



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Associação entre Doença de Crohn e Sarcoidose Pulmonar: Revisão Sistemática da Literatura e Análise Descritiva dos Resultados

Marina Campos Simões Cabral

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Ficha Catalográfica

Elaborada pela bibliotecária Sônia Abreu - Biblioteca Gonçalo Moniz:
Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA

C117 Cabral, Marina

Associação entre doença de Crohn e sarcoidose pulmonar: revisão sistemática da literatura e análise descritiva dos resultados / Marina Campos Simões Cabral - Salvador, 2013.

viii; 20 p.

Professor orientador: Prof^ª. Dr^ª. Ana Thereza Cavalcanti Rocha.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Doença de Crohn. 2. Pulmão - inflamação. I.Rocha, Ana Thereza Cavalcanti.
II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU - 616.34-002



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Associação entre Doença de Crohn e Sarcoidose Pulmonar: Revisão Sistemática da Literatura e Análise Descritiva dos Resultados

Marina Campos Simões Cabral

Professor orientador: **Ana Thereza Cavalcanti Rocha**

Monografia de Conclusão do
Componente Curricular
MEDB60/2012.2, como pré-
requisito obrigatório e parcial para
conclusão do Curso Médico da
Faculdade de Medicina da Bahia
da Universidade Federal da Bahia,
apresentada ao Colegiado do Curso
de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Março, 2013

Monografia: *Associação entre Doença de Crohn e Sarcoidose Pulmonar: Revisão Sistemática da Literatura e Análise Descritiva dos Resultados*, de **Marina Campos Simões Cabral**.

Professor orientador: Ana Thereza Cavalcanti Rocha

COMISSÃO REVISORA

- **Ana Thereza Cavalcanti Rocha** (Presidente), Professora Assistente do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Paulo Novis Rocha**, Professor Adjunto do Departamento de Medicina e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Márcio Cajazeira Aguiar**, Professor Adjunto do Departamento de Biomorfologia Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Mansueto Gomes Neto**, Doutorando do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

Membro suplente

- **Marcus Miranda Lessa**, Professor Adjunto do Departamento Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Salvador (Bahia)
Março, 2013

*"Só quem se arrisca a ir longe demais
descobre o quão longe se pode ir."*

T. S. Elliot

Dedico esta monografia àqueles que sempre acreditaram no meu potencial e enchem minha vida de alegria: Meus pais Renato e Sônia, minhas irmãs Renata e Júlia, Victor e meus queridos amigos.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

- UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 - Faculdade de Medicina da Bahia

FONTES DE FINANCIAMENTO

- Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço à professora Ana Thereza por sua dedicação, disponibilidade e pelo profundo aprendizado proporcionado pela sua orientação.
- Aos membros da Comissão Revisora, os professores Paulo Rocha, Márcio Aguiar e Mansueto Gomes Neto, por participarem de forma decisiva desta importante etapa da minha formação acadêmica.
- Aos membros do Núcleo de Formação Científica da Faculdade de Medicina da Bahia pelo esforço e dedicação empregados para que as monografias de conclusão de curso sejam elaboradas com excelência.
- Aos meus colegas de turma pelo apoio e incentivo que permitem o enfrentamento diário das dificuldades do curso médico com mais força e doçura.

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. INTRODUÇÃO	5
IV. METODOLOGIA	8
V. RESULTADOS	10
VI. DISCUSSÃO	14
VII. CONCLUSÕES	17
VIII. SUMMARY	18
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

FIGURA 1. Seleção de Artigos Pesquisados no PubMed **10**

FIGURA 2. Seleção de Artigos Pesquisados no Web of Science **11**

TABELAS

TABELA I. Estágios da Sarcoidose **6**

TABELA 1. Relatos de Casos de Doenças Inflamatórias Intestinais e Sarcoidose Pulmonar publicados entre 2003 e 2012 **12**

I. RESUMO

ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA DE CROHN E SARCOIDOSE PULMONAR: REVISÃO DA LITERATURA E ANÁLISE DESCRITIVA DOS RESULTADOS

