GE J Port Gastrenterol. 2012;**19(3)**:140–142

Jornal Português de Gastrenterologia
Portuguese Journal of Gastroenterology
www.elsevier.pt/ge

CASO CLÍNICO

Diarreia crónica

Sheila Ferreira[a,*], Miriam Magalhães[a], Isabel Cotrim[b], Amália Pereira[a] e Renato Saraiva[a]

[a] *Serviço de Medicina Interna, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal*
[b] *Serviço de Gastrenterologia, Hospital de Santo André, EPE, Leiria, Portugal*

Recebido a 6 de fevereiro de 2010; aceite a 29 de novembro de 2010
Disponível na Internet a 31 de maio de 2012

PALAVRAS-CHAVE
Diarreia crónica;
Polineuropatia amiloidótica familiar

Resumo Os autores descrevem um caso clínico de uma mulher de 46 anos, enviada à consulta de Medicina Interna, em 2005, por um quadro de diarreia crónica arrastada com cerca de 8 anos de evolução, acompanhada de perda ponderal significativa já com estudo realizado inconclusivo. Entretanto iniciara episódios repetidos de lipotimia e incontinência de esfíncteres urinário e anal. Após estudo etiológico exaustivo, chegou-se ao diagnóstico de polineuropatia amiloidótica familiar confirmada pela pesquisa de mutação da proteína TTRMet30, tendo a doente sido submetida a transplante hepático.
© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

KEYWORDS
Chronic diarrhea;
Familial amyloidotic polyneuropathy

Chronic diarrhea

Abstract We report a case of a 46-year old woman with chronic diarrhoea for the previous eight years associated with significant weight loss. Subsequently the patient developed neurological symptoms with recurrent syncope events as well as urinary and anal incontinence. The diagnostic approach included a detailed clinical history and physical examination plus laboratory, endoscopic, radiology and neurological exams. A definitive diagnosis was made of familial amyloidotic polyneuropathy after confirmation of the specific protein mutation – TTRMet30-linked to this condition. The patient underwent successful liver transplantation.
© 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondência.
Correio eletrónico: sheilapf78@gmail.com (S. Ferreira).

0872-8178/$ – see front matter © 2010 Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpg.2012.04.005

Introdução

Diarreia crónica define-se como uma alteração no trânsito intestinal caracterizada pela alteração da consistência das fezes, aumento do número de frequência das dejeções (mais de dejeções diárias) e peso fecal superior a 200 g/24 h, prologando-se por mais de 4 semanas. O diagnóstico diferencial pode ser muito complexo e abrangente, pois pode ter inúmeras etiologias: causas infecciosas, endócrino-metabólicas, neoplásicas, funcionais e medicamentosas.

Caso clínico

Doente do sexo feminino, de 46 anos, caucasiana, residente em Leiria. Referenciada à consulta de Medicina Interna por diarreia crónica com estudo inconclusivo, episódios de lipotimia e incontinência esfincteriana.

Referia o início do quadro há 8 anos (1997) com cerca de 6 dejeções diarreicas/dia, líquidas, por vezes com resíduos alimentares, diurnas e noturnas, sem sangue, sem muco e sem tenesmo ou falsas vontades.

Negava fatores desencadeantes ou outros sintomas acompanhantes, nomeadamente náuseas, vómitos, febre, artralgias, alterações cutâneas, dor abdominal, esteatorreia. Os antecedentes pessoais eram irrelevantes. Do historial familiar, a doente era filha única de pai incógnito e negava patologia relevante da linha materna. Não existia igualmente registo de viagens recentes ou hábitos medicamentosos previamente ao início da diarreia.

Dos exames complementares, realizados na altura, fez hemograma, bioquímica completa, estudo hormonal incluindo FSH, LH, PTH, cortisol, TSH, T3 e T4 totais e livres, que se encontravam dentro dos valores normais. O proteinograma eletroforético e os doseamentos de imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM), auto-anticorpos (ANA, ANCA, antiendomísio, antitransglutaminase, antigliadina) eram normais. Os marcadores serológicos para HIV 1 e 2, bem como para hepatites A, B e C foram negativos. A pesquisa de ovos, quistos e parasitas nas fezes foi negativa. Os marcadores tumorais (CEA, AFP, CA 19.9, CA 15.3) e o doseamento de vitamina B12 e ácido fólico foram normais. O doseamento sérico da gastrina, polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e somatostatina estavam dentro dos limites da normalidade. Realizou tomografia computorizada (TC) toraco-abdomino-pélvica que não revelou alterações. A endoscopia digestiva alta com biopsias do duodeno para despiste de mal-absorção e giardíase demonstrou alterações inflamatórias não específicas. A colonoscopia não demonstrou alterações, tendo sido efetuadas biopsias do íleo e cólon que histopatologicamente foram inespecíficas. A pesquisa da substância amiloide por biópsia retal foi negativa.

