

DOENÇA DE BEHÇET. Experiência de um Serviço de Medicina Interna entre 1982 e 1991

R. MESQUITA DA CUNHA, A. BAYAO HORTA, A. SANTOS CASTRO

Serviço 2. Medicina Interna. Hospital de Santo António dos Capuchos. Lisboa.

RESUMO

Os autores apresentam os resultados de um estudo retrospectivo sobre Doença de Behçet (DB), incidindo sobre 19 doentes observados no Serviço 2 Medicina do Hospital de Santo António dos Capuchos entre 1982 e 1991. Os doentes são 15 do sexo masculino e 4 de sexo feminino, com uma média de idades de 33 anos; todos apresentavam ulceração oral e manifestações oculares, 89% ulceração genital, 79% queixas articulares, 68% queixas cutâneas, 52% queixas de carácter geral, 26% flebotromboses, 21% neuropatia periférica, 10% alterações do sistema nervoso central e 10% cefaleias persistentes isoladas.

SUMMARY

Behçet's disease in an Internal Medicine Service between 1982 and 1991.

The authors present the results of a retrospective study on Behçet's disease, concerning 19 patients observed in Medicine Service 2 (Santo António dos Capuchos Hospital) between 1982 and 1991. There were 15 male and 4 female patients, with a mean age of 33. The clinical manifestations were: oral-100%, ocular-100%, genital-89%, articular-79%, cutaneous-68%, general non specific manifestations-52%, venous-26%, peripheral nervous system-21%, central nervous system-10% and persistent headaches-10%.

INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) foi inicialmente descrita por um dermatologista turco - HULUSI BEHÇET - em 1937 como uma síndrome de ulceração oral e genital recidivante associado a irite¹.

Desde então, de par com um melhor conhecimento da tríade original, foi-se alargando o conceito da doença com a descrição de alterações dermatológicas, reumatológicas, vasculares, neurológicas centrais ou periféricas e, em casos raros, cardíacas, pleuro-pulmonares, gastro-intestinais e renais. Da tríade original que descrevia uma nosopatia limitada às mucosas oral e genital e aos olhos, passou-se para uma verdadeira doença sistémica que pode comprometer múltiplos órgãos e sistemas².

Do mesmo modo definiu-se melhor a história natural da doença com realce para o seu carácter crónico com períodos de maior actividade; para o seu polomorfismo clínico, já no seu modo de início, já na sua evolução; e para a existência de diferentes formas clínicas definidas em função dos órgãos predominantemente lesados - os olhos (óculo-Behçet), as veias e as artérias (vasculo-Behçet), o sistema nervoso (neuro-Behçet) e assim - conforme foram descritos por autores japoneses³.

O melhor conhecimento da DB ao longo das últimas décadas permitiu a definição de critérios de diagnóstico, revistos em 1991⁴; uma abordagem terapêutica mais eficaz com o uso dos anti-inflamatórios não-esteróides, da colchicina, dos corticóides, dos imunossuppressores, da ciclosporina, da plasmáferese e ainda de outros meios terapêuticos²; e, enfim, estimulou a investigação no sentido de procurar esclarecer a sua etiopatogenia².

MATERIAL E MÉTODOS

Foram incluídos num estudo retrospectivo todos os doentes seguidos no Serviço 2 Medicina do Hospital de Santo António dos Capuchos (em regime de consulta externa ou de internamento) entre 1982 e 1991 com o diagnóstico definitivo de DB.

Os critérios de diagnóstico usados foram diferentes ao longo dos anos acompanhando as sucessivas modificações introduzidas internacionalmente². Contudo verificou-se que todos os doentes cumpriam os critérios de diagnóstico definitivo de DB admitidos por Mason e Barnes².

RESULTADOS

Foram incluídos 19 doentes (4 mulheres e 15 homens) todos de raça branca e naturais de Portugal cuja média de idades era de 33 anos na altura do diagnóstico (limites 7-52 anos).

Os critérios sobre os quais se baseou o diagnóstico foram os de Mason e Barnes² na maioria dos casos, sendo que todos os doentes incluídos no estudo cumpriam pelo menos os critérios de DB definitiva admitidos por estes autores.