Introdução: A sarcoidose e a Doença de Crohn (DC) são doenças granulomatosas de etiologia desconhecida e raramente acontecem concomitantemente em um mesmo paciente. A DC e a sarcoidose podem representar diferentes espectros da mesma doença granulomatosa idiopática, como em uma síndrome de sobreposição, ou pode ser que as similaridades entre elas ocorram ao acaso. **Objetivo:** Revisar sistematicamente a literatura sobre a associação entre DC e sarcoidose pulmonar, comparando os relatos desta associação entre 2003 e 2012. **Metodologia:** Uma pesquisa nos bancos de dados MEDLINE, Scielo, Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e Web of Science, foi feita independentemente por 2 investigadores. A estratégia de busca incluiu os termos “MeSH”: [(“inflammatory bowel disease” OR “ulcerative colitis” OR “Crohn’s disease”) AND (“sarcoidosis”)] no título/resumo, com os limites: publicação nos últimos 10 anos, seres humanos e línguas Portuguesa, Inglesa, Espanhola, Italiana ou Francesa. Foi feita ainda análise das referências de cada estudo para inclusão de relatos adicionais. Estudos abordando doenças infecciosas pulmonares foram excluídos. A análise dos estudos selecionados foi descritiva. **Resultados:** Foram obtidas 199 citações, sendo selecionados 16 relatos de casos. Quanto aos casos, a idade de apresentação dos sintomas variou de 8 a 64 anos. Na maioria, a DII se apresentou antes dos sintomas pulmonares que em geral foram tosse seca e/ou dispneia, ou pacientes assintomáticos, exceto por alterações radiológicas pulmonares. Os achados radiológicos mais frequentes foram linfadenopatia hilar e mediastinal; nódulos foram raros. O estudo anatomopatológico revelou em todos os casos a existência de granulomas epitelióides não caseosos, com resultados negativos para *Micobacterium tuberculosis* na maioria. Não se observou um padrão no emprego da terapêutica imunossupressora. Em alguns, manteve-se o esquema terapêutico preexistente para a DII, sendo que na maioria houve uso de corticoides e houve ainda relatos da não adoção de terapêutica específica. A resposta do paciente à terapia empregada variou e, em geral, foi favorável, mas não foi possível observar relação específica entre droga-sucesso terapêutico. **Conclusões:** Não é possível afirmar ainda a existência de uma síndrome de sobreposição entre DII e sarcoidose pulmonar, devido a inconsistência dos relatos de caso e a carência de estudos prospectivos. O prognóstico geral dos pacientes é favorável, porém é fundamental que mais estudos sejam feitos para guiar o tratamento e orientar o prognóstico de pacientes com doenças granulomatosas idiopáticas.

Palavras-chave: 1. Doença de Crohn. 2. Sarcoidose

II. OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho foram avaliar a existência de uma relação patofisiológica, de algum padrão de apresentação clínica e de resposta ao tratamento entre a sarcoidose pulmonar e a Doença de Crohn através da realização de uma revisão sistemática da literatura.

III. INTRODUÇÃO

A sarcoidose e a Doença de Crohn (DC) são doenças granulomatosas de etiologia desconhecida e que raramente acontecem concomitantemente em um mesmo paciente (1). Há geralmente dificuldades no estabelecimento do diagnóstico definitivo, por terem uma apresentação clínica variada e por ocorrerem com uma frequência relativamente baixa em enfermarias de clínica médica.

O primeiro relato marcante de Doença Inflamatória Intestinal granulomatosa foi feito por Burrill B. Crohn, Leon Ginzburg e Gordon D. Oppenheimer em 1932 quando descreveram 14 casos de pacientes que apresentaram a ileíte regional, então nomeada (2). Apesar do trabalho de Crohn e cols. ter trazido a patologia que hoje conhecemos como Doença de Crohn à tona, outros autores reconheceram-na como uma entidade distinta cerca de um século antes. Após a publicação do artigo de Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, a doença foi melhor descrita através da publicação de sucessivas séries de casos, gerando um maior conhecimento acerca de sua fisiopatologia podendo diferenciá-la da Retocolite Ulcerativa (3).

Hoje sabemos que as Doenças Inflamatórias intestinais (DII) se caracterizam pelo processo de inflamação crônica no trato gastrointestinal e incluem a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). As DII parecem resultar de uma ativação inapropriada do de células imunes localizadas na mucosa intestinal na presença de uma flora bacteriana normal. Essa resposta aberrante parece ser facilitada por defeitos na função de barreira do epitélio intestinal e do sistema imune da mucosa (4). Evidências clínicas sugerem que fatores genéticos podem contribuir para a suscetibilidade às DII, bem como precipitantes ambientais.

A RCU se caracteriza por episódios recorrentes de inflamação restritos à camada mucosa intestinal, envolve em geral o reto podendo se estender de forma contínua e proximal a outras regiões do cólon. Já a DC é caracterizada pela inflamação transmural do trato gastrointestinal e pode envolvê-lo em toda a sua extensão: da boca à região perianal. Histologicamente pode-se observar a formação de granulomas não caseosos de células epitelióides.

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica, de etiologia desconhecida, que normalmente atinge jovens e adultos e frequentemente se apresenta com linfadenopatia hilar bilateral, infiltrados pulmonares e lesões oculares e dermatológicas. Sua classificação clínica é baseada em achados radiográficos torácicos sendo dividida em estágios I, II, III e IV (TABELA I). O diagnóstico é estabelecido quando os achados clínico-radiológicos são apoiados pela evidência histológica de granulomas epitelióides não-caseosos, e, ao mesmo tempo, granulomas de causa conhecida e reações sarcóides locais são excluídos (5). Sua etiologia é ainda desconhecida, mas sabe-se que a presença de inflamação granulomatosa resulta de uma resposta imune celular exagerada a um ou mais antígenos.

