

Síndrome de Cronkhite-Canada: relato de caso e revisão da literatura

Cronkhite-Canada syndrome: case report and literature review

Hercules Amorim Mota Segundo¹.

Italo Gustavo Lima Monteiro¹.

Cláudio César Monteiro de Castro¹.

Gabriela Studart Galdino¹.

Paulo Roberto de Arruda Tavares¹.

Diego e Silva Almeida¹.

1 Universidade Federal do Ceará (UFC), Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Cronkhite-Canada (SCC) é uma entidade clínica rara, com marcantes achados cutâneos associados a polipose do trato gastrointestinal. O seguinte estudo tem por objetivo relatar caso clínico desta patologia, bem como realizar revisão da literatura sobre o tema. **Métodos:** Foi realizada consulta ao prontuário e compilados dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e histopatológicos. A revisão literária foi feita através de artigos indexados às principais bases de dados bibliográficas médicas. **Resultados:** Paciente de sexo masculino, 64 anos, internado com histórico de importante perda ponderal associada a diarreia crônica nos últimos 6 meses. Desconhecia outras comorbidades e histórico familiar de doenças gastrointestinais. Ao exame físico, era notável a hiperpigmentação cutânea, distrofia ungueal e alopecia. À avaliação endoscópica, foi evidenciada pancolite e espessamento do pregueado gástrico e duodenal, com aspecto polipóide. A análise histopatológica de lesões gástricas e colônicas evidenciou processo inflamatório crônico inespecífico que, associado aos achados clínicos, indicam o diagnóstico de SCC. **Conclusão:** A síndrome de Cronkhite-Canada possui um amplo leque de diagnósticos diferenciais no espectro das doenças gastrointestinais, especialmente as poliposes, com manifestações cutâneas associadas. O diagnóstico precoce é muito mais importante devido ao elevado índice de mortalidade associada a malignização destas lesões.

Palavras-chave: Polipose Intestinal. Manifestações Cutâneas. Relatos de Casos. Gastroenteropatias.

ABSTRACT

Introduction: Cronkhite-Canada syndrome (CCS) is a rare clinical entity, with remarkable cutaneous findings associated with gastrointestinal polyposis. This study aims to report a case of this syndrome, and review the literature about it. **Methods:** A chart review was performed, and the clinical, histological, radiological and laboratory data were compiled. The literature was reviewed through indexed articles in medical databases. **Results:** 64 years-old male, hospitalized due to weight loss and chronic diarrhea in the last 6 months. Unknown previous comorbidity or family history of gastrointestinal diseases. On physical examination, it was noted cutaneous hyperpigmentation, ungueal dystrophy and alopecia. Endoscopic examination noted pancolitis, gastric and duodenal thickening with polypoid appearance. Histological analysis found chronic unspecific inflammation that, in this clinical context, led to the CCS diagnosis. **Conclusion:** Cronkhite-Canada syndrome has a wide differential diagnosis in the spectrum of gastrointestinal diseases with cutaneous manifestations. An early diagnosis is crucial to prevent mortality related to potential malignancy of these lesions.

Keywords: Intestinal polyposis. Skin manifestations. Case reports. Gastrointestinal diseases.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

Autor correspondente: Hercules Amorim Mota Segundo, Rua Senador Pompeu, 2610, José Bonifácio, Fortaleza, Ceará. CEP: 60025-001. E-mail: hmotasegundo@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 08 Nov 2022; Revisado em: 07 Feb 2024; Aceito em: 13 Jun 2024.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Cronkhite-Canada é uma entidade clínica rara, originalmente descrita em 1955,¹ como a associação de polipose gastrointestinal a manifestações cutâneas clássicas - distrofia ungueal, alopecia e hiperpigmentação cutânea. Trata-se de uma doença incomum, com algumas centenas de casos descritos no mundo, sendo mais prevalente na China e Japão. Este trabalho visa relatar um caso clínico de paciente acompanhado no Hospital Universitário Walter Cantídio, destacando as características clínicas, endoscópicas e histopatológicas desta patologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado através da revisão de prontuário do paciente relatado, com compilação de dados clínicos, fotográficos, radiológicos, endoscópicos e histopatológicos após anuência dada através de Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer nº 5.317.595 - CEP/HUWC). Foi realizada consulta bibliográfica às principais bases de dados médicas (MEDLINE, LILACS e SCIELO) para revisão do tema abordado.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 64 anos, agricultor, procedente da zona rural de cidade no interior do Ceará, foi admitido em hospital de referência para doenças infecciosas com queixa de diarreia e perda ponderal de aproximadamente 21kg (cerca de 30% do seu peso habitual) ao longo de 6 meses. As evacuações foram descritas como aquosas, com restos alimentares, sem sangue ou muco. Referia cerca de 10 episódios diarreicos diários, associados a dor abdominal, náuseas, vômitos e hiporexia. Escurecimento da pele, predominando em mãos, pés e lábios, também foi identificado na ocasião (Figura 1).