O tempo decorrido entre a primeira manifestação atribuível à doença e o diagnóstico oscilou entre os 18 anos (em um doente) e zero (em dois outros) tendo a média sido de 6 anos.

As diferentes manifestações de DB foram (vide QUADRO 1): Oraís 19 doentes (100%), Oculares 19 d. (100%), Genitais 17 d. (89%), Articulares 15 d. (79%), Cutâneas 13 d. (68%), Gerais 10 d. (52%), Venosas 5 d. (26%), S.N.P. 4 d. (21%), S.N.C. 2 d. (10%) e Cefaleias persistentes 2 d. (10%).

QUADRO 1 - Manifestações da Doença de Behçet (19 doentes)

OORAIS	19/19	(100%)
OCULARES	19/19	(100%)
GENITAIS	17/19	(89%)
ARTICULARES	15/19	(79%)
CUTÂNEAS	13/19	(68%)
GERAIS	10/19	(52%)
VENOSAS	5/19	(26%)
S.N.P.	4/19	(21%)
S.N.C.	2/19	(10%)
CEFALEIAS	2/19	(10%)

A primeira manifestação foi oral em 9 casos, articular em 4, genital em 2 e ocular em 4.

As MANIFESTAÇÕES OCULARES consistiram em uveíte bilateral em 2/3 dos casos, tendo sido unilateral nos restantes. Em 8 casos tratou-se de uma panuveíte e em 6 de uma uveíte anterior, não sendo explicitada a localização nos restantes 5 casos.

As complicações oftalmológicas foram glaucoma (2 casos), cataratas (2 casos), nevríte óptica (2 casos), perda significativa da acuidade visual (3 casos) e amaurose (4 casos).

A AFTOSE ORAL afectou todos os doentes; em 3 deles atingiu também a oro-faringe; e em 4 outros a mucosa nasal. Por outro lado, em 14 (73%) a aftose atingiu toda a boca, em 3 apenas a língua, em 1 a língua e o palato e, em outro, a língua e o lábio. Em todos os casos a aftose foi dolorosa.

As MANIFESTAÇÕES GENITAIS no homem atingiram na maioria dos casos o pênis ou o escroto. Na mulher as lesões distribuíram-se em termos de frequência de modo praticamente igual entre grandes lábios, pequenos lábios e vagina/colo do útero. Em 3 doentes, um de sexo feminino e dois de sexo masculino, foram encontradas lesões aftosas ao nível da uretera.

As MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS consistiram em pseudo-acne em 7 doentes, eritema nodoso em 3, flebites superficiais em 2 e nódulos sub-cutâneos em um.

Um dos doentes teve exuberantes manifestações cutâneas de vasculite tendo o exame histopatológico das lesões revelado tratar-se de vasculite leucocitoclástica.

As ALTERAÇÕES ARTICULARES foram encontradas em 15 doentes tendo afectado sobretudo as grandes e médias articulações dos membros de modo bilateral mas assimétrico em 10 doentes (52%). Em cerca de metade dos casos observaram-se sinais inflamatórios articulares e em um doente uma pelvispondilite sero-negativa.

O padrão temporal do envolvimento articular periférico foi por surtos (1 ou 2 surtos em cada doente) que duraram na maioria dos casos 1 a 2 semanas. A cura foi sempre com *restitutio ad integrum* não tendo havido casos de deformação ou de destruição articular.

As MANIFESTAÇÕES VENOSAS consistiram em trombose do eixo femuro-popliteo (5 casos, dos quais 2 com atingimento bilateral) associada num caso a trombose da veia subclávia direita e noutro da veia cava inferior (Fig. 1). Na altura do episódio trombótico agudo coexistiam em todos os casos outras queixas atribuíveis à DB (orais em 3, articulares em 3, cutâneas em 3, oculares em 2 e genitais em 2).