TABELA I: Estágios da sarcoidose

<i>Estágios</i>	<i>Características da radiografia de tórax</i>	<i>Frequência (%)</i>	<i>Taxas de remissão espontânea(%)</i>
0	Normal	5 a 10	—
I	LHB	50	55 a 90
II	LHB e infiltrados parequimatosos	25	40 a 70
III	Infiltrados parequimatosos sem LHB	15	10 a 20
IV	Sinais de fibrose	5 a 10	0 a 5

LHB = linfadenopatia hilar bilateral

Retirada e adaptada de: Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. Eur Respir J Suppl. 2001 Sep;32:56s-68s (5).

As DII e a sarcoidose são consideradas como entidades distintas, clinicamente diferenciadas principalmente com base nos órgãos que são primariamente envolvidos: intestino e pulmões, respectivamente (6). As bases fisiopatológicas da relação entre as DII e a sarcoidose não são claras. Sabe-se, contudo, que a susceptibilidade genética e distúrbios da imunidade celular representam importantes papéis no desenvolvimento de ambas (7).

Tendo como ponto de partida o estudo de um caso clínico de paciente que apresentou concomitantemente a DC e a sarcoidose pulmonar, levantou-se as hipóteses de que estas patologias poderiam representar diferentes espectros de uma mesma doença granulomatosa idiopática, como em uma síndrome de sobreposição, ou que as similaridades entre elas ocorreriam ao acaso. Para investigar estas possibilidades, foi realizada uma revisão sistemática da literatura, procurando descrever e comparar os relatos de casos clínicos publicados nos últimos 10 anos.

IV. METODOLOGIA

Foi realizada uma busca por estudos que reportassem simultaneamente as DII e a Sarcoidose de forma independente por dois investigadores, através da pesquisa nos seguintes bancos de dados on-line: MEDLINE em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (de 1966 a março de 2012), Cochrane em <http://cochrane.bvsalud.org>, Scielo em <http://www.scielo.org> e Web of Science em <http://apps.webofknowledge.com>.

A Estratégia de busca adotada incluiu os termos (“Medical Subject Headings” ou “MeSH”): (“inflammatory bowel disease” OR “ulcerative colitis” OR “Crohn’s disease”) AND (“sarcoidosis”) tratados no título e/ou resumo da publicação. Foram aplicados os seguintes limites: data de publicação ter ocorrido nos últimos 10 anos, estudos em seres humanos e estudos nas línguas Portuguesa, Inglesa, Italiana ou Espanhola. As demais publicações foram excluídas.

A seleção dos estudos foi baseada na leitura do seu título e resumo e, quando necessário, na leitura do texto completo pelos investigadores. Estudos que incluíram discussão de alguma forma de associação entre as DII e a Sarcoidose pulmonar em um mesmo paciente foram selecionados; aqueles que abordaram outros tipos de acometimento pulmonar, como doenças infecciosas e tromboembolismo venoso, por exemplo, foram excluídos. Foram excluídos desta análise também os estudos investigando a associação genotípica. Todos os estudos encontrados e obtidos tiveram suas referências avaliadas para estudos adicionais sobre o tema.

As referências e os dados relevantes de cada estudo foram obtidos e inseridos em uma tabela do *software Excel* (Microsoft; Redmond, WA) para serem resumidos e analisados. Entre os relatos de caso foram colhidas informações sobre: idade de acometimento, gênero, tipo de DII, sintomas pulmonares, relação temporal entre a DII e a Sarcoidose pulmonar, medicações em uso no momento do diagnóstico, achados radiológicos, achados histopatológicos, tratamento utilizado e resposta clínica ao tratamento.

O software *EndNote* (versão X1) foi utilizado para pesquisar on-line especificamente cada estudo selecionado, criando um banco de estudos para citação do texto final.

V. RESULTADOS

Foram obtidos 146 artigos através da estratégia de busca no MEDLINE, sendo selecionados pelos critérios pré-estabelecidos 29 deles. Dentre os artigos selecionados, 11 eram relatos de casos da concomitância da DC ou RCU e da sarcoidose em um mesmo paciente e 18 eram artigos que tratavam a interação sob a perspectiva genotípica (FIGURA 1).

A busca através do Web of Science gerou 199 artigos. Destes, foram selecionados 26 por abordarem a interação buscada; 11 desses artigos eram relatos de casos da concomitância da DC ou RCU e da sarcoidose em um mesmo paciente e 15 eram artigos que tratavam esta interação sob uma perspectiva genotípica (FIGURA 2).

