

Ileíte Terminal Induzida por Capecitabina: Revisão da Literatura a Propósito de um Caso Clínico

Capecitabine-Induced Terminal Ileitis: Review of the Literature After a Case Report

Carolina Amado , Ana Rocha Oliveira , Bárbara Paracana , Laura Baptista, Gisela Gonçalves, Margarida Cruz

Resumo:

A capecitabina é uma fluoropirimidina oral frequentemente usada como quimioterapia paliativa no cancro colorretal e da mama. Um dos seus efeitos secundários sobejamente conhecido é a diarreia, no entanto, casos de ileíte foram raramente descritos na literatura.

Os autores apresentam o caso raro de uma ileíte terminal assumida como efeito adverso tardio do tratamento com capecitabina.

Palavras-chave: Capecitabina/efeitos adversos; Ileíte/induzida quimicamente

Abstract:

Capecitabine is an oral fluropyrimidine used as palliative chemotherapy in colorectal and breast cancer patients. Diarrhea is a well-known side effect of capecitabine, being ileitis cases rare. The authors present a case of a terminal ileitis as a late iatrogenic effect of capecitabine treatment.

Keywords: Capecitabine/adverse effects; Ileitis/chemically induced.

Introdução

A capecitabina é o pró-fármaco de administração oral do 5-fluoracilo (5-FU), o seu metabolito ativo, usado como quimioterapia adjuvante e/ou paliativa, em monoterapia ou em combinação com outros citotóxicos, no cancro colorretal localmente avançado ou metastizado.^{1,2} A capecitabina é convertida em 5-FU numa cascata de três reações enzimáticas, sendo a última catalisada pela fosforilase timidina, que se encontra mais ativa no tecido tumoral do que nos tecidos saudáveis. O uso de capecitabina oral em comparação com 5-FU endovenoso provou ter a mesma eficácia,³ no entanto parece apresentar incidência mais elevada de

diarreia, especialmente quando combinada com irinotecano.⁴ Cerca de 50% dos doentes desenvolvem diarreia como efeito adverso dose-dependente, habitualmente autolimitada e com possibilidade de manter terapêutica após redução de dose.² Não obstante, estão descritos alguns casos raros de mucosite, enterocolite e, ainda mais incomum, de ileíte, que cursa com diarreia severa persistente e evidência endoscópica de inflamação da mucosa mesmo após descontinuação do fármaco.^{2,5} Estes casos cursam com dor abdominal, desequilíbrios hidroeletrólíticos, défices nutricionais e, em casos mais graves, instabilidade hemodinâmica e maior morbimortalidade associada.^{1,2}

Caso Clínico

Os autores reportam o caso clínico de um doente com diagnóstico de ileíte terminal assumida como iatrogenia a capecitabina que ocorreu tardiamente durante a quimioterapia. Inclui-se, ainda, uma revisão sobre o tema.

Homem de 70 anos, com antecedentes de adenocarcinoma do cólon ascendente pT3N2M1 previamente submetido a hemicolectomia direita laparoscópica e sob quimioterapia paliativa com capecitabina (3600 mg/dia)/irinotecan. Um dia após terminar o 15º ciclo, o doente recorreu ao SU por quadro de diarreia aquosa (grau 2) sem sangue ou muco, vômitos e dor abdominal direita. O doente negava febre, melenas ou hematoquezias. Negava contexto epidemiológico de relevo e fármacos de introdução recente. Ao exame objetivo, a destacar, febre e dor à palpação profunda do quadrante abdominal inferior direito.

As análises clínicas evidenciaram pancitopenia (Hb 10,4 g/dL, leucócitos 0,6 x10E9, plaquetas 120x10E9), hipocalémia (3,0 mEq/L) e elevação dos parâmetros inflamatórios (PCR 16,6 mg/dL). Sem alteração da função renal ou da enzimologia hepática. Serologias VIH, VHB, VHC, SARS-CoV-2, citomegalovírus e herpes vírus foram negativas, assim como o rastreio microbiológico, incluindo de fezes.

Foi colocada a hipótese diagnóstica de pancitopenia febril em contexto de gastroenterite aguda, tendo o doente iniciado antibioterapia empiricamente.

