

# Espru colágeno: relato de uma enteropatia desconhecida

## Collagenous sprue: an unknow enterophaty report

João Eugênio Loureiro Lopes<sup>1</sup>, Antônia Bulhões Naegle de Almeida<sup>2</sup>, Mariana Poltronieri Pacheco<sup>1</sup>,  
Danielle Cristina Filgueira Alves Batista<sup>1</sup>, Thaisa de Moraes Ribeiro Espírito Santo<sup>1</sup>

### Resumo

**Introdução:** O espru colágeno é uma doença clínica rara que se caracteriza como síndrome diarreica com evolução para sintomas disabsortivos, perda ponderal e, menos frequentemente, náuseas, vômitos e dor abdominal. Seu diagnóstico depende dos estudos endoscópico e histopatológico, com o principal achado de aumento de camada colágena subepitelial. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é apresentar um caso raro e de apresentação atípica de espru colágeno.

**Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, 31 anos, internada em novembro de 2022 com quadro de dor abdominal de forte intensidade associada a vômitos frequentes pós-alimentares, perda de peso e constipação intestinal. Durante investigação complementar, a endoscopia revelou redução de pregueado mucoso de 2ª porção duodenal e, no estudo anatomopatológico, achados compatíveis de duodenite colágena. **Conclusão:** Apesar de um diagnóstico raro, o espru colágeno deve ser considerado na finalidade de que o tratamento precoce possa reverter as alterações provocadas por esta doença.

**Palavras-chave:** Espru colágeno, Dor abdominal, Síndromes de malabsorção

### Abstract

**Introduction:** Collagen sprue is a rare clinical disease that is characterized as a diarrheal syndrome that progresses to malabsorptive symptoms, weight loss and, less frequently, nausea, vomiting and abdominal pain. Its diagnosis depends on endoscopic and histopathological studies, with the main

finding being an increase in the subepithelial collagen layer.

**Goal:** The aim of this study is to present a rare and atypical case of collagenous sprue. **Case description:** 31-years-old female patient admitted in 2022 November with severe abdominal pain associated with vomiting after eating, weight loss and constipation. During additional investigation, endoscopy revealed a reduction in the mucosal folds of the 2nd duodenal portion and, in the anatomopathological study, findings compatible with collagen duodenitis. **Conclusion:** Despite a rare diagnosis, collagen sprue must be recognized so that early treatment can reverse the changes caused by this disease.

**Keywords:** Collagenous sprue, Abdominal pain, Malabsorption syndromes

### Introdução

O espru colágeno é uma doença rara que se caracteriza por um quadro disabsortivo secundário à lesão de intestino delgado. Os primeiros casos foram descritos e diagnosticados, pela histopatologia, em 1970 e, até os dias atuais, estimam-se cerca de 120 registros pelo mundo<sup>(1)</sup>.

Sua prevalência e aspectos epidemiológicos ainda são incertos. Em séries publicadas de casos, nota-se um acometimento da doença em pacientes do sexo feminino, na proporção 2:1, variando de 22 a 84 anos, apesar de 2 casos descritos na literatura da doença em crianças<sup>(2)</sup>.

Seu quadro clínico é marcado principalmente por diarreia crônica associada à perda de peso insidiosa e evolução progressiva para síndrome disabsortiva e, conseqüentemente, para deficiências nutricionais. Outros sintomas como dor abdominal, náuseas e vômitos, podem, raramente, ser encontrados<sup>(3,4)</sup>.