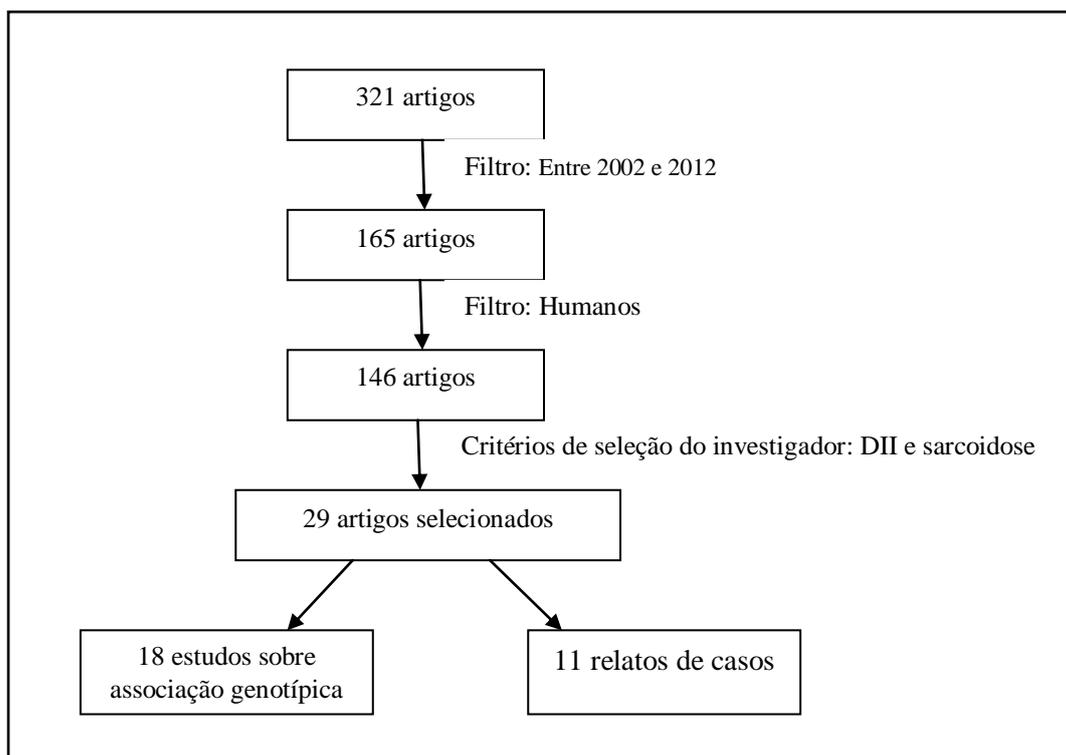


FIGURA 1: Seleção de artigos pesquisados no PubMed

As buscas realizadas na Base de Dados Cochrane de Revisões Sistemáticas e no Scielo não obtiveram resultados adicionais para a associação entre a sarcoidose e as doenças inflamatórias intestinais (DC e RCU).

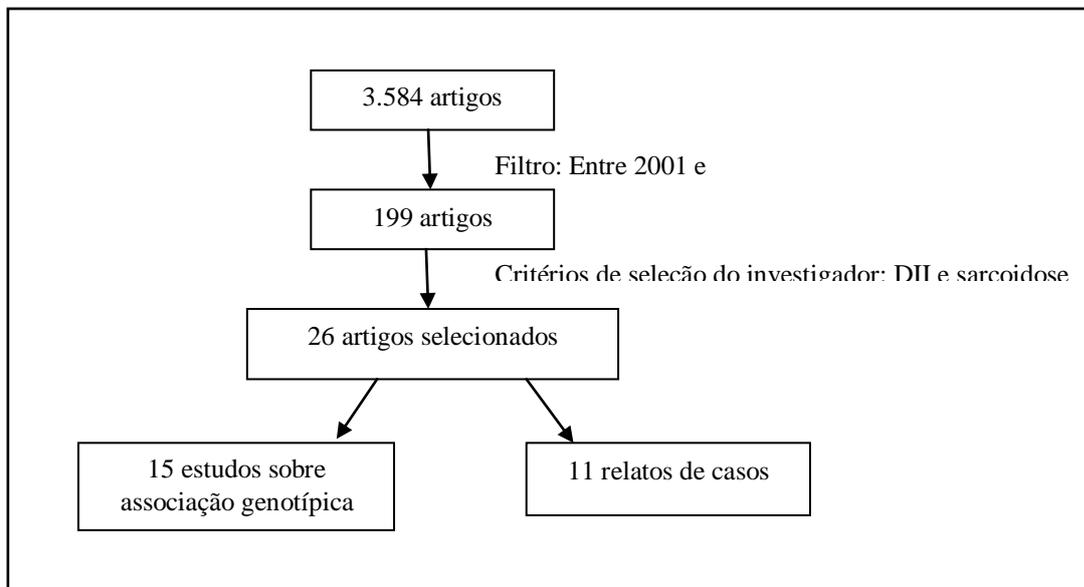


FIGURA 2: Seleção de artigos pesquisados no Web of Science

Ao todo foram obtidos 15 artigos (6, 8-21) totalizando 16 relatos de pacientes que apresentavam concomitantemente uma DII (DC ou RCU) e a sarcoidose entre 2003 e 2012 para a revisão. Apenas o relato de Vaiphei e cols. não pôde ser obtido na íntegra. Dados relevantes destes artigos foram retirados para a construção de uma tabela onde as formas de apresentação das patologias, as condutas diagnósticas e terapêuticas dos casos relatados são apresentadas e comparadas (TABELA 1).