Apresentou evolução favorável com apirexia e marcadores inflamatórios em decrescendo. Não obstante, manteve quadro de diarreia aquosa (grau 3). Neste contexto foi

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.39>

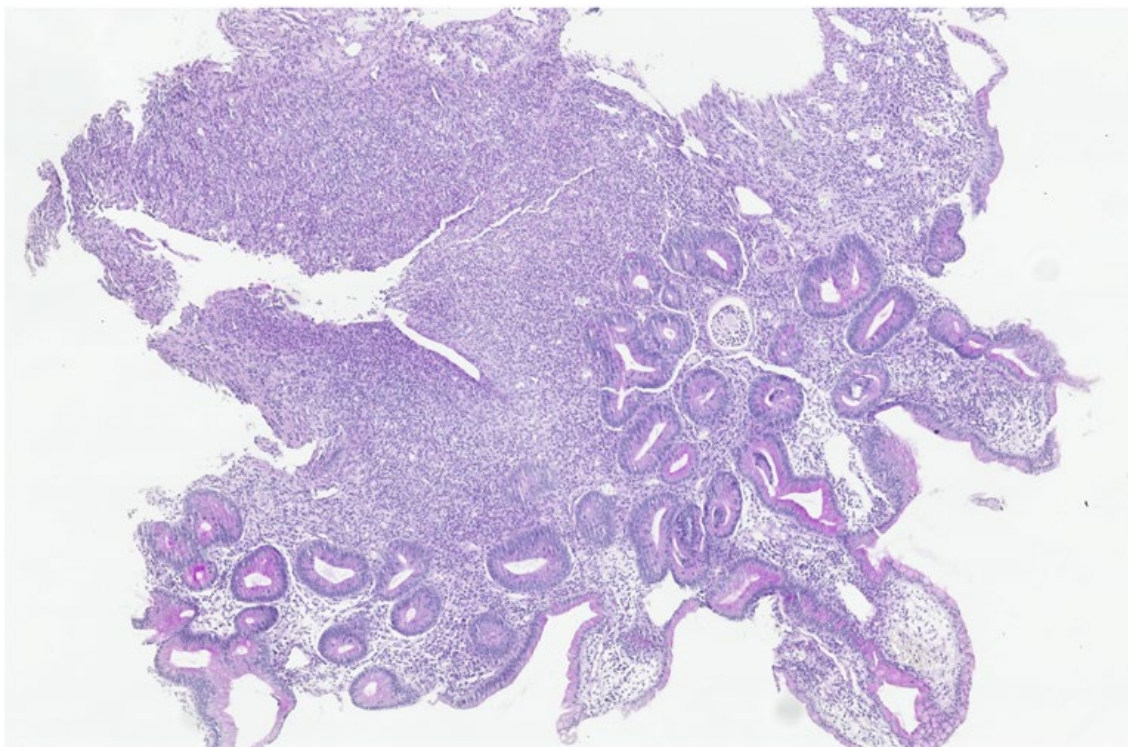


Figura 1: Alterações arquiteturais da mucosa ileal, com infiltrado inflamatório agudo e microabscesso central, sem evidência de microorganismos (coloração PAS).

realizada uma tomografia computadorizada abdomino-pélvica sem achados significativos, bem como colonoscopia, que evidenciou úlceras superficiais no íleo distal (7 a 15 mm) rodeadas por mucosa normal. As biópsias realizadas mostraram infiltração eosinofílica aguda, sem evidência de microorganismos (Fig. 1), compatível com ileíte crônica grave. Uma vez excluídas outras etiologias, em doente sob capecitabina, foi assumida ileíte iatrogénica. Este fármaco foi suspenso tendo o doente apresentado melhoria clínica e normalização analítica ao final de um mês. Manteve-se sob quimioterapia paliativa com esquema alternativo (bevacizumab), sem reintrodução da capecitabina. Ao final de um ano o doente não apresentou recidiva da sintomatologia, não tendo realizado estudo endoscópico de controlo.