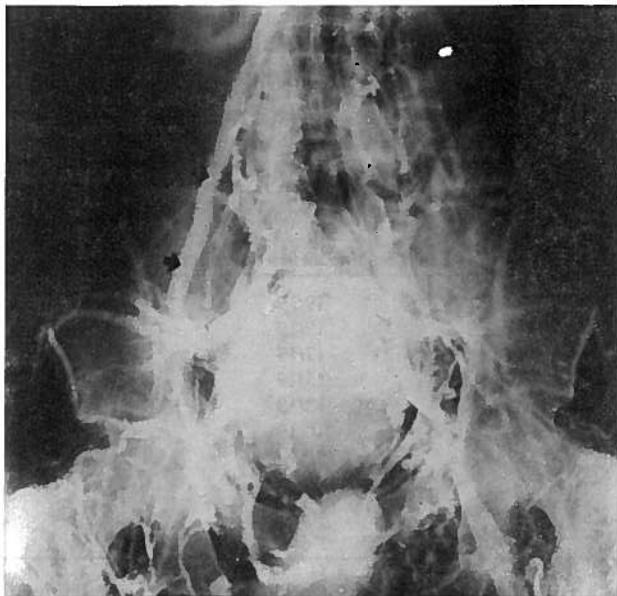


Fig. 1 - Flebografia demonstrando a obstrução da veia cava inferior e a exuberante circulação colateral com especial destaque para a volumosa veia espermiática direita (setas).

O envolvimento do SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO foi observado em 4 casos manifestando-se como polineuropatia periférica sensitivo-motora simétrica e distal (documentada elec-

tromiograficamente), 2 dos quais com confirmação histológica (Fig. 2). Nenhum dos doentes estava sob medicação na altura do diagnóstico do envolvimento neuropático.

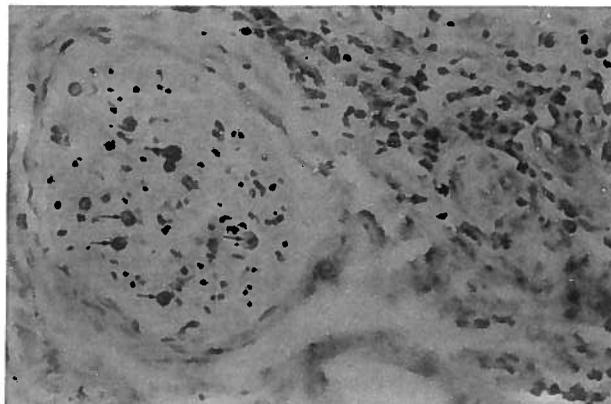


Fig. 2 - Corte transversal de fascículo nervoso (coloração Luxol fast blue-Violeta de cresil em microscopia óptica). Notar a perda de fibras mielinizadas (mielina restante assinalada com setas finas) e a presença de vasculite do epinervo (setas grossas).

As QUEIXAS DE CARÁCTER GERAL, observadas em 10 doentes (52%) consistiram em febre, astenia, adinamia, anorexia e perda ponderal, sendo que coincidiram com os períodos de exacerbação das outras manifestações da doença.

O atingimento do SISTEMA NERVOSO CENTRAL verificou-se em 2 casos, traduzindo-se em um por trombose do seio lateral (Fig. 3) e em outro por meningoencefalite com desmielinização da região dos núcleos da base detectada por Ressonância Magnética Nuclear (Fig. 4), sendo que neste último doente a Tomografia Axial Computorizada Cranio-Encefálica apresentava apenas ligeira atrofia cortical.

Dois doentes tinham CEFALEIAS PERSISTENTES isoladas, para as quais não foi possível encontrar causa.

O TESTE DA PATERGIA, efectuado por picada sub-cutânea com agulha fina sem injeção, foi negativo em todos os doentes.

Do PONTO DE VISTA LABORATORIAL foi constatada, nos 15 doentes em que a tipagem HLA foi feita, a presença em 13 do haplotipo B5 e em 3 do haplotipo B12; o doente que tinha também espondilite apresentava o antígeno B5 e o B27.

Durante os períodos de exacerbação das queixas foi sempre observada uma leucocitose; e, em particular durante os períodos de exacerbação articular, elevação de outros parâmetros laboratoriais tais como a velocidade de sedimentação, a alpha-2 globulina, a Proteína C reactiva e factores do complemento (C'3, C'4, CH50).