A idade de início da apresentação dos sinais e sintomas variou de 8 a 64 anos, sendo em média de 33,6 anos. Ambos os gêneros foram afetados: em 9 casos o paciente era do sexo feminino e nos outros 7 do sexo masculino. Na maioria dos relatos (62,5%), a DII se apresentou antes da manifestação pulmonar. O sintoma pulmonar mais comum foi tosse seca e/ou dispneia enquanto que alguns pacientes não apresentavam quaisquer sintomas respiratórios. Dentre os pacientes que já tinham o diagnóstico de DII, todos faziam uso de imunomoduladores como a mesalazina, metotrexato, infliximab, sulfasalazina, natazulimab ou de corticoides em posologias variadas.

Linfadenopatia hilar e/ou mediastinal estavam presentes em 43,7% dos casos em radiografias e tomografias computadorizadas do tórax. O estudo anatomopatológico revelou em todos os casos a existência de granulomas epitelióides não caseosos, presentes na sarcoidose. Na grande maioria, os autores relataram a realização de testes (coloração e/ou cultura) para a detecção de *Micobacterium tuberculosis* ou outro microorganismo, sendo o resultado negativo em todos.

TABELA 1: Relatos de caso de DII e sarcoidose pulmonar publicados entre 2003 e 2012

Autor/Ano	Idade (anos)	Sexo	DII	Medicação	SP	Rx/TC	Histopatol.	Tx	Evolução
Al-Binali, A.M./ 2003	11	M	DC (depois)	-	Tosse e Dispneia	Nódulos periféricos. Sem adenopatia hilar	Granulomas não caseosos irregularmente dispersos	-	Regressão espontânea
Dobbin, C.J./ 2003	31	F	DC	Corticoide Mesalazina	Sem sintomas	Adenopatia hilar e mediastinal	Granulomas epitelióides não caseosos	-	Regressão espontânea
Omori, H./ 2004	38	M	DC	Corticoide Mesalazina	Tosse seca e Dispneia	Opacidades nodulares. Sem adenopatia	Granulomas epitelióides não caseosos sub epiteliais	Corticoide Isoniazida; Rifampicina; Estreptomina	Melhora progressiva
Furlan, A./2005	39	M	RCU	Corticoide Metotrexato	Sem sintomas	Adenopatia paratraqueal e mediastinal. Nódulos no parênquima	Nódulos epitelióides	-	-
Shulimzon, T. /2007	64	F	DC (depois)	-	Tosse produtiva	Opacidade pulmonar com padrão alveolar	Múltiplos granulomas com necrose	Corticoide Ciclosporina Mercaptopurina	Resolução dos sintomas
Shulimzon, T. /2007	26	F	DC (depois)	-	Tosse	Opacidade pulmonar	Granulomas epitelióides	Corticoide Mesalazina	Resolução dos sintomas
Yüksel, O. /2007	60	F	RCU	Sulfasalazina	Tosse e Dispneia	Adenopatia hilar bilateral. Infiltração pulmonar reticular	Granulomas epitelióides com células gigantes	Corticoide Sulfasalazina	-
Hayashi, T. /2008.	33	F	RCU	Sulfasalazina Corticoide	Sem sintomas	Adenopatia hilar. Sombra granular difusa	-	-	-
Kallel, L. /2010	30	F	DC (depois)	-	Sem sintomas	-	-	Corticoide Azatioprina	Melhora progressiva
Takahashi, H., /2010	35	M	DC	Infliximab	Febre e Tosse	Infiltrados nodulares bilaterais	-	Infliximab	Melhora progressiva
Roblin, E./2010	13	F	DC (depois)	-	Tosse seca e Dispneia	Duas lesões escavadas isoladas	Granuloma epitelióide	Infliximab	Melhora progressiva
Izumikawa, K./ 2011.	24	M	DC	Corticoide Mesalazina	Sem sintomas	Adenopatia hilar e mediastinal. Pequenas lesões nodulares	Granulomas epitelióides sem necrose caseosa	Corticoide	Melhora gradual
Parisinos, C.A./ 2011	37	M	DC	Natalizumab	Tosse seca	Linfadenopatia hilar e mediastinal	Linfadenite com granulomas não caseosos	Corticoide Azatioprina	Sarcoidose refratária
Parisinos, C.A./2011	38	M	DC	Natazilumab	Tosse seca	Nódulos pulmonares	Granulomas epitelióides não caseosos	Corticoide	Sem melhora
Pain-Prado, E. /2012	8	F	DC (depois)	-	Dispneia	Nódulos múltiplos e difusos	-	-	Regressão espontânea
Yeboah, J. /2012	52	F	DC	Corticoide Mercaptopurina	Tosse seca	Adenopatia hilar bilateral. Opacidades nodulares difusas	-	Corticoide	-

Legenda: **DII** - Doença Inflamatória Intestinal; **Medicação** - Medicação em uso; **SP** - Sintomas pulmonares; **Rx/TC** - Radiografia de tórax/Tomografia computadorizada de tórax; **Histopatol.** - Achados histopatológicos pulmonares; **Tx** - Terapêutica adotada; **F** - Sexo Feminino; **M**- Sexo Masculino; **(depois)** - A DII ocorreu após o diagnóstico de Sarcoidose pulmonar; "-" - Informação não encontrada.

