

# 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 irite<sup>1</sup>.

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 sistemas<sup>2</sup>.

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 japoneses<sup>3</sup>.

O melhor conhecimento da DB ao longo das últimas décadas permitiu a definição de critérios de diagnóstico, revistos em 1991<sup>4</sup>; 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 terapêuticos<sup>2</sup>; e, enfim, estimulou a investigação no sentido de procurar esclarecer a sua etiopatogenia<sup>2</sup>.

## 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 internacionalmente<sup>2</sup>. Contudo verificou-se que todos os doentes cumpriam os critérios de diagnóstico definitivo de DB admitidos por Mason e Barnes<sup>2</sup>.

## 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 Barnes<sup>2</sup> 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)

ORAIS	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 pénis 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).

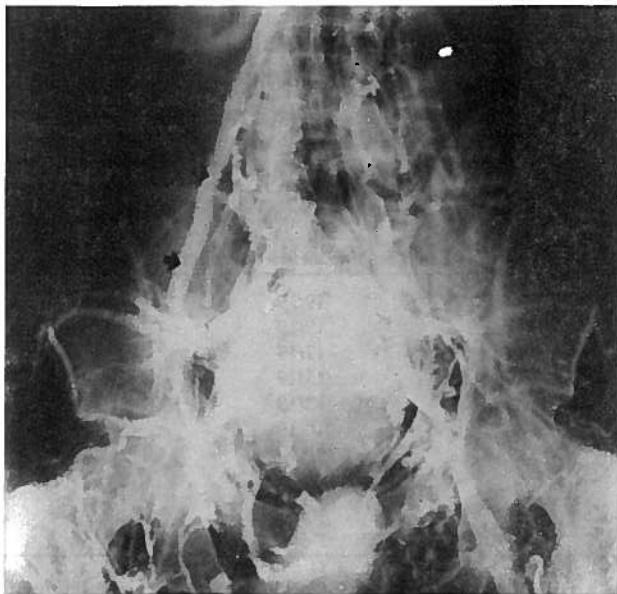


Fig. 1 - Flebografia demonstrando a obstrução da veia cava inferior e a exuberante circulação colateral com especial destaque para a volumosa veia espermática direita (setas).

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.

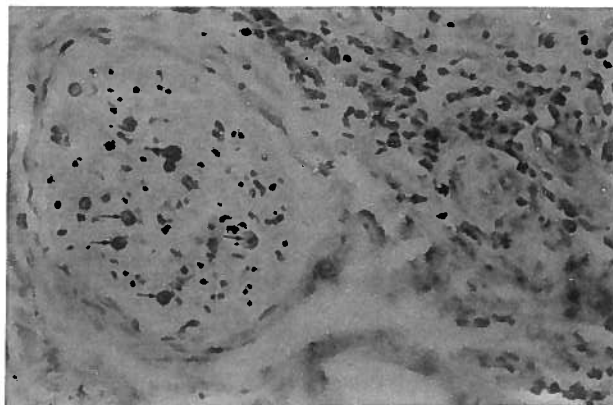


Fig. 2 - Corte transversal de fascículo nervoso (coloração Luxol fast blue-Violeta de cresil em microscopia óptica). Notar a perda de fibras mielinizadas (mielina restante assinalada com setas finas) e a presença de vasculite do epinervo (setas grossas).

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 etilestreno<sup>13</sup>.

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-

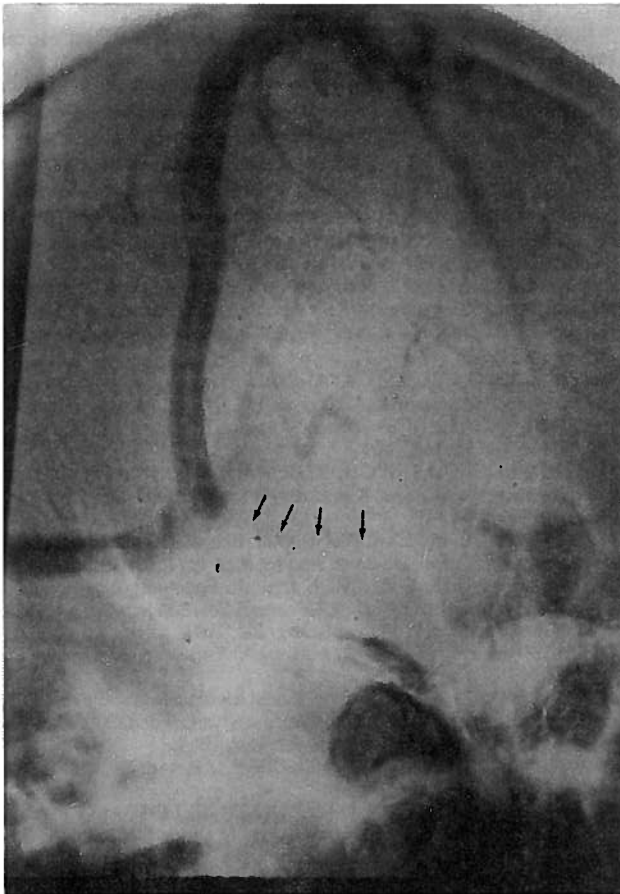


Fig. 3 - Angiografia cerebral de subtração digital mostrando a ausência de opacificação do seio lateral esquerdo (setas).