A terapêutica administrada foi variável consoante as manifestações predominantes. Para as perturbações cutâneas, orais e genitais foi sobretudo utilizada a colchicina, quase sempre com bons resultados. As manifestações articulares foram regra geral controláveis com a administração de anti-inflamatórios não-esteróides.

O tratamento das manifestações de diátese trombótica incluiu a heparina assim como anti-agregantes plaquetares e drogas susceptíveis de interferirem com o estado de hipercoagulabilidade que se admite existir nestes doentes, tais como a fenformina e o etilestreno¹³.

As perturbações oculares foram tratadas com tópicos (corticosteróides e midriáticos) e, quando a gravidade das lesões ou a ineficácia do tratamento local o justificavam, usaram-se corticosteróides sistémicos e, eventualmente, imunossuppressores ou imunomoduladores. A escolha destes últimos foi ditada sobre-

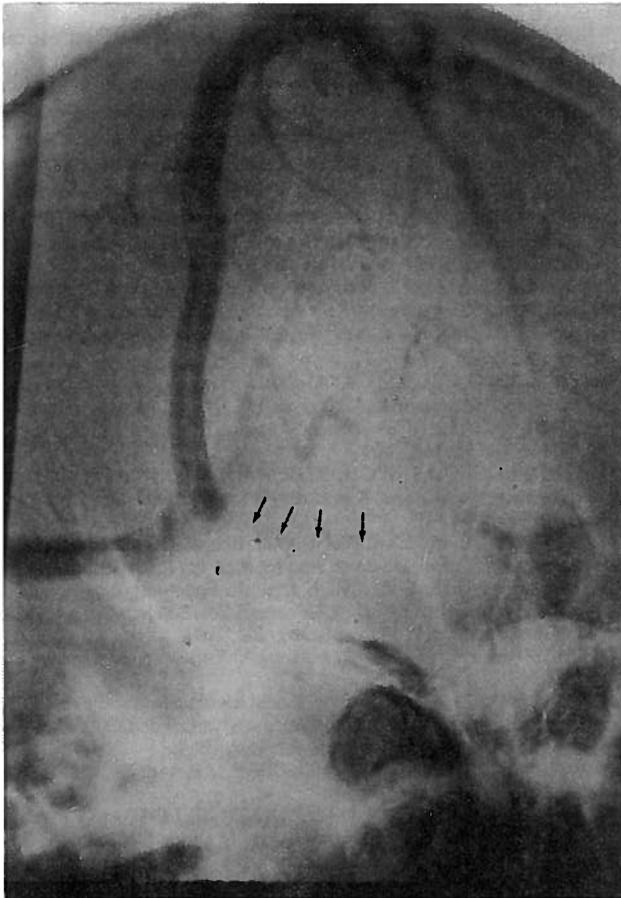


Fig. 3 - Angiografia cerebral de subtração digital mostrando a ausência de opacificação do seio lateral esquerdo (setas).

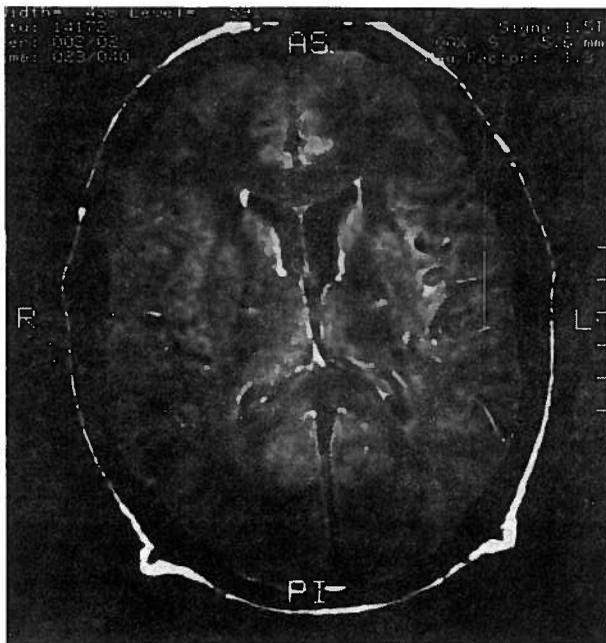


Fig. 4 - Ressonância magnética nuclear mostrando alterações compatíveis com desmielinização na região talamo-cápsulo-lenticular esquerda e em ambas as cápsulas internas ao nível do seu braço posterior (setas).

tudo pelas drogas disponíveis em cada momento recaindo, até 1990, sobre o clorambucil e, desde então, sobre a ciclosporina A; qualquer destes dois medicamentos se revelou eficaz no controle da inflamação ocular.

