

Doença de Behçet: Relato de 14 pacientes em dois hospitais de Brasília

Behçet's disease: Report of 14 cases in two hospitals of Brasília, Brazil

IZELDA MARIA CARVALHO COSTA,* LETÍCIA BARBOSA KAWANO,*
DANIELA VELOSO,* WILTON DA SILVA DOS SANTOS,** FRANCISCO AIRES CORREA LIMA**

*Departamento de Dermatologia, **Departamento de Reumatologia, Universidade de Brasília. Brasília, Brasil

RESUMO

ANTECEDENTES: A DOENÇA DE BEHÇET É UMA SÍNDROME MULTISSISTÊMICA COMPLEXA, DE OCORRÊNCIA RARA, CARÁTER CRÔNICO E PERÍODOS DE AGUDIZAÇÃO, DIAGNOSTICADA FUNDAMENTALMENTE POR CRITÉRIOS CLÍNICOS, DOS QUAIS DESTACAM-SE TRÊS PRINCIPAIS: ULCERAÇÕES ORAIS E GENITAIS RECORRENTES E LESÕES OCULARES.

OBJETIVO: ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E TRATAMENTO DE CASOS DE DOENÇA DE BEHÇET EM DOIS HOSPITAIS DE BRASÍLIA-DF, BRASIL.

MÉTODOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 14 PACIENTES COM DOENÇA DE BEHÇET DIAGNOSTICADOS DE ACORDO COM CRITÉRIOS DE O'DUFFY E DO GRUPO INTERNACIONAL DA DOENÇA DE BEHÇET, ANALISADOS QUANTO AO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO, HISTOPATOLOGIA, TRATAMENTO E MORBI/MORTALIDADE ENTRE 1990 A 2000.

RESULTADOS: NÃO HOUVE PREDOMINÂNCIA QUANTO AO SEXO E RAÇA. DO TOTAL DE 14 PACIENTES ANALISADOS, DEZ TINHAM ENTRE 20 E 30 ANOS AO DIAGNÓSTICO, NOVE PREENCHIAM AMBOS OS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS ENQUANTO OS OUTROS CINCO PREENCHIAM APENAS UM DOS CRITÉRIOS. AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS FORAM: ACOMETIMENTO OCULAR EM 10/14 PACIENTES, SENDO A UVEÍTE ANTERIOR A APRESENTAÇÃO MAIS COMUM. MANIFESTAÇÃO CUTÂNEA (OUTRA QUE ULCERAÇÕES ORAIS E GENITAIS) EM 10/14 PACIENTES. ACOMETIMENTO OSTEOARTICULAR EM 8/14 PACIENTES. DOIS (2/14) PACIENTES APRESENTARAM ACOMETIMENTO NEUROLÓGICO. A ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA DAS ULCERAÇÕES CUTÂNEAS REVELOU VASCULITE NEUTROFÍLICA NOS NOVE PACIENTES SUBMETIDOS À BIÓPSIA. SEQUÊLAS: DOIS PACIENTES EVOLUÍRAM COM AMAUROSE E UM PACIENTE COM DISLALIA. NÃO HOUVE ÓBITO NA AMOSTRA ANALISADA. O TRATAMENTO VARIOU DE ACORDO COM A SEVERIDADE DA DOENÇA, SENDO OS MELHORES RESULTADOS OBTIDOS COM A TALIDOMIDA. IMUNOSSUPRESSORES E CORTICÓIDES FORAM RESERVADOS PARA DOENÇA SISTÊMICA OU ACOMETIMENTO OCULAR GRAVE.

CONCLUSÃO: A DOENÇA DE BEHÇET É UMA DOENÇA MULTISSISTÊMICA, ACOMPANHADA DE MORBIDADE SIGNIFICATIVA PRINCIPALMENTE QUANDO HÁ ACOMETIMENTO OCULAR E DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL.

PALAVRAS-CHAVE: DOENÇA DE BEHÇET, CLÍNICA, EPIDEMIOLOGIA, TRATAMENTO

ABSTRACT

BACKGROUND: BEHÇET'S DISEASE IS AN EPISODIC DISORDER OF UNKNOWN ETIOLOGY. IT PRESENTS A CHRONIC COURSE WITH PERIODS OF ACUTE EXACERBATIONS. ITS DIAGNOSIS IS MADE BASED ON CLINICAL CRITERIA IN WHICH THE MOST IMPORTANT ARE: RECURRENT ORAL AND GENITAL ULCERATIONS AND PANUVEITIS.

OBJECTIVE: ANALYSIS OF THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL DATA AND TREATMENT OF BEHÇET DISEASE IN TWO HOSPITALS IN BRASÍLIA-DF, BRAZIL.

METHODS: RETROSPECTIVE STUDY OF FOURTEEN PATIENTS WITH DIAGNOSIS OF BEHÇET'S DISEASE WHO FULFILLED THE O'DUFFY CRITERIA AND THE INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET'S DISEASE. THE ANALYSIS WAS PROCEEDED ON THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL DATA, HISTOPATHOLOGY, TREATMENT, MORBIDITY AND MORTALITY AMONG THOSE PATIENTS FROM 1990 TO 2000.