Figura 1. Manifestações cutâneas classicamente descritas, da esquerda para a direita: alopecia; hiperpigmentação cutânea; distrofia ungueal.³

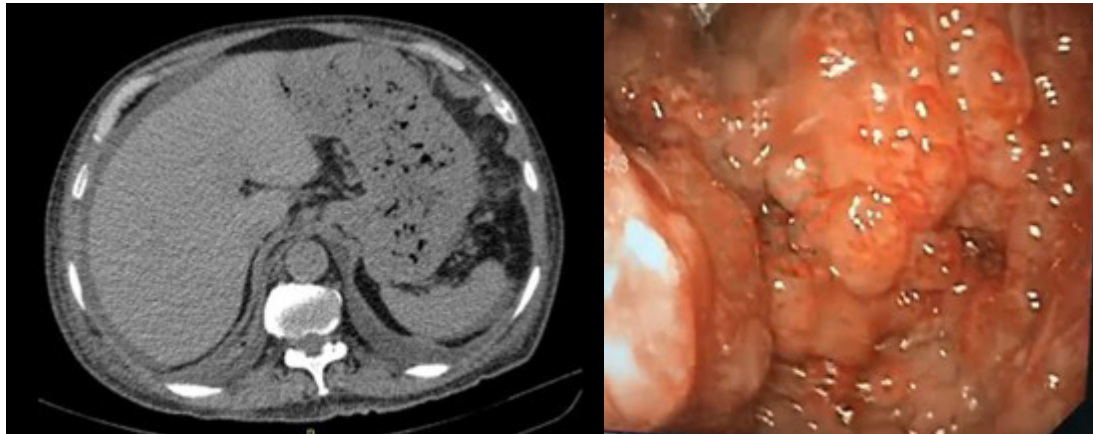


Inicialmente tratado como gastroenterite infecciosa, fez uso de esquema antimicrobiano e antiparasitário associado a antidiarreico (loperamida), com redução do número de evacuações diárias e melhora parcial do quadro. Devido à persistência dos vômitos de aparência biliosa, foi encaminhado ao Hospital Universitário para investigação adicional.

À admissão, o paciente apresentava-se desidratado, com marcante hiperpigmentação de antebraços, pernas, bem como região palmar e plantar. Apresentava sinais clínicos de desnutrição (perda de massa muscular e redução da adiposidade subcutânea). Notava-se distrofia ungueal em todas as unhas e calvície. Negava co-morbidades conhecidas ou internamentos prévios. A avaliação laboratorial demonstrava anemia normocítica e normocrômica, hipoalbuminemia (1,4 g/dL, valor de referência: 3,5-4,8 g/dL) e hipotireoidismo. As sorologias para HIV e hepatites foram negativas, assim como anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase. A pesquisa de gordura fecal (Sudan III) também foi negativa, bem como a coprocultura.