O principal diagnóstico diferencial, pela sua proximidade clínica, ocorre com a doença celíaca, já que ambas cursam, predominantemente, com quadro de diarreia crônica com ou sem síndrome disabsortiva<sup>(5,6)</sup>. No entanto, existem algumas diferenças entre elas, demonstradas na Tabela 1. Por esta similaridade, o espru colágeno é citado como um estágio evolutivo de uma doença celíaca não tratada, com

1. Universidade Federal do Espírito Santo. Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória - ES - Brasil

2. Universidade Federal do Espírito Santo. Faculdade de Medicina. Vitória - ES - Brasil

**Trabalho realizado:** Universidade Federal do Espírito Santo. Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. Vitória - ES - Brasil

**Endereço para correspondência:** Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes. João Eugênio Loureiro Lopes. Av. Marechal Campos, 1355 - Santos Dumont - 29041-295 - Vitória - ES - Brasil. E-mail: loureiro.je@gmail.com

prognóstico mais reservado. Sua associação com outras doenças autoimunes, como síndrome de Sjogren e lúpus eritematoso sistêmico, também é descrita na literatura<sup>(7)</sup>.

O diagnóstico do espru colágeno envolve a suspeita clínica com avaliação complementar que inclua a endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias duodenais e análise histopatológica. Achados endoscópicos de atrofia vilositária com mucosa edematosa e granular podem ser encontrados durante o espectro da doença, apesar de um exame normal não excluir o diagnóstico<sup>(8)</sup>.

Entretanto, as principais características que levam ao diagnóstico de espru colágeno encontram-se na histopatologia. Dentre elas, o aumento de camada colágena subepitelial  $>5\mu\text{m}$  estará presente na maior parte dos pacientes, predominantemente em região proximal de intestino delgado. Este depósito pode ser encontrado em outras localizações do trato gastrointestinal (TGI), como estômago (levando ao nome de gastrite colágena) e cólon (colite colágena)<sup>(7)</sup>. Outros achados incluem atrofia total ou subtotal de vilosidades intestinais, hipoplasia de criptas, encarceramento de capilares pela camada colágena e, menos especificadamente, expansão de lâmina própria e hiper Cromasia de epitélio críptico<sup>(2,7)</sup>.

O tratamento é um cenário desafiador, tendo em vista a ausência de um protocolo clínico que estabeleça opções terapêuticas no manejo do espru colágeno. Em uma série de 30 casos, a maior parte dos pacientes responderam com a dieta isenta de glúten e a associação entre drogas imunossupressoras, principalmente o uso de corticoesteroides, como prednisona em doses imunossupressoras e a budesonida em dose diária de 9 mg por 8 semanas com redução gradual após este período<sup>(8-10)</sup>.

Em casos refratários, o emprego de agentes anti-TNF, como infliximabe, já é estudado. O mecanismo envolvido no controle da doença envolve a inibição da citocina pró inflamatória TNF-alfa, responsável pela apoptose epitelial, levando a uma melhora da barreira

intestinal e, conseqüentemente, reduzindo o quadro de diarreia disabsortiva<sup>(11,12)</sup>.

## Objetivo

O objetivo desse trabalho foi relatar um caso raro, pouco descrito na literatura, e de apresentação atípica de espru colágeno, em paciente internado na enfermaria de Clínica Médica de um Hospital Universitário, no ano de 2022, além de revisão da literatura sobre o tema.

## Relato do Caso

Trata-se de um estudo tipo relato de caso, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), registrado na plataforma Brasil com certificado de apresentação para apreciação ética (CAAE) 70487423.8.0000.5071, sob número de parecer 6.340.968 e com consentimento da participante a partir de sua assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Paciente do sexo feminino, 31 anos de idade, casada, sem comorbidades conhecidas e sem uso de medicações de uso contínuo, internada na enfermaria de Clínica Médica em novembro de 2022 para investigação de dor abdominal recorrente associada à síndrome consumptiva.

Descreveu a dor abdominal como localizada, principalmente em abdome superior, em fisgada, de intensidade moderada, mas em piora progressiva, com episódios mais intensos após a alimentação, frequentemente associados a vômitos, seguidos de alívio da dor, além de uma perda ponderal de 30 quilos em 3 meses. Contou, ainda, sobre seu hábito intestinal constipante, com intervalos evacuatórios de 15 dias, com eliminação de fezes em Bristol 2, sem saída de pus, muco ou sangue.