O único caso de meningoencefalite foi tratado com corticosteróides p.o. na dose de 1 mg por Kg de peso tendo havido regressão rápida da sintomatologia; os casos de neuropatia periférica foram igualmente tratados com corticóides, tendo a regra sido a estabilização das queixas seguida de uma lenta regressão.

DISCUSSÃO

A reflexão acerca dos dados da nossa série e o estudo comparativo com outras séries sugerem-nos alguns comentários:

Tal como na maioria das séries publicadas⁵⁻¹² o predomínio do sexo masculino foi nítido (proporção de 3:1) sendo excepcionais na literatura as séries com predomínio do sexo feminino¹³⁻¹⁵. Também a média de idades dos nossos doentes na altura do diagnóstico (à volta de 30 anos) foi semelhante ao observado noutras séries^{5-10,15}, tal como o tempo médio (6 anos) decorrido entre a primeira manifestação e o diagnóstico^{7,12}.

Em termos de manifestações clínicas constatámos que, como é habitual na maioria dos estudos^{5-10,15}, todos tiveram aftose oral; e, na nossa série, todos tiveram manifestações oculares. Esta incidência particularmente elevada de alterações oftalmológicas que outros autores^{2,5-8,10,13} situam entre os 37% e os 72% deve-se provavelmente ao recrutamento de parte dos nossos doentes, muitos deles referenciados da Consulta de Oftalmologia do nosso Hospital à qual haviam recorrido por manifestações de uveíte e/ou vasculite retiniana.

As complicações do foro oftalmológico que ocorreram nos nossos doentes chamam a atenção para a gravidade da doença neste campo: 3 doentes sofreram ao longo da sua evolução uma perda significativa da acuidade visual e 4 outros tiveram uma perda total de visão; em um destes foi possível após o controlo da inflamação ocular com imunossuppressores (neste caso o clorambucil) proceder a uma vitrectomia com recuperação parcial da acuidade visual. Infelizmente, outros casos houve em que a perda de acuidade se ficou a dever menos à perda de transparência dos meios e mais lesões irreversíveis ocorridas ao nível da retina e/ou do nervo óptico. cremos, no entanto, que nestes doentes um diagnóstico mais precoce poderia ter permitido melhorar significativamente o prognóstico funcional visual¹⁷.

Não queremos deixar de chamar a atenção para a ocorrência de casos de aftose da mucosa nasal, situação esta de alguma raridade. Igualmente pouco citada na literatura é a aftose uretral que observámos em três casos.

Quanto às lesões cutâneas¹⁸, destacamos um caso de vasculite leucocitoclástica com expressão cutânea exuberante, situação que, na revisão da literatura que fizemos, encontramos apenas em dois outros casos^{19,20}.

Quanto às manifestações articulares, encontramos um número mais elevado (cerca de 79%) em relação ao geralmente encontrado noutras séries (36 a 76%)⁵⁻¹¹. É possível que para tal tenha contribuído o facto de para o nosso Serviço serem frequentemente referenciados doentes com queixas articulares. Parece-nos importante realçar que nos casos em que a manifestação inaugural da doença não foi a aftose oral (i.e., na fase pré-aftosa da doença) as queixas articulares constituíram a manifestação mais frequente, o que sucedeu em 4 dos nossos doentes.

As manifestações venosas ocorreram em 26% dos doentes, dominando a expressão clínica da doença em 2 deles, sendo um caso com trombose da veia subclávia e outro de trombose da veia cava inferior (Fig. 1). Em todos houve envolvimento das veias profundas dos membros inferiores. Na literatura a frequência do aparecimento de alterações venosas oscila entre os 12,5 e os 49%^{5,7,8,21,22}. É importante assinalar o facto de que em todos os casos de flebotrombose aguda existiam já, na altura do fenómeno

agudo, outras manifestações de doença de Behçet que teriam permitido desde logo o diagnóstico e, em consequência, retirar as devidas ilações terapêuticas; infelizmente, tal como não foi o caso em 4 destes doentes.