Discussão

A Ileíte é um potencial efeito da terapêutica com capecitabina, encontrando-se apenas alguns casos descritos na literatura.²

Os autores realizaram uma procura na base de dados PubMed de casos de ileíte secundária a capecitabina de forma a identificar as características dos doentes e da doença oncológica, as formas de apresentação e considerações relativamente ao tratamento e *outcome*. Foram encontrados nove artigos publicados, para além de um caso clínico reportado num congresso, totalizando 14 doentes. Outros casos publicados em congressos podem evidenciar uma sub-reportagem dos mesmos na literatura, com

consequente prevalência mais elevada. Os resultados encontram-se apresentados na Tabela 1.

A idade média dos doentes foi de 64,6 anos, sendo a maioria do sexo feminino (53,3%). Na maioria dos casos, a capecitabina foi utilizada em doentes com cancro do cólon (n = 9; 60,0%), do reto (n = 3; 20,0%) ou da mama (n = 3; 20,0%) localmente avançados e/ou metastizados. Em 73,3% dos doentes (n = 11), este fármaco foi realizado em monoterapia (habitualmente após terapêutica cirúrgica e, em dois casos, concomitantemente com radioterapia). Dois doentes encontravam-se sob capecitabina/oxaliplatina e outros dois sob capecitabina/irinotecano, com ou sem bevacizumab. De ressaltar que não existem casos de ileíte descritos na PubMed em contexto de toma de irinotecano, oxaliplatina ou bevacizumab, apesar de todos eles apresentarem diarreia como efeito adverso descrito, por vezes grave e refratário à terapêutica sintomática.⁶ No caso apresentado, após suspensão da capecitabina, o doente iniciou terapêutica com bevacizumab sem recidiva da ileíte.

A clínica mais frequente foi a diarreia aquosa (grau 3 a grau 4) acompanhada por náuseas, vômitos e dor abdominal. Um doente apresentou diarreia sanguinolenta. Em dois doentes, a desidratação foi grave com consequente alteração do estado de consciência e lipotímia. A febre foi sintoma em seis doentes. Curiosamente, dois doentes apresentaram, concomitantemente, eritrodístesia palmo-plantar, sugerindo um eventual contributo de hipersensibilidade. Os sintomas surgiram antes do quarto ciclo de quimioterapia em dez

Tabela 1: Casos clínicos publicados na PubMed de ileíte associada a capecitabina.