Não se observou um padrão no emprego da terapêutica imunossupressora nos casos relatados. Em alguns, manteve-se o esquema terapêutico para a DII preexistente, em outros fez-se uso de corticoides em doses variadas e houve ainda relatos da não adoção de terapêutica específica. A resposta do paciente à terapia empregada variou e, em geral, foi favorável, mas não foi possível observar relação específica entre droga específica e sucesso terapêutico.

VI. DISCUSSÃO

A concorrência de DC ou RCU e sarcoidose pulmonar tem sido esporadicamente relatada na literatura. Chama a atenção para uma possível síndrome de sobreposição, o fato da DC e da sarcoidose serem doenças granulomatosas e acometerem órgãos em comum como olhos, articulações e pele, apesar do órgão primordial afetado ser distinto: intestinos e pulmão, respectivamente. É possível que a DC e a sarcoidose representem diferentes espectros do mesmo processo de doença, como em uma síndrome de sobreposição distinta entre duas doenças granulomatosas idiopáticas, como também que as similaridades entre essas doenças ocorram ao acaso (22). Assim, tem-se buscado estudar essa possível associação através de relatos de casos, estudos em registros ou até mesmo através de avaliações genotípicas.

Os relatos de caso que documentam a coexistência da DC e da sarcoidose apontam uma possível ligação entre elas. Em uma revisão da literatura realizada em 2007 incluindo casos desde 1987, Black e cols. (7) apresentaram um total de 55 relatos de achados pulmonares, incluindo sarcoidose, entre 155 pacientes com DII. Tais relatos são importantes para gerar hipóteses sobre a ocorrência concomitante destas doenças, seja pelo acaso ou por uma associação fundamentada numa base patológica comum, e, assim contribuir para um melhor diagnóstico, prognóstico e tratamento do acometimento pulmonar em um paciente com DII. A presente revisão compilou 16 relatos de caso publicados entre os anos de 2003 e 2012, dos quais 12 pacientes apresentaram concomitantemente DC e sarcoidose pulmonar e 4 RCU e sarcoidose pulmonar.

Investigações sobre o acometimento pulmonar em pacientes com DII, apesar de limitadas, revelam que os sintomas pulmonares podem estar presentes em uma frequência maior neste grupo de pacientes em relação à população em geral. As grandes vias aéreas são os locais mais frequentemente envolvidos, com bronquiectasias, enquanto que as doenças parenquimatosas são mais raras (7). A prevalência do acometimento pulmonar dentre as manifestações extra intestinais das DII é considerada baixa (22), com isso agrava-se a dificuldade de realização de estudos epidemiológicos. Percebe-se que a maioria das publicações está sob a forma de relatos e séries de casos

com o intuito de descrever com detalhes o quadro clínico apresentado, testes diagnósticos, terapêutica adotada, bem como a evolução destes pacientes.

O diagnóstico de sarcoidose em nosso meio, deve ser de exclusão e depende de um conjunto de achados clínicos, radiológicos e histopatológicos, sendo, portanto fundamental que outras patologias mais prevalentes sejam descartadas, em especial aquelas causadas por micobactérias. No entanto, incluir sarcoidose como uma das possíveis etiologias, quando são encontrados granulomas em exames anatomopatológicos não totalmente conclusivos, é importante para evitar que o paciente seja submetido a novos exames invasivos e para que a terapêutica imunossupressora seja iniciada. A falta de especificidade dos sintomas da sarcoidose ou até mesmo a ausência deles, torna imprescindível a realização de exames complementares como radiografia de tórax e tomografia computadorizada. Na série de casos aqui compilada, o achado de adenopatias hilares bilaterais nestes exames foi frequente, sendo altamente sugestivo desta patologia em estágios I e II (TABELA I).

É importante também esclarecer que em alguns relatos, as doenças pulmonares podem se apresentar como complicação extraintestinal do uso de medicamentos imunomoduladores como sulfasalazina, infliximab e mesalazina em pacientes com DII (14, 22, 23). Por isso, em um paciente com DII e alguma forma de acometimento pulmonar, deve-se sempre acrescentar às suspeitas diagnósticas as doenças induzidas por drogas. Além disso, a imunomodulação promovida por estes medicamentos ou por corticosteroides leva a uma maior susceptibilidade a microorganismos, a exemplo do *Mycobacterium tuberculosis* que deve ser sempre afastado como possível diagnóstico diferencial devido a sua alta prevalência em nosso meio. Em todos os relatos avaliados, os autores deixam claro que a pesquisa por micobactérias foi realizada (através de coloração e/ou cultura de amostras retiradas através de biópsia) e em apenas um deles (10) o paciente foi tratado com drogas contra tuberculose, empiricamente antes do resultado da cultura que foi negativa.

O prognóstico dos pacientes que apresentam DII e sarcoidose em concomitância, em geral, é favorável e o tratamento para as duas patologias, separadamente, envolve o emprego de imunossupressão ou imunomodulação. A continuidade da terapêutica, portanto, não precisa necessariamente ser alterada e a adição empírica de corticoides foi

usada em alguns casos. Similarmente, nesta revisão observou-se que o desfecho do tratamento da sarcoidose pulmonar foi, na maioria dos relatos, de melhora progressiva.