Negou história familiar de doenças autoimunes, neoplasias e, em seu histórico psicossocial, negou sobre tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas.

Tabela 1

### Comparação entre doença celíaca e espru colágeno

	Doença celíaca	Espru colágeno
Idade de acometimento	Qualquer	Principalmente adultos
Quadro clínico predominante	Diarreia crônica, perda de peso e síndrome disabsortiva	
Histopatológico	Atrofia vilositária com hipertrofia de criptas Aumento de linfócitos intraepiteliais	Atrofia vilositária e de criptas; Depósito de colágeno pode ocorrer em todo o TGI, mas principalmente em intestino delgado proximal.
Prognóstico	Bom e responsivo à retirada do glúten da dieta	Reservado

Fonte: Os autores.

Tabela 2

Exames laboratoriais gerais durante internação hospitalar

	Exames admissionais (13/11/2022)	Exames antes da alta hospitalar (22/11/2022)
Hemoglobina (g/dL)	12,1	13,1
Hematócrito (%)	35,4	39,90
VCM (fL)	79,4	78,7
Leucócitos (células/ $\mu$ L)	2590	2720
Plaquetas	205.000	297.000
Alanina aminotransferase (TGP/ALT) (U/L)	75	108
Aspartato aminotransferase (TGO/AST) (U/L)	50	55
Proteína C reativa (mg/dl)	1,5	0,4
Ureia/Creatinina (mg/dl)	29/0,48	33/0,48
Amilase/Lipase (U/L)	105/34	-
Albumina (g/dl)/ Pré-albumina (mg/dl)	4,1/18,67	-
Vitamina D (ng/ml)	-	26,1
Vitamina B12 (pg/ml)	-	549
TSH (uUI/ml) /T4 livre (ng/dL)	-	<0,01/>7,7

Fonte: Os autores. **Valores de referência adotados:** Hemoglobina 12-17g/dl; VCM 80-100fl; Hematócrito 36 a 50%; Leucócitos 5 a 11mil/mm<sup>3</sup>; Plaquetas 150 a 400mil/mm<sup>3</sup>; Aspartato aminotransferase (AST) 12 a 28UI/L; Alanina aminotransferase (ALT) 7 a 41UI/L; Proteína C reativa (PCR) até 5mg/L; Ureia 10 a 50mg/dl; Creatinina 0,7 a 1,4mg/dl; Amilase 28 a 100 U/L; Lipase 13 a 60 U/L; Albumina 3,5 a 5g/dl; Pré-albumina 20 a 40mg/dl; TSH 0,27 a 4,20 uUI/ml; T4 livre 0,93 a 1,71 ng/dl. Vitamina D 30 a 60ng/ml; Vitamina B12 200 a 900pg/ml.

O exame físico mostrava apenas um abdome difusamente doloroso associado à distensão, sem outras alterações.

Durante internação, foi submetida à investigação complementar extensa, com exames laboratoriais resumidos e descritos evolutivamente nas Tabelas 2 e 3.

Na endoscopia digestiva alta, foi encontrada gastrite enantematosa leve de corpo e segunda porção duodenal com redução do pregueado mucoso, sendo prosseguido com biópsia das áreas. Ao estudo histopatológico, foi descrito gastrite crônica moderada,

sem atrofia e, na região de bulbo duodenal, achados compatíveis com duodenite colágena (Figura 1). A colonoscopia, também solicitada, demonstrava apenas discreto edema em íleo terminal em padrão em mosaico de aspecto inespecífico, com histopatológico descrevendo hiperplasia linfoide reacional.

Durante sua internação de 15 dias, foi feito o diagnóstico de hipertireoidismo e iniciado tratamento com tiamazol 40mg ao dia e mantida medidas de suporte, incluindo o suporte nutricional. Na alta hospitalar, foi orientado continuar terapia medicamentosa com prednisona em dose de 60mg por dia, além de dieta isenta de glúten.