As manifestações do sistema nervoso central consistiram num caso em trombose do seio lateral (Fig. 3) e em outro em meningoencefalite (Fig. 4), este com uma evolução favorável com a corticoterapia, obtendo-se a resolução completa em uma semana.

A neuropatia periférica, manifestação rara na doença de Behçet, surgiu em 4 doentes estando em todos documentada electrofisiologicamente e, em 2, comprovada histologicamente (Fig. 3)²⁵. Na literatura são geralmente citados casos isolados²⁶, sendo que duas das maiores séries publicadas descrevem um só caso cada^{8,10}. Curiosamente, uma importante série portuguesa¹³ situa a incidência do envolvimento do SNP nos 5%, valor este próximo do nosso. O mecanismo patogénico que leva ao aparecimento da lesão do nervo periférico é desconhecido. No entanto, e uma vez excluída uma eventual neurotoxicidade por drogas, poder-se-á especular quanto a um possível envolvimento vasculítico dos vasa nervorum.

No que diz respeito ao teste da patergia, que traduz hipersensibilidade cutânea, embora as taxas de positividade na literatura variem de 0 a 100%², os nossos resultados ficaram obviamente aquém do que seria de esperar. A negatividade do teste pode ter como causa o facto de o doente estar medicado com corticosteróides, imunossuppressores ou imunomoduladores²⁷ ou ficar a dever-se a técnica inadequada²⁸, sendo de admitir estas duas causas, com relevo para a primeira.

Nos 15 doentes em que se fez a tipagem HLA, a grande maioria (86%) apresentou o fenotipo B5, o que corresponde a uma frequência significativamente ($p < 0,036$ corrigido segundo a fórmula de Edwards) superior à frequência com a qual este alelo surge na população geral em Portugal (19,3%)²⁹.

A nossa experiência traduz a grande variabilidade clínica desta nosopatia, nomeadamente no que diz respeito ao compromisso de órgãos importantes e realça o valor das manifestações da tríade inicialmente descrita por Behçet para o diagnóstico que é essencialmente clínico. O diagnóstico precoce é, em nossa opinião, fundamental, posto que permite escolher mais cedo a terapêutica mais adequada a cada caso e, assim, melhorar o prognóstico.

AGRADECIMENTOS

Não queremos deixar de agradecer a colaboração do Dr. Bigotte de Almeida nos estudos de neuropatologia, do Dr. Francisco Loureiro no acompanhamento oftalmológico e dos Colegas do nosso Serviço que conosco seguiram estes doentes.