A doente não apresentou melhoria clínica após instituição de terapêutica antiespasmódica e antidepressiva.

Dada a persistência do quadro foi admitida no internamento, para diferenciação de diarreia secretora versus osmótica (vigilância do n.º de dejeções; medições do volume e do peso fecal/24 h com dieta regular e prova de jejum), tendo os resultados apontado com maior probabilidade para uma diarreia osmótica.

Na consulta de Medicina Interna em setembro de 2005 mantinha diarreia crónica e emagrecimento acentuado (cerca de 12 kg desde o início dos sintomas, peso inicial: 57 kg), entretanto acompanhada por incontinências urinária e anal e lipotimias de repetição. No exame objetivo os sinais positivos eram os seguintes: um aspeto emagrecido com índice de massa corporal (IMC) de 18 (peso: 46 kg; altura: 1,58 cm), tensão arterial (TA) de 80/50 mmHg na posição ortostática e 100/60 mmHg em decúbito; hipotonia do esfíncter anal. Ao exame neurológico apresentava hipoestesia álgica e térmica ao nível dos membros inferiores bem como diminuição dos reflexos aquilianos bilateralmente.

O estudo laboratorial então efetuado evidenciava uma hipoproteinémia (50 g/L) com hipoalbuminémia (15 g/L), anemia normocrómica normocítica (Hb 9,2 g/dL e VGM- de 92,8 fL), cinética do ferro com: ferro 5 (6,6 – 30) μmol/L; ferritina < 5 (10 – 120) ng/mL; transferrina 217 (206 – 381) mg/dL. O estudo da proteinúria das 24 h revelou valores subnefróticos de 0,300 g/L. O estudo urodinâmico foi compatível com bexiga neurogénica. A eletromiografia dos membros inferiores revelou polineuropatia axonal sensitiva. Perante estes resultados e pelo facto de ser filha de pai desconhecido foi solicitada a pesquisa da proteína TTR Met 30. O resultado positivo confirmou a forte suspeita de polineuropatia amiloidótica familiar.

A doente foi submetida a transplante hepático, em março de 2007, no Hospital de Curry Cabral, sem melhoria do quadro clínico existente à data do transplante.

Discussão

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma patologia neurológica hereditária de transmissão autossómica dominante e caracterizada pela deposição sistémica de fibras de amiloide de transtirretina (TTR) mutada, particularmente acentuada no sistema nervoso periférico. Mais de 80 mutações amiloidogénicas no gene da transterritina já foram identificadas, mas a mais comum é a mutação TTR met 30, em que ocorre a substituição da valina por metionina na posição 30[1]. A história natural da doença caracteriza-se por uma neuropatia sensitivo-motora e autonómica, rapidamente progressiva, com evolução para a caquexia e morte em 10 a 20 anos após o início dos sintomas[1,2].

Portugal representa o maior foco mundial desta mutação específica, com mais de 500 famílias afetadas[1,2].

Está amplamente descrita na literatura a penetrância incompleta, a variabilidade de idade do início dos sintomas e diversidade de formas de apresentação clínica desta patologia. O início da sintomatologia ocorre antes dos 40 anos em 80% dos casos com manifestações sensitivas e autonómicas[1,2]. O envolvimento motor surge mais tarde na evolução da doença.

O caso clínico apresentado é ilustrativo da complexidade semiológica com que um doente com PAF se pode apresentar.

Do estudo do caso clínico apresentado destacam-se 2 aspetos fundamentais. Em primeiro lugar a forma de apresentação e o facto de se desconhecer a história familiar paterna convenientemente. Em segundo lugar, o facto de a biópsia retal para pesquisa da substância amiloide ter sido negativa.

Os órgãos primordialmente biopsados para fins diagnósticos têm sido classicamente o reto ou a gordura subcutânea, com especificidade entre 75-94%[3]. As manifestações

gastrointestinais constituíram as manifestações iniciais da doença. Na fase mais avançada, a diarreia tornou-se incoercível e associada a incontinência fecal, o que pode surgir em mais de 80% dos doentes nos estádios II e III[4].