A fragilidade das evidências reveladas nos estudos do tipo relato de caso tenta ser compensada pela busca desta associação no âmbito genotípico. Apesar de não ter sido objetivo do presente trabalho, foram encontrados na busca estudos sob a perspectiva genotípica que reportam dados ainda divergentes quanto a ocorrência comum de mutações em loci gênicos de risco na DC e na sarcoidose. A exemplo de Franke e cols. (24) que revelaram um novo locus de susceptibilidade para a DC e a sarcoidose no cromossomo 10p12.2., enquanto que Akahoshi e cols. (25) que estudaram a ocorrência de mutações no gene CARD15, comuns na DC e em outras doenças granulomatosas, não encontraram tal concordância em pacientes com sarcoidose. Tais estudos se mostram promissores para a elucidação de caminhos fisiopatológicos das doenças inflamatórias crônicas. Embora alguns autores sugeriram que as baixas sensibilidade e especificidade conferidas a marcadores individuais, como um alelo, conferem fragilidade desses dados em relação à questão clínica (26).

Um estudo realizado por *Rajoriya e cols.* (27) no Reino Unido adiciona uma evidência epidemiológica importante ao avaliar a existência de doenças inflamatórias crônicas e imunologicamente mediadas em 1.510 pacientes com sarcoidose, seguidos por 30 anos. Os autores revelam uma associação significativa entre sarcoidose e a RCU (razão de chances ajustada de 2,14. IC de 95% 1,11 - 3,74). Já DC, que aparenta uma maior aproximação clínica e fisiopatológica da sarcoidose, contudo, não demonstrou uma associação significativa (razão de chances ajustada de 1,52. IC de 95% 0,61 - 3,14).

VII. CONCLUSÕES

1. A presente revisão sistemática resultou em apenas 16 casos da associação entre DII e sarcoidose pulmonar, confirmando a raridade da concomitância destas duas entidades.
2. Não é possível, ainda, afirmar a existência de uma síndrome de sobreposição da sarcoidose e da DC pela inconsistência dos relatos individuais e pela carência de estudos prospectivos.
3. Não se observou um padrão no emprego da terapêutica imunossupressora nos pacientes com sarcoidose pulmonar e DC concomitantemente, mas o prognóstico geral deles é favorável.
4. É importante que mais estudos sejam publicados para guiar o tratamento e orientar o prognóstico de pacientes com doenças granulomatosas idiopáticas.

VIII. SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN CROHN'S DISEASE AND PULMONARY SARCOIDOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE AND DESCRIPTIVE ANALYSIS OF RESULTS

Introduction: Sarcoidosis and Crohn's Disease (CD) are both granulomatous diseases of uncertain etiology and rarely occur in the same patient. CD and Sarcoidosis may represent different spectra of the same idiopathic granulomatous disease, like an overlap syndrome, or their similarity may only occur by chance. **Objective:** To perform a systematic review of the literature about the association between CD and Pulmonary Sarcoidosis, comparing the reports published between 2003 and 2012. **Methodology:** MEDLINE, Scielo, Cochrane and Web of Science databases were searched by 2 independent reviewers. The search strategy included Mesh terms: [(“inflammatory bowel disease” OR “ulcerative colitis” OR “Crohn’s disease”) AND (“sarcoidosis”)] in title/abstract; the limits were: articles published in the last 10 years, involving humans, in English, Portuguese, Spanish, Italian and French. Every article's reference was searched for additional reports. Articles reporting infectious pulmonary diseases were excluded. The analysis of selected articles was descriptive. **Results:** 199 articles were obtained, 16 case reports were selected. In these reports, the age of onset of symptoms ranged from 8 to 64 years-old. In most, the Inflammatory Bowel Disease presented before the pulmonary symptoms, which were generally dry cough and/or dyspnea, or no symptoms, except for pulmonary radiological findings. The most common radiological findings were mediastinal and hilar lymphadenopathy; nodules were rare. Pathological examination revealed in all cases the presence of noncaseating epithelioid granulomas, with negative results for *Mycobacterium tuberculosis* in the majority. There was no consistent pattern in the use of immunosuppressive therapy. In some, the therapeutic regimen for IBD was maintained; in most cases steroids were used and there was also reports of no specific therapy adopted. The patient's response to therapy varied and in general was favorable. It was not possible to observe specific relationship between drug and treatment success. The search for the association of genotypic data did not lead to a common genetic susceptibility. **Conclusions:** There are few published case reports about the coexistence of CD and Pulmonary Sarcoidosis. It's not possible yet to confirm the existence of an overlap syndrome between these entities due to the paucity of case reports, the lack of prospective studies and disagreements about susceptible genes. The overall prognosis is favorable, but it is essential to perform more studies to guide treatment of patients with idiopathic granulomatous diseases.