Foi então submetido a avaliação radiológica e endoscópica (Figura 2), onde a tomografia abdominal evidenciou espessamento gástrico associado a projeções luminiais da mucosa, padrão sugestivo de doença de Ménétrier, e alterações segmentares da morfologia do intestino grosso envolvendo reto alto, sigmoide e cólon descendente, compatíveis com colite inespecífica quanto à etiologia.² A endoscopia digestiva alta apresentava: estômago com distensibilidade reduzida e mucosa gástrica exibindo pregueado mucoso espessado, edemaciado, enantematoso e friável em fundo, corpo e antro, com aspecto polipoide. A mucosa de bulbo e segunda porção do duodeno mostravam formações polipoides sesséis semelhantes às encontradas em antro gástrico. Foram realizadas polipectomia, múltiplas biópsias e teste da urease que resultou positivo. A colonoscopia mostrava um íleo terminal edemaciado e enantematoso. Todos os segmentos colônicos apresentavam um enantema difuso associado a úlceras rasas recobertas com fibrina e pseudopólipos em mucosa, sendo mais intenso em reto e sigmoide.

Figura 2. Espessamento gástrico com projeções polipóides visto à tomografia computadorizada (esquerda) e endoscopia digestiva alta (direita).



As amostras evidenciaram pólipos gástricos hiperplásicos, sem semelhança histológica com doença de Ménétrier. A biópsia de íleo terminal mostrava uma expansão edematosa de lâmina própria associada a processo inflamatório crônico com distorção arquitetural e rarefação de glândulas. Este mesmo quadro histológico se repetiu no material das demais biópsias gástricas e colônicas.

Considerando o contexto clínico, os achados dermatológicos e a apresentação histopatológica, bem como a ausência de causa infecciosa evidenciada após ampla investigação, concluiu-se como diagnóstico a síndrome de Cronkhite-Canada. Desde então, o paciente foi submetido a terapia com mesalazina e erradicação de *H. pylori*, cursando com melhora parcial da síndrome diarreica (redução para cerca de 2 evacuações ao dia).

DISCUSSÃO

A síndrome de Cronkhite-Canada situa-se no grupo de patologias polipoides gastrointestinais associadas a manifestações cutâneas,³ estando em seu diagnóstico diferencial: a síndrome de Lynch, associada a ceratoacantomas, adenomas e carcinomas sebáceos na sua variante síndrome de Muir-Torres; a síndrome de Gardner, que pode apresentar cistos epidermóides, lipomas e tumores desmóides; a síndrome de Peutz-Jeghers, cuja polipose hamartomatosa associa-se a máculas hipercrômicas mucocutâneas; a síndrome de Cowden, que apresenta triquilemomas, papulose facial e ceratose acral; e a síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, caracterizada por pólipos hamartomatosos, macrocefalia e hemangiomas.

Apesar de centenas de casos já descritos,⁴ a etiologia desta síndrome continua incerta. Trabalhos recentes associam o desenvolvimento da doença a estressores físicos e psicológicos, autoimunidade (por associação com outras doenças autoimunes e boa resposta à terapia imunossupressora), infecção por *H. pylori* (devido a relatos

de melhora após erradicação bacteriana), reação alérgica e predisposição genética.

A manifestação cutânea clássica, formada pela tríade de alopecia, hiperpigmentação cutânea e distrofia ungueal, faz parte dos critérios diagnósticos propostos. Além disso, sintomas prevalentes incluem dor e distensão abdominal, diarreia, hiporexia e perda ponderal. Na série de casos chinesa,⁵ entre os achados laboratoriais mais prevalentes, estava anemia (carencial?), hipoalbuminemia e pesquisa de sangue oculto nas fezes positiva.

Do ponto de vista endoscópico, séries de casos⁶ apontam envolvimento inflamatório da mucosa e presença de pólipos do esôfago ao cólon, havendo um maior acometimento do estômago (notadamente em sua porção distal) e intestino grosso.

O estudo histopatológico das lesões biopsiadas evidenciam uma preponderância de pólipos hiperplásicos e adenomas tubulares. Características comuns⁷ incluem infiltrado eosinofílico, distorção arquitetural, edema de lâmina própria e atrofia vilosa. Estes achados estão presentes mesmo em áreas de biópsia normais à endoscopia.