BIBLIOGRAFIA

1. BEHÇET H. Über rezidivierende Aphose, durch ein Virus verursachte Geshmüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-4.
2. HAMZA M, AYED K, ZRIBI A.. *Maladie de Behçet*. In: Kahn M, Peltier A, Meyer O, Piette J-C Eds.. *Maladies Systémiques*. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1991.
3. SHIMIZU T, MISHIMA S, MYOSHI K ET AL.. Behçet's disease: guide to diagnosis of Behçet's disease. *Jap J Ophthalmol* 1984; 18: 291.
4. International Study Group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic criteria. In: O'Duffy J, Kokmen E Eds. *Behçet's disease. Basic and clinical aspects*. NY Marcel Dekker Inc. 1991.
5. BENAMOUR S, ZEROUAL B, BENNIS R. *Maladie de Behçet*. 316 cas. *Press Med* 1990; 19(32): 1485.
6. DUNDAR S, UNAL S, SIVRI B et al.. Behçet's disease in the Turkish population: analysis of 200 cases. In: Lehner T, Barnes C Eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London, Royal Society Medical Services, 1986.
7. WECHSLER B, LE THI HUONG D, MASSIN I et al. *La maladie de Behçet en France*. *Ann Med Int* 1988; 139: 515.
8. BENAMOUR S, BENNIS R, AMRAOUI A. A study of 285 cases of Behçet's disease. In: O'Duffy J, Kokmen E Eds. *Behçet's disease. Basic and Clinical aspects*. NY, Marcel Dekker Inc, 1991.
9. ASSAAD-KHALI S. Clinical, Genetic, Immunological and Biochemical features of 180 Egyptian patients with Behçet's disease. In: O'Duffy J, Kokmen E Eds. *Behçet's disease. Basic and clinical aspects*. NY, Marcel Dekker Inc, 1991.
10. VALESINI G, PEZZI P, CATARINELLI G et al.. Clinical manifestations of Behçet's disease in Italy: Study of 155 patients at Rome University. In: O'Duffy J, Kokmen E Eds. *Behçet's disease. Basic and clinical aspects*. NY, Marcel Dekker Inc, 1991.
11. SERDAROGLU P, IAZIC H, OZDEMIR C et al.. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265.
12. O'DUFFY J, CARNEY J, DEODAR S. Behçet's disease: report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Ann Int Med* 1971; 75: 561.
13. PINTO J, FREITAS J, JORGE J, et al.. Follow-up of 60 cases of Behçet's syndrome. In: O'Duffy J, Kokmen E Eds. *Behçet's disease. Basic and clinical aspects*. NY, Marcel Dekker Inc, 1991.
14. CHAMBERLAIN M. Behçet's disease in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 491.
15. LEE S, KIM D, BANG D et al.. Clinical aspects of Behçet's syndrome in Korea. In: Lehner T, Barnes C Eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London, Royal Society of Medicine Services, 1986.
16. MORGADO A, CLÍMACO J, MENDES F. *Doença de Behçet*. Médico; 1982; 337.
17. COCHEREAU-MASSIN I, WECHSLER B, LEHOANG P et al.. Prognosis of uveitis in French patients. In: O'Duffy J, Kokmen E Eds. *Behçet's disease. Basic and clinical aspects*. NY, Marcel Dekker Inc, 1991.
18. ABERSFELD S, KURBASIN A. Behçet's disease, new perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Derm* 1988; 19: 767.
19. PLOTKIN G, PATEL B, SHAN U. Behçet's syndrome complicated by cutaneous leucocytoclastic vasculitis: responde to Prednisone and Chlorambucil. *Arch Int Med* 1985; 145: 1913.
20. LEE S, CHUNG K, LEE W et al.. Behçet's syndrome with bullous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Derm* 1989; 21: 327.
21. BAYRAKTAR Y, BLKNCI F, DÜNDAR S et al.. Involvement of great vessels in Behçet's disease. In: O'Duffy J, Kokmen E Eds. *Behçet's disease. Basic and clinical aspects*. NY, Marcel Dekker Inc, 1991.
22. MUFTUOGLU A, YURDAKUL H, YAZICI H et al. Vascular involvement in behçet's disease-a review of 129 cases. In: Lehner T, Barnes C Eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London, Royal Society Medical Services, 1986.
23. WECHSLER LB, WIDHAILET M, PIETTE J et al.. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. Study of 25 cases. *Arthr Rheum* 1991; 39(suppl): 572.
24. SIVA A, OZDOGAN H, YAZICI H et al.. Headache, neuropsychiatric and neurocomputerized tomography findings in Behçet's syndrome. In: Lehner T, Barnes C Eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London, Royal Society Medical Services, 1986.
25. BIGOTTE L, MACHADO J, CASTRO A. Sensory neuropathy in Behçet's syndrome (abstract). 10th International Congress of Neuro-pathology, Stockholm, 1986.
26. LOBO-ANTUNES J. (letter) *Ann Int Med* 1972; 76: 332.
27. GAMA A, SOUSA A. *Doença de Behçet*. Lisboa, 1986.
28. DILSEN N, KONICE M, ARAL O et al.. Standardization and evaluation of the skin pathergy test in Behçet's disease and controls In: Lehner T, Barnes C Eds. *Recent advances in Behçet's disease*. London, Royal Society Medical Services, 1986.
29. MACHADO CAETANO et al.. Comunicação pessoal.