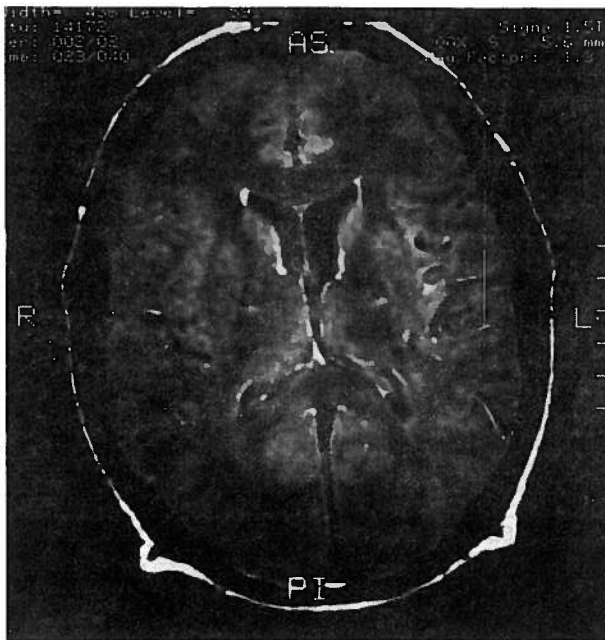


Fig. 4 - Ressonância magnética nuclear mostrando alterações compatíveis com desmielinização na região talamo-cápsulo-lenticular esquerda e em ambas as cápsulas internas ao nível do seu braço posterior (setas).

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 publicadas<sup>5-12</sup> o predomínio do sexo masculino foi nítido (proporção de 3:1) sendo excepcionais na literatura as séries com predomínio do sexo feminino<sup>13-15</sup>. Também a média de idades dos nossos doentes na altura do diagnóstico (à volta de 30 anos) foi semelhante ao observado noutras séries<sup>5-10,15</sup>, tal como o tempo médio (6 anos) decorrido entre a primeira manifestação e o diagnóstico<sup>7,12</sup>.

Em termos de manifestações clínicas constatámos que, como é habitual na maioria dos estudos<sup>5-10,15</sup>, todos tiveram aftose oral; e, na nossa série, todos tiveram manifestações oculares. Esta incidência particularmente elevada de alterações oftalmológicas que outros autores<sup>2,5-8,10,13</sup> 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 visual<sup>17</sup>.

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 cutâneas<sup>18</sup>, destacamos um caso de vasculite leucocitoclástica com expressão cutânea exuberante, situação que, na revisão da literatura que fizemos, encontramos apenas em dois outros casos<sup>19,20</sup>.

Quanto às manifestações articulares, encontramos um número mais elevado (cerca de 79%) em relação ao geralmente encontrado noutras séries (36 a 76%)<sup>5-11</sup>. 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%<sup>5,7,8,21,22</sup>. 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*)<sup>25</sup>. Na literatura são geralmente citados casos isolados<sup>26</sup>, sendo que duas das maiores séries publicadas descrevem um só caso cada<sup>8,10</sup>. Curiosamente, uma importante série portuguesa<sup>13</sup> 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%<sup>2</sup>, 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 imunomoduladores<sup>27</sup> ou ficar a dever-se a técnica inadequada<sup>28</sup>, 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%)<sup>29</sup>.

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

- BEHÇET H. Über rezidivierende Aphose, durch ein Virus verursachte Geshmüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-4.
- 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.
- SHIMIZU T, MISHIMA S, MYOSHI K ET AL.. Behçet's disease: guide to diagnosis of Behçet's disease. *Jap J Ophthalmol* 1984; 18: 291.
- 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.
- BENAMOUR S, ZEROUAL B, BENNIS R. *Maladie de Behçet*. 316 cas. *Press Med* 1990; 19(32): 1485.
- 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.
- WECHSLER B, LE THI HUONG D, MASSIN I et al. *La maladie de Behçet en France*. *Ann Med Int* 1988; 139: 515.
- 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.
- 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.
- 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.
- SERDAROGLU P, IAZIC H, OZDEMIR C et al.. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265.
- O'DUFFY J, CARNEY J, DEODAR S. Behçet's disease: report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Ann Int Med* 1971; 75: 561.
- 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.
- CHAMBERLAIN M. Behçet's disease in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 491.
- 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.
- MORGADO A, CLÍMACO J, MENDES F. *Doença de Behçet*. *Médico*; 1982; 337.
- 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.
- ABERSFELD S, KURBASIN A. Behçet's disease, new perspectives on an enigmatic syndrome. *J Am Acad Derm* 1988; 19: 767.
- PLOTKIN G, PATEL B, SHAN U. Behçet's syndrome complicated by cutaneous leucocytoclastic vasculitis: response to Prednisone and Chlorambucil. *Arch Int Med* 1985; 145: 1913.
- LEE S, CHUNG K, LEE W et al.. Behçet's syndrome with bullous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Derm* 1989; 21: 327.
- BAYRAKTAR Y, BLKANCI 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- BIGOTTE L, MACHADO J, CASTRO A. Sensory neuropathy in Behçet's syndrome (abstract). 10th International Congress of Neuro-pathology, Stockholm, 1986.
- LOBO-ANTUNES J. (letter) *Ann Int Med* 1972; 76: 332.
- GAMA A, SOUSA A. *Doença de Behçet*. Lisboa, 1986.
- 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.
- MACHADO CAETANO et al.. Comunicação pessoal.