	Autor, ano	Sexo, idade (anos)	Doença oncológica	QT	Clínica	Tempo do evento	ECD	Terapêutica aguda	Terapêutica oncológica subsequente
1	Nosso doente	M, 70	ADC cólon direito (pT3N2M1)	Capecitabina/ Irinotecan paliativa	Diarreia aquosa (G3), dor abdominal, febre	Final do C15	TC – sem alterações EDB – mucosa ileal ulcerada	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia de largo espectro 	Capecitabina suspensa de forma permanente
2	Klimko <i>et al</i> , 2021	M, 68	ADC cólon	Capecitabina adjuvante	Diarreia aquosa (G4), náusea, vômito e dor abdominal	C1D11	TC – espessamento ileal; EDB – múltiplas úlceras do íleo e mucosa difusamente eritematosa Mutaçao DPD - deficiência heterozigótica	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Loperamida, octeótrido 	Capecitabina suspensa de forma permanente
3	Dao <i>et al</i> , 2019	M, 72	ADC cólon direito	Capecitabina neoadjuvante	Diarreia aquosa grave	NR	TC – ansas intestinais ligeiramente dilatadas com edema mesentérico; EDB – ulceraçao do íleo e eritema granular da mucosa do colon ascendente	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia Nutrição parentérica Antidiarreicos 	Capecitabina suspensa de forma permanente
4		F, 42	CA mama recorrente	Capecitabina neoadjuvante	Diarreia sanguinolenta (G3), dor abdominal, febre	NR	TC – edema marcado da parede de ansas ileais com fluido no lúmen; EDB – ulceraçao grave com necrose, hemorragia e pseudomembranas	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia Antidiarreicos Alterações da dieta 	Capecitabina suspensa de forma permanente
5	Van Hellemond <i>et al</i> , 2018	F, 69	ADC do sigmóide (pT3N2M0)	Capecitabina + oxaliplatina (CAPOX)	Diarreia aquosa (G4)	Poucos dias após C1	RM – espessamento da parede do íleo terminal EDB – ulceraçao extensa superficial do íleo terminal Mutaçao DPD - negativa	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Budesonido 	Capecitabina suspensa de forma permanente
6	Nicosia <i>et al</i> , 2018	F, 71	ADC recto (cT3N1M0)	Capecitabina (825mg/mq bid d1-25) + RT (16ª fração)	Diarreia aquosa (G3)	16ª fração	TC – edema difuso do íleo distal com estreitamento do lúmen	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia 	Capecitabina suspensa de forma permanente
7		F, 54	ADC recto (cT3N0M0)	Capecitabina (825mg/mq bid d1-25) + RT (3 dias após o término)	Diarreia aquosa (G2)	3 dias após RT	TC – distensão ileal com espessamento edematoso e derrame perivisceral	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia 	Capecitabina suspensa de forma permanente
8	Lee <i>et al</i> , 2015	F, 61	ADC do cólon direito (pT4N1aM0)	Capecitabine/ Irinotecan (CAPRI - dose NR) + bevacizumab paliativa	Diarreia aquosa, vômitos, dor abdominal, febre	C4D9	TC – edema submucoso ileal extenso	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Alterações da dieta 	Capecitabina suspensa de forma permanente
9		F, 59	ADC do sigmóide (pT3N0)	Capecitabina adjuvante (2500 mg/mq q21)	Diarreia aquosa (G4), dor abdominal, eritodistesia palmo-plantar	C3D14	TC - edema submucoso ileal extenso com pneumatose intestinal	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia Nutrição parentérica 	Não especificado
10	Mokrim <i>et al</i> , 2015	F, 66	CA da mama ductal metastático	Capecitabina paliativa (1250 mg/mq bid)	Diarreia aquosa (G3), náuseas, fadiga e alteração do estado de consciência	C1D15	TC – edema submucoso ileal com espessamento mural EDB – mucosa ileal inflamatória	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia 	Capecitabina suspensa de forma permanente
11		F, 67	CA da mama triplo (-) metastático	Capecitabina paliativa (dose NR)	Diarreia aquosa (G3), anorexia, fadiga, febre	C2D2	TC – espessamento parietal de ansas ileais	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia 	Capecitabina suspensa de forma permanente
12	Romana <i>et al</i> , 2015	M, 63	ADC cólon (T3N0M0)	Capecitabina adjuvante (1000 mg/m2 bid, d1-14)	Diarreia aquosa, náusea, mal-estar geral	Final do C4	TC – espessamento da parede do íleo terminal EDB – eritema difuso do íleo terminal, edema e úlceras dispersas Histologia – ileíte ativa moderada	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Anti-eméticos 	Capecitabina suspensa de forma permanente
13	Al-Gahmi <i>et al</i> , 2012	M, 67	ADC reto metastizado	Capecitabina adjuvante (1500 mg bid d1-14, q21) após RT	Diarreia aquosa, náuseas, dor abdominal, febre	C1D12	EDB – ulceraçao do íleo terminal; Histologia – infiltraçao eosinofílica Mutaçao DPD - negativa	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Terapêutica sintomática 	Capecitabina interrompida (início 5 semanas depois com redução de dose)
14	Radwan <i>et al</i> , 2012	M, 67	ADC cólon	Capecitabina adjuvante (1250 mg/mq bid)	Diarreia aquosa (G3), anorexia, desconforto abdominal, lipotímia	C2D16	TC – ansas intestino delgado distal distendidas com espessamento da parede e alterações inflamatórias	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Antibioterapia Loperamida Nutrição parentérica 	Capecitabina suspensa de forma permanente
15	Buoma e Iholz, 2011	M, 73	ADC cólon metastático	Capecitabina (dose NR) + oxaliplatina (CAPOX)/ bevacizumab	Diarreia aquosa, náuseas, vômitos, dor abdominal, febre	Final do C3	TC – espessamento mural do íleo	<ul style="list-style-type: none"> Hidratação EV Dieta líquida 	Capecitabina interrompida (início 4 semanas depois com redução de dose)

ADC, adenocarcinoma; C, ciclo; CA, carcinoma; D, dia; g, grau; M, masculino; F, feminino; NR, não reportado; TC, tomografia computadorizada; ECD, exames complementares de diagnóstico; EDB, endoscopia digestiva baixa; RT, radioterapia

doentes (66,7%) e após o mesmo em dois doentes (13,3%). Curiosamente, no caso clínico reportado pelos autores, os sintomas iniciaram-se após o 15º ciclo, único na literatura revista, colocando-se a hipótese de que a ileíte pode ocorrer apesar de boa tolerância prévia à capecitabina.