Em seu primeiro retorno ambulatorial, a paciente relatava melhora de dor abdominal e dos episódios de vômitos, atingindo, ainda, recuperação ponderal. Diante disso, foi iniciado o desmame do corticoide, porém, ao reduzir para 40 mg ao dia, houve recorrência dos sintomas, sendo necessário otimizar a dose novamente para 60 mg ao dia, mantida em acompanhamento desde então, até que um novo ajuste posológico seja considerado após estabilização do quadro.

**Discussão**

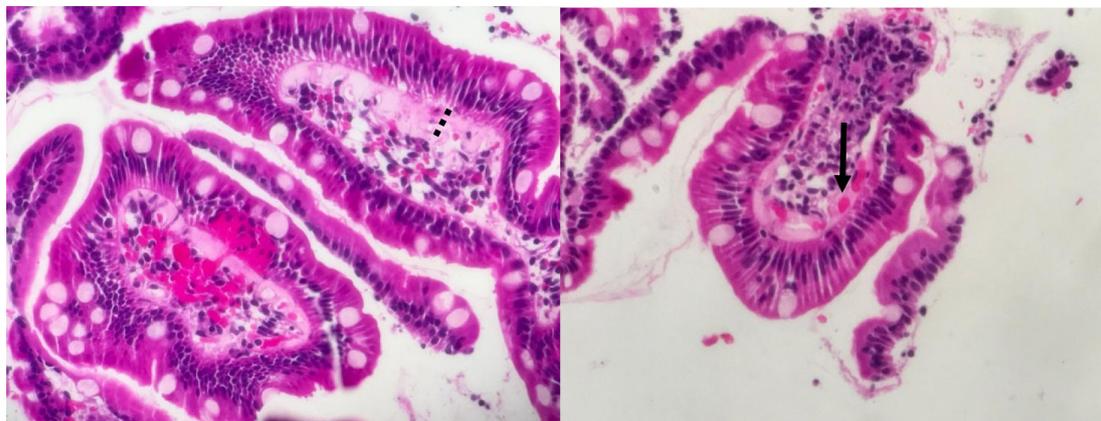
Na investigação etiológica de síndromes disabsortivas, hipóteses como doenças inflamatórias in-

Tabela 3

Anticorpos dosados durante internação hospitalar

Anti-endomísio	Inferior a 1/10
Anti-transglutaminase IgA (U/ml)	2,5
Dosagem sérica de IgA (mg/dl)	294
TRAB – anticorpo anti-receptor de TSH (UI/L)	17,50
Anti-tireoglobulina (UI/ml)	24,49

Fonte: Os autores. **Valores de referência adotados:** Anti-endomísio: não-reagente se inferior a 1/10; anti-transglutaminase IgA: negativo se inferior a 7,0U/ml, indeterminado se 7 a 10U/ml e positivo se superior a 10UI/ml; dosagem sérica de IgA: 70-400mg/dl; TRAB – anticorpo anti-receptor de TSH: inferior a 1,75UI/L; anti-tireoglobulina: inferior a 4,11 UI/ml.



**Figura 1** - Lâmina de segunda porção duodenal corada com hematoxilina e eosina em campo de médio aumento (10x), demonstrando espessamento de camada colágena subepitelial (linha pontilhada) e encarceramento de hemácias (seta). Imagens gentilmente enviadas pelo professor e doutor Carlos Musso.

testinais, doença celíaca, pancreatite crônica, dentre outras, tornam-se prioridades no raciocínio clínico<sup>(1)</sup>. Entretanto, mais raramente, o espru colágeno pode se destacar neste cenário.

Com quadro clínico semelhante às enteropatias induzidas pelo glúten, seu curso é heterogêneo e, ainda não está totalmente conhecido. Vakiani et al(2010)<sup>(2)</sup>, em uma série de 19 casos, observaram uma predominância da enfermidade em mulheres com idade média de 57 anos, com forte associação com outras patologias autoimunes, observando o mesmo comportamento epidemiológico neste relato<sup>(2,3)</sup>.