Múltiplos mecanismos foram descritos como causa da diarreia, desde a infiltração das vilosidades intestinais pela substância amiloide causando uma alteração tipo «sprue-like», bem como a alteração autonómica pela invasão amiloide dos plexos Auerbach e Meissner e gânglios autonómicos induzindo uma aceleração do trânsito intestinal com subsequente má absorção dos sais intestinais[3]. Também está descrito o contributo da proliferação bacteriana como consequência da má absorção biliar e/ou alterações da motilidade do intestino delgado, podendo ambos levar à esteatorreia[3]. Para além destes fatores, a diarreia pode ser secundária a uma insuficiência pancreática, por infiltração arterial de substância amiloide, induzindo um processo de isquemia crónica pancreática[3].

Esta grande variabilidade etiológica explica a resposta individual dos diferentes tratamentos conservadores.

A endoscopia digestiva alta nos doentes com PAF revela muitas vezes uma mucosa de aspeto normal, não fornecendo aspetos característicos de infiltração amiloide, ao contrário do que tem sido descrito para outras formas de amiloidose. Ainda assim, o aspeto que tem sido mais documentado nos doentes com PAF é a hipomotilidade e estase alimentar[4]. A biópsia duodenal é normal na maioria das situações, porém as biopsias do cólon evidenciam por vezes substância amiloide, sendo esta mais frequentemente encontrada no cólon descendente e região retossigmoideia[5].

As perturbações do esvaziamento gástrico podem deturpar os resultados das provas de tolerância que têm a finalidade de estudar a absorção de substâncias administradas por via oral. Ainda há a acrescentar outras causas que podem falsear os resultados das técnicas, tais como a proliferação bacteriana anormal no intestino delgado e a retenção urinária, alterações que justificam o pouco benefício das provas de D-xilose ou de Schilling[4].

Apesar da escassez de trabalhos na avaliação do impacto da transplantação hepática sobre disfunção digestiva nos doentes com PAF, os sintomas neurológicos parecem melhorar com o mesmo, sobretudo quando efetuada numa fase precoce da doença (até 4 anos)[4].

Alguns estudos efetuados na avaliação da disfunção digestiva, antes e após o transplante, apontam para uma melhoria do estado nutricional do doente, porém as perturbações digestivas não parecem modificar-se com o mesmo[6]. Contudo, outros trabalhos demonstraram uma diminuição na frequência da diarreia[6]. Esta variabilidade na resposta clínica após o transplante, está relacionada com vários fatores, tais como as diferentes variantes da transterrina, «status» nutricional, idade do doente, severidade da neuropatia e grau de envolvimento cardíaco[1].

Pelas razões atrás apontadas o tratamento das manifestações digestivas é sintomático. Na diarreia estão descritos o uso de antibióticos (ex: tetraciclina), loperamida, colestiramina ou octreótido com alguma eficácia pontual na diminuição do número de dejeções e na urgência da defecação[4].

O transplante hepático é o único tratamento potencialmente curativo nestes doentes, apresentando uma taxa de sobrevivência aos 5 anos após o transplante que se aproxima dos 80%[1,7].

Este artigo enfatiza a importância de uma história clínica completa e relembra que em Portugal, perante um caso de neuropatia axonal crónica, e sobretudo se houver envolvimento autonómico, independentemente da história familiar, o diagnóstico de PAF deve ser admitido.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

1. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. Curr Opin Neurol. 2004;17:615–20.
2. Sousa MM, Saraiva MJ. Neurodegeneration in familial amyloid polyneuropathy: from pathology to molecular signaling. Prog Neurobiol. 2003;71:385–400.
3. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Am J Gastroenterol. 2008;103:776–87.
4. Mascarenhas-Saraiva M. Alterações na Polineuropatia Amiloidótica Familiar. Sinapse. 2006;1:110–20.
5. Kim SH, Han JK, Lee KH, Won HJ, Kim KW, Kim JS, et al. Abdominal amyloidosis: spectrum of radiological findings. Clin Radiol. 2003;58:610–20.
6. Suhr OB. Impact of liver transplantation on familial amyloidotic polyneuropathy patient's symptoms and complications. Amyloid. 2003;10 suppl 1:77–83.
7. Adams D, Slama M, Samuel D. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. Presse Med. 2010;39:17–25.