A maioria dos doentes foi submetida a estudo etiológico com exclusão inicial de causas infecciosas de diarreia, tendo nove doentes sido submetidos a antibioterapia de largo-espectro inicialmente. Por ausência de melhoria clínica, a maioria dos doentes realizou tomografia computadorizada abdominal e/ou pélvica (n = 13) ou ressonância magnética (n = 1) que evidenciou alterações de forma mais marcada do íleo terminal, nomeadamente edema e distensão de ansas intestinais. Destes doentes, sete foram submetidos a colonoscopia com evidência de ulceração dispersa e edema, sugestivos de ileíte. Um doente apenas realizou colonoscopia, com os mesmos achados. O estudo endoscópico com biópsia é útil no sentido da corroboração do diagnóstico, com os seguintes achados típicos: ulceração da mucosa ileal associado a alterações inflamatórias.⁵ De ressaltar, um doente reportado com ulceração grave e consequente hemorragia focal com formação de pseudomembranas. Histologicamente, os achados mais frequentes foram alterações inflamatórias, infiltração eosinofílica, erosão da mucosa com *debris* necróticos, sem presença de infiltrados linfocítico intraepiteliais, granulomas ou inclusões víricas ou parasitárias.

O tratamento da ileíte secundária a capecitabina consiste na interrupção imediata do fármaco e tratamento dos sintomas de acordo com a tolerância.¹ A hidratação adequada é essencial, pela desidratação inerente, mas também para promoção da excreção renal do fármaco.⁷ Na revisão dos casos, as estratégias e tratamento diferiram. Todos os doentes realizaram fluidoterapia endovenosa e suspensão imediata da capecitabina. A loperamida, o octeótrido e/ou budesonido foram realizados em quatro doentes, sem benefício na diarreia. Dois doentes necessitaram de realização de nutrição parentérica por défices proteicos, e três doentes viram a sua dieta alterada para dieta líquida ou dieta hiperproteica-hipolipídica, com aparente contributo para a recuperação dos mesmos.

O período decorrido até à resolução do quadro clínico foi variável nos diferentes doentes, desde dias após semanas após suspensão do fármaco. O tratamento com capecitabina com dose reduzida foi reiniciado em dois doentes, com boa tolerância reportada, mantendo a sua eficácia terapêutica.

A fisiopatologia da diarreia e, eventualmente, da ileíte induzida por capecitabina não está totalmente esclarecida, existindo vários mecanismos, que no seu conjunto contribuem para o fenótipo clínico desta entidade. A capecitabina parece induzir a paragem da mitose das células das criptas intestinais na fase G2, prejudicando a sua migração e diferenciação em enterócitos maduros, aumentando o ratio de células criptais secretórias maduras/enterócitos vilosos maduros, com consequente perda do epitélio de superfície e

aumento do volume de fluídos no intestino delgado, que excede a capacidade de reabsorção cólica.^{4,5} Por outro lado, as fluropirimidinas parecem aumentar a expressão genética de citocinas inflamatórias e causar diminuição da expressão de canais de aquopurinas cólicas por inflamação neutrofílica.^{2,5} Finalmente, estas apresentam toxicidade direta ao endotélio por aumento das espécies reativas de oxigénio levando a trombose e vasospasmo através da libertação de substâncias vasoativas.^{5,7}