Pela escassez científica, o espru colágeno é um diagnóstico intrigante na medicina, principalmente pela sua similaridade com a doença celíaca e pela ausência de critérios diagnósticos bem estabelecidos<sup>(4,5)</sup>. Nas referências revisadas, Maguire et al(2009)<sup>(4)</sup> citam a diarreia como o sintoma predominante e, menos comumente, náuseas ou vômitos, dor abdominal e fadiga. Em nosso caso, podemos observar a presença de constipação intestinal, dor abdominal recorrente e vômitos como apresentação inicial da paciente, caracterizando uma um quadro suboclusivo alto.

Desta forma, os estudos endoscópico e histológico foram responsáveis para a confirmação etiológica. A atrofia vilositária é descrita como achado maior, devendo-se, ainda, realizar diagnóstico diferencial com enteropatia por medicamentos, espru tropical, giardíase, imunodeficiência comum variável, dentre outros<sup>(5-7)</sup>. Zhao e Johnson (2011)<sup>(8)</sup> citam, ainda, edema de mucosa, presença de nodulações e aspecto de mosaicismos em topografia duodenal, além de acometimentos esofágico e gástrico.

Neste relato, a endoscopia digestiva alta revelava apenas redução de pregueado mucoso duodenal. Mas, ao prosseguir com a realização de biópsia do referido local, o laudo histopatológico traz a observação, em lâmina, de espessamento da camada colágena com

aprisionamento de hemácias, semelhante às séries de casos Rubio-Tapia et al(2010)<sup>(9)</sup>.

Com o conhecimento, ao longo dos anos, sobre o espru colágeno, o prognóstico alterou drasticamente<sup>(6)</sup>. Entretanto, achados como hipoalbuminemia e anemia microcítica, marcadores laboratoriais encontrados no relato, podem refletir pior desfecho clínico e compor uma desnutrição grave, citada como uma das principais causas de mortalidade nestes pacientes e evitada com o reconhecimento diagnóstico precoce e tratamento direcionado<sup>(3,6)</sup>.

Apesar do primeiro caso de espru colágeno ser descrito em 1970, seu tratamento ainda é um cenário desafiador e pouco compreendido na prática clínica<sup>(3)</sup>. Entendendo sua similaridade com a doença celíaca, a dieta isenta de glúten foi o passo inicial na condução desta paciente<sup>(9-11)</sup>. Na refratariedade, os corticosteroides são a classe medicamentosa de escolha, podendo ser necessária, conforme Rubio-Tapia et al (2010)<sup>(9)</sup>, em 87% dos pacientes. Um ciclo com prednisona em dose de 1mg/kg foi tentada, com resposta satisfatória e com recorrência de sintomas, principalmente da dor abdominal, após tentativa de desmame, caracterizando uma dependência a altas doses da medicação<sup>(10-12)</sup>.

Avaliando novas propostas terapêuticas, a associação com azatioprina é a alternativa seguinte, com descrição de melhora clínica e histológica por van Gils et al (2016)<sup>(10)</sup> e Schmidt et al (2009)<sup>(12)</sup>. Ao entender, ainda, que o espru colágeno engatilha um processo a nível molecular de aumento de citocinas próinflamatórias como IL-1 $\beta$ , IL-8 e TNF- $\alpha$ , o uso de agentes como infliximabe é reportado na literatura em dose de 5mg/kg, com resolução gradativa já após a segunda dose, indicado em caso de falha à azatioprina<sup>(12)</sup>.

Em conclusão, descrevemos um caso raro de espru colágeno, de manifestação atípica, assim como a associação com doença de Graves, doença autoimune não descrita nos relatos já publicados. Destaca-se

a importância de considerar este diagnóstico nos pacientes com síndrome disabortiva, sem causa explicável, ponderando-se, ainda, a possibilidade de endoscopia digestiva alta com biópsia não só de 2ª porção duodenal, como também a extensão para bulbo e 3ª porção. Estratégias, como estas, permitem o diagnóstico precoce para então o tratamento que se inicia com corticoterapia e se prolonga até o uso de imunobiológicos, podendo, ainda, nos quadros subocclusivos sem resposta à terapia medicamentosa, considerar desvio de trânsito intestinal.