A terapêutica ainda constitui um ponto controverso no seguimento dos pacientes com síndrome de Cronkhite-Canada. A evidência atual constitui-se de relatos⁸ de casos que mostram uma tendência ao uso de agentes imunossupressores: majoritariamente os corticoesteróides, embora relatos recentes apontem resposta também com o uso de imunobiológicos⁹ e poupadores de esteróides.¹⁰ Terapias alternativas incluem a mesalazina e o ácido tranexâmico. A erradicação do *H. pylori* também é indicada, uma vez que há relatos de remissão da doença após seu tratamento.¹¹

O diagnóstico da síndrome de Cronkhite-Canada torna imperativo um seguimento clínico criterioso pois embora haja

uma predominância de pólipos benignos, entre 10-20% dos pacientes virão a apresentar câncer de trato gastrointestinal. A disabsorção e desnutrição decorrentes da doença podem levar a infecções de repetição, fragilidade óssea e sangramento. Apesar disso, estudos recentes apontam uma melhora substancial no prognóstico desta condição, com uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 87%¹² (frente aos 55% dos primeiros relatos de caso).

REFERÊNCIAS

1. Cronkhite LW Jr, Canada WJ. Generalized gastrointestinal polyposis; an unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophy. *N Engl J Med.* 1955;252(24):1011-5.
2. Umar SB, DiBaise JK. Protein-losing enteropathy: case illustrations and clinical review. *Am J Gastroenterol.* 2010 Jan;105(1):43-9; quiz 50.
3. Shah KR, Boland CR, Patel M, Thrash B, Menter A. Cutaneous manifestations of gastrointestinal disease: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):189.e1-21; quiz 210.
4. Oba MS, Murakami Y, Nishiwaki Y, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Nakamura Y, Suzuki Y. Estimated Prevalence of Cronkhite-Canada Syndrome, Chronic Enteropathy Associated With *SLCO2A1* Gene, and Intestinal Behçet's Disease in Japan in 2017: A Nationwide Survey. *J Epidemiol.* 2021;31(2):139-144.
5. Lu Y, Huang F, Wang Y, Zhou J, Zhao Q, Liu L. Clinical and Endoscopic Characteristics of Chinese Cronkhite-Canada Syndrome Patients: A Retrospective Study of 103 Cases. *Dig Dis.* 2021;39(5):488-495.
6. Liu S, You Y, Ruan G, Zhou L, Chen D, Wu D, et al. The Long-Term Clinical and Endoscopic Outcomes of Cronkhite-Canada Syndrome. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(4):e00167.
7. Duarte M, Milikowski C. Gastrointestinal polyposis with associated cutaneous manifestations. *Pathology.* 2022;54(2):157-166.
8. Wu ZY, Sang LX, Chang B. Cronkhite-Canada syndrome: from clinical features to treatment. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020;8(5):333-342.
9. Taylor SA, Kelly J, Loomes DE. Cronkhite-Canada Syndrome: Sustained Clinical Response with Anti-TNF Therapy. *Case Rep Med.* 2018;2018:9409732.
10. Mao EJ, Hyder SM, DeNucci TD, Fine S. A Successful Steroid-Sparing Approach in Cronkhite-Canada Syndrome. *ACG Case Rep J.* 2019 Mar 27;6(3):1-4.
11. Okamoto K, Isomoto H, Shikuwa S, Nishiyama H, Ito M, Kohno S. A case of Cronkhite-Canada syndrome: remission after treatment with anti-Helicobacter pylori regimen. *Digestion.* 2008;78(2-3):82-7.
12. Watanabe C, Komoto S, Tomita K, Hokari R, Tanaka M, Hirata I, et al. Endoscopic and clinical evaluation of treatment and prognosis of Cronkhite-Canada syndrome: a Japanese nationwide survey. *J Gastroenterol.* 2016;51(4):327-36.

CONCLUSÃO

A síndrome de Cronkhite-Canada constitui uma entidade clínica rara, com poucos casos relatados no Ocidente e que ainda apresenta controvérsias quanto à sua terapêutica e acompanhamento. A identificação precoce e o seguimento clínico rigoroso constituem pontos-chave para redução da morbi-mortalidade desta doença.

Como citar:

Segundo HA, Monteiro IG, Castro CC, Galdino GS, Tavares PR, Almeida DS. Síndrome de Cronkhite-Canada: relato de caso e revisão da literatura. *Rev Med UFC.* 2024;64(1):e82196.