No que diz respeito aos fatores do hospedeiro, os polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras de fármacos através da expressão variável de *single nucleotide* (SNPs) poderá explicar a razão pela qual apenas alguns doentes desenvolvem reações adversas como a ileíte. O 5-FU é habitualmente catabolizado pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), codificada pelo altamente polimórfico gene *DPYD*. A deficiência desta enzima, com uma prevalência estimada de 3%-5%, conduz à acumulação de 5-FU que entra numa via catabólica com consequente formação de componentes citotóxicos, manifestando-se clinicamente por diarreia, estomatite, mucosite, neurotoxicidade e, em alguns casos, morte.^{5,7-9} Nos casos reportados, três doentes fizeram pesquisa de mutação do gene com dois resultados negativos e um com mutação em heterozigotia. Segundo as recomendações da EMA de abril de 2020, todos os doentes devem ser testados para a as quatro variantes de DPD mais frequentes previamente ao início do tratamento com capecitabina,¹⁰ especialmente em regiões com prevalência mais elevada.⁵ No caso clínico reportado este rastreio não foi realizado por não estar disponível.

Conclusão

A ileíte induzida por capecitabina é rara, mas potencialmente fatal. O diagnóstico e tratamento precoces são essenciais. O rastreio genético para a identificação de doentes com potencial para desenvolver toxicidade à capecitabina é promissor, permitindo a escolha terapêutica mais adequada e eventual redução da morbimortalidade. ■

Declaração de Contribuição

CA – Colheita de dados, redação do texto e criação de tabelas

ARO, BP – Revisão do texto

LB, GG – Colheita de dados e redação do texto

MC – Revisão do texto e adição de partes significativas

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

.

Contributorship Statement

CA – Data collection, text writing and table creation ARO, BP – Revision of the text

ARO, BP – Revision of the text

LB, GG – Data collection and drafting of the text

MC – Revising the text and adding significant parts

All authors approved the final draft.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY. No commercial re-use.

Correspondence / Correspondência:

Carolina Amado - carolina.amadof@gmail.com

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

Av. Artur Ravara 35, 3810-164 Aveiro

Recebido / Received: 2023/04/26

Aceite / Accepted: 2023/06/30

Publicado online / Published online: 2024/02/26

REFERÊNCIAS

1. Nicosia L, Russo I, De Sanctis V, Minniti G, Valeriani M, Osti MF. Two Cases of Capecitabine-Induced Ileitis in Patients Treated with Radiochemotherapy to the Pelvis and Review of the Literature. *J Gastrointest Cancer*. 2018;49:538-42. doi: 10.1007/s12029-017-9955-4.
2. Dao AE, Hsu A, Nakshabandi A, Mandaliya R, Nadella S, Sivaraman A, et al. Role of colonoscopy in diagnosis of capecitabine associated ileitis: Two case reports. *World J Gastrointest Endosc*. 2019 May 16;11(5):383-388. doi: 10.4253/wjge.v11.i5.383.
3. Radwan R, Namelo WC, Robinson M, Brewster AE, Williams GL. Ileitis secondary to oral capecitabine treatment? *Case Rep Med*. 2012;2012:154981. doi: 10.1155/2012/154981.
4. van Hellemond IE, Thijs AM, Creemers GJ. Capecitabine-associated terminal ileitis. *Case Rep Oncol*. 2018;11:654-9. doi: 10.1159/000492781.
5. Klimko A, Tieranu CG, Olteanu AO, Preda CM, Ionescu EM. Capecitabine-induced terminal ileitis: Case report and literature review. *Cureus*. 2021;13:e14621. doi: 10.7759/cureus.14621.
6. Lam SW, Guchelaar HJ, Boven E. The role of pharmacogenetics in capecitabine efficacy and toxicity. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:9-22. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.08.001.
7. Lee SF, Chiang CL, Lee AS, Wong FC, Tung SY. Severe ileitis associated with capecitabine: two case reports and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2015, 3:1398-400. doi: 10.3892/mco.2015.635.
8. Mokrim M, Aftimos PG, Errihani H, Piccart-Gebhart M. Breast cancer, DPYD mutations and capecitabine related ileitis: description of two cases and a review of the literature. *BMJ Case Rep*. 2014;2014:bcr2014203647. doi: 10.1136/bcr-2014-203647.
9. Al-Gahmi AM, Kerr IG, Zekri JM, Zagnoon AA. Capecitabine-induced terminal ileitis. *Ann Saudi Med*. 2012;32:661-2. doi: 10.5144/0256-4947.2012.661.
10. European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluoracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. EMA/229267/2020. [Jan 2023] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>