## Conclusão

O espru colágeno é uma doença rara com diagnóstico que depende dos estudos endoscópico e histológico. O tratamento pode variar desde restrição dietética até o início de corticoterapia, com acompanhamento regular para avaliação de remissão clínica e das alterações histológicas. Além disso, os imunossupressores e anti-TNF podem ter um papel no tratamento destes pacientes, sendo mais estudos necessários neste cenário.

**Financiamento:** Nenhum.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflito de interesse.

**Contribuição dos autores:** **JELL:** Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – primeira redação, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Obtenção de Financiamento, Recursos, Software, Validação, Visualização. **ABNA:** Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Recursos, Software, Validação, Visualização. **MPP:** Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Supervisão, Visualização. **DCFAB:** Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Supervisão, Visualização. **TMRES:** Administração do projeto, Análise formal, Conceituação, Curadoria de dados, Escrita – revisão e edição, Investigação, Metodologia, Supervisão, Visualização.

## Referências

1. Freeman HJ. Collagenous sprue. *Can J Gastroenterol.* 2011; 25(4):189–92. <https://doi.org/10.1155/2011/821976>.
2. Vakiani, E, Arguelles-Grande C, Mansukhani, MM, Lewis SK, Rotterdam H, Green PH, et al. Collagenous sprue is not always associated with dismal outcomes: a clinicopathological study of 19 patients. *Mod Pathol.* 2010; 23(1):12-26. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2009.151>
3. Busto-Bea V, Crespo-Perez L, García-Miralles N, Ruiz-del-Árbol-Olmos L, Cano-Ruiz A. Collagenous sprue: don't forget connective tissue in chronic diarrhea evaluation. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105(3):171-4. <https://doi.org/10.4321/S1130-01082013000300010>.
4. Maguire AA, Greenson JK, Lauwers GY, Ginsburg RED, Williams GT, Brown IS, et al. Collagenous sprue: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(10):1440-9. <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e3181ae2545>.
5. Télles Villajos L, Crespo Pérez L, Cano Ruiz A. Atrofia vellositaria sin enfermedad celíaca: ¿un nuevo síndrome o más confusión?. *Med Clin (Barc).* 2015; 144(3):121-5. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.05.022>
6. Soendergaard C, Riis LB, Nielson OH. Collagenous sprue: a coeliac disease look-alike with different treatment strategy. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014(281):bcr2014203721–1. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-203721>
7. Freeman HJ. Update on collagenous sprue. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(3):296-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i3.296>
8. Zhao X, Johnson RL. Collagenous sprue: a rare, severe small-bowel malabsorptive disorder. *Arch Pathol Lab Med.* 2011. 135(6):803-9. <https://doi.org/10.5858/2010-0028-RS.1>
9. Rubio-Tapia A, Talley NJ, Gurudu SR, WU TT, Murray JA. Gluten-free diet and steroid treatment are effective therapy for most patients with collagenous sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010. 8(4):344-9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.12.023>.
10. van Gils T, van de Donk T, Bouma G, van Delft F, Neeftjes-Borst EA, Mulder CJ. The first cases of collagenous sprue successfully treated with thioguanine. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016 Jun 27;3(1):e000099. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000099>.
11. Rejeski J, Conway J, Zhou Y. Collagenous Sprue. *Am J Med Sci.* 2020. 359(5):310-1. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2019.12.008>.
12. Schmidt C, Kasim E, Schlake W, Gereken G, Giese T, Stallmach A. TNF- $\alpha$  Antibody treatment in refractory collagenous sprue: report of a case and review of the literature. *Z Gastroenterol.* 2009. 47(6):575-8. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1109057>.

Trabalho recebido: 10/09/2024

Trabalho aprovado: 09/10/2024

Trabalho publicado: 16/10/2024

**Editor Responsável:** Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)