Keywords: 1. Crohn's Disease; 2. Sarcoidosis

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McCormick PA, O'Donoghue DP, FitzGerald MX. Crohn's colitis and sarcoidosis. *Postgrad Med J*. 1986 Oct;62(732):951-3.
2. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med*. 2000 May;67(3):263-8.
3. Aufses AH, Jr. The history of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2001 Feb;81(1):1-11, vii.
4. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002 Aug 8;347(6):417-29.
5. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl*. 2001 Sep;32:56s-68s.
6. Al-Binali AM, Scott B, Al-Garni A, Montgomery M, Robertson M. Granulomatous pulmonary disease in a child: an unusual presentation of Crohn's disease. *Pediatr Pulmonol*. 2003 Jul;36(1):76-80.
7. Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*. 2007 Feb;131(2):524-32.
8. Hayashi T, Nakamura T, Kurachi K, Asai Y, Nakajima A, Suzuki S, et al. Ulcerative colitis accompanied with sarcoidosis and dermatomyositis: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2008 Apr;51(4):474-6.
9. Shulimzon T, Rozenman J, Perelman M, Bardan E, Ben-Dov I. Necrotizing granulomata in the lung preceding colonic involvement in 2 patients with Crohn's disease. *Respiration*. 2007;74(6):698-702.
10. Omori H, Asahi H, Inoue Y, Irinoda T, Saito K. Pulmonary involvement in Crohn's disease - Report of a case and review of the literature. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004 Mar;10(2):129-34.
11. Dobbin CJ, Moriarty C, Bye PT. Granulomatous diseases in a patient with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2003 Mar;2(1):35-7.
12. Furlan A, Podswiadek M, Cozzi F, Todesco S. [Tenosynovitis of the ankles as onset of sarcoidosis in a patient with ulcerative colitis]. *Reumatismo*. 2005 Jul-Sep;57(3):197-200.

13. Yuksel O, Arhan M, Koklu S, Oguz P, Parlak E. Onerous concomitant complications of ulcerative colitis: a case report. *Z Gastroenterol*. 2007 May;45(5):379-81.
14. Takahashi H, Kaneta K, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Ashida T, Kohgo Y, et al. Sarcoidosis during infliximab therapy for Crohn's disease. *J Dermatol*. 2010 May;37(5):471-4.
15. Roblin E, Pecciarini N, Yantren H, Dubois R, Hameury F, Bellon G, et al. [Granulomatous pulmonary involvement preceding diagnosis of Crohn disease: a pediatric case report]. *Arch Pediatr*. 2010 Sep;17(9):1308-12.
16. Izumikawa K, Motoi N, Takaya H, Miyamoto A, Eishi Y, Yoshimura K, et al. A Case of Concurrent Sarcoidosis, Aortitis Syndrome and Crohn's Disease. *Intern Med*. [Article]. 2011;50(23):2915-7.
17. Parisinos CA, Lees CW, Wallace WA, Satsangi J. Sarcoidosis complicating treatment with natalizumab for Crohn's disease. *Thorax*. 2011 Dec;66(12):1109-10.
18. Pain-Prado E, Rais A, Madhi F, Orzechowski C, Dubern B, Epaud R. Pulmonary and hepatic nodular lesions precede the diagnosis of Crohn's disease in an 8-year-old girl: a case study and review of the literature. *Acta Paediatr*. Feb;101(2):e86-9.
19. Kallel L, Fekih M, Ben Ghorbel I, Chelly I, Houman H, Filali A. [A rare case of systemic sarcoidosis followed by Crohn's disease: a fortuitous association or etiopathogenic link?]. *Presse Med*. 2010 Jan;39(1):148-50.
20. Yeboah J, Sharma OP. Co-existence of Crohn's disease, sarcoidosis and malignant lymphomas. *JRSM Short Rep*. 2012 Feb;3(2):10.
21. Vaiphei K, Gupta N, Sinha SK, Nagi B, Singh K. Association of ulcerative colitis with pulmonary sarcoidosis, subcutaneous lipomatosis and appendiceal adenocarcinoma. *Indian J Gastroenterol*. 2003 Sep-Oct;22(5):193-4.
22. Storch I, Sachar D, Katz S. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2003 Mar;9(2):104-15.
23. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994 Jul;19(1):7-21.
24. Franke A, Fischer A, Nothnagel M, Becker C, Grabe N, Till A, et al. Genome-wide association analysis in sarcoidosis and Crohn's disease unravels a common susceptibility locus on 10p12.2. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1207-15.

25. Akahoshi M, Ishihara M, Namba K, Kitaichi N, Ando Y, Takenaka S, et al. Mutation screening of the CARD15 gene in sarcoidosis. *Tissue Antigens*. 2008 Jun;71(6):564-7.
26. Cerri S, du Bois RM, Spagnolo P. Genetic commonality between inflammatory bowel disease and sarcoidosis: the beginning of the end or the end of the beginning? *Eur Respir J*. 2011 Mar;37(3):489-91.
27. Rajoriya N, Wotton CJ, Yeates DG, Travis SP, Goldacre MJ. Immune-mediated and chronic inflammatory disease in people with sarcoidosis: disease associations in a large UK database. *Postgrad Med J*. 2009 May;85(1003):233-7.