RESULTS: THERE WERE NO PREDOMINANCE OF SEX AND RACE. FROM THE 14 PATIENTS, TEN RANGED FROM 20 AND 30 YEARS OF AGE. NINE PATIENTS HAD BOTH DIAGNOSTIC CRITERIA WHILE FIVE ONLY ONE OF THEM. THE CLINICAL MANIFESTATIONS

OBSERVED WERE: OCULAR DISEASE IN 10/14 PATIENTS, BEING ANTERIOR UVEITIS THE MOST COMMON FORM OF PRESENTATION. CUTANEOUS LESIONS IN 10/14 PATIENTS. OSTEOARTICULAR DISEASE IN 8/14 PATIENTS. TWO (2/14) PATIENTS PRESENTED NEUROLOGICAL INVOLVEMENT. THE HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF SKIN LESIONS SPECIMENS SHOWED A NEUTROFILIC VASCULITIS IN THE NINE PATIENTS IN WHICH THE BIOPSY WAS DONE. SEQUELAE: TWO PATIENTS BECAME BLIND AND ONE PATIENT PROGRESSED TO DISLALIA. THERE WERE NO DEATHS AMONG THE 14 PATIENTS. TREATMENT WAS INDIVIDUALIZED ACCORDING TO THE SEVERITY OF THE DISEASE. THE BEST RESULTS WERE OBSERVED WITH THALIDOMIDE. IMMUNESUPPRESSIVE AGENTS AND CORTICOSTEROIDS WERE USED IN MULTISYSTEM DISEASE AND IN SEVERE OCULAR INVOLVEMENT.

CONCLUSION: BEHÇET'S DISEASE IS MULTISYSTEMIC DISEASE, PRESENTING WITH CONSIDERABLE MORBIDITY ESPECIALLY WITH OCULAR DISEASE AND CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT.

KEY WORDS: BEHÇET'S DISEASE, CLINICAL ASPECTS, EPIDEMIOLOGY, TREATMENT

RESUMEN

ANTECEDENTES: ANÁLISIS DE LOS DATOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS Y TERAPÉUTICOS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN DOS HOSPITALES EN BRASILIA, BRASIL.

MÉTODOS: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN 14 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE BEHÇET QUE CUMPLIERON LOS CRITERIOS DE O'DUFFY Y DEL GRUPO INTERNACIONAL DE ESTUDIO DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET. EL ANÁLISIS SE BASÓ EN LOS DATOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS, HISTOPATOLÓGICOS, DE TRATAMIENTO, ASÍ COMO MORBILIDAD Y MORTALIDAD ENTRE LOS PACIENTES ESTUDIADOS ENTRE 1990 A 2000.

RESULTADOS: NO HUBO PREDOMINIO POR SEXO O RAZA. LA EDAD DE LOS PACIENTES VARIÓ DE 20 A 30 AÑOS DE EDAD. NUEVE PACIENTES TUVIERON AMBOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS, MIENTRAS QUE 5, SÓLO UNO DE ELLOS. LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS OBSERVADAS FUERON: ENFERMEDAD OCULAR EN 10/14, CON LA UVEÍTIS ANTERIOR COMO LA FORMA MÁS COMÚN. LESIONES CUTÁNEAS EN 10/14. ENFERMEDAD OSTEOARTICULAR EN 8/1. DOS (2/14) PACIENTES PRESENTARON AFECCIÓN NEUROLÓGICA. EL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO MOSTRÓ VASCULITIS NEUTROFÍLICA EN NUEVE PACIENTES. SECUELAS: DOS PACIENTES QUEDARON CIEGOS Y UNO DISLÁLICO. NO HUBO MUERTES EN LOS CATORCE PACIENTES. EL TRATAMIENTO FUE INDIVIDUALIZADO DE ACUERDO CON LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD. LOS MEJORES RESULTADOS SE OBSERVARON CON TALIDOMIDA. SE USARON INMUNOSUPRESORES Y CORTICOSTEROIDES ANTE AFECCIÓN MULTISISTÉMICA Y OCULAR GRAVE.

CONCLUSIÓN: LA ENFERMEDAD DE BEHÇET ES UNA ENFERMEDAD MULTISISTÉMICA, CON MORBILIDAD ELEVADA ESPECIALMENTE CUANDO HAY AFECCIÓN OCULAR Y DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

PALABRAS CLAVE: ENFERMEDAD DE BEHÇET, ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLOGÍA, TRATAMIENTO

Introdução

A doença de Behçet é uma síndrome multissistêmica complexa, de ocorrência rara, caráter crônico e períodos de agudização, diagnosticada fundamentalmente por critérios clínicos, dos quais destacam-se três principais: ulcerações orais e genitais recorrentes e lesões oculares.^{1, 2}

Descrita em 1937 por Hulusi Behçet, dermatologista turco, como uma enfermidade caracterizada por "úlceras orais aftosas recorrentes, úlceras genitais e hipópio-uveíte".^{3, 4}

A doença possui distribuição mundial, sendo a prevalência maior nos países mediterrâneos (Turquia, Itália, Grécia, Líbano e Egito), Inglaterra, Alemanha e Japão. A prevalência varia de 1: 10.000 no Japão e 1: 500.000 na

América do Norte e Europa.⁵ No Brasil não existem estudos epidemiológicos consistentes.

A idade média de aparecimento da doença varia entre as segunda e quarta décadas de vida,^{6, 7} predominando entre os 25 e 35 anos de idade. Acomete ambos os sexos, parecendo ser mais severa no sexo masculino.^{2, 4, 8, 9} A prevalência entre os sexos sofre a influência de fatores étnicos.⁷

CORRESPONDENCIA:

Dra. Izelda Maria Carvalho Costa, SQS 302-D-402, Brasília-DF, Brasil. Tel. (61) 223-6649
E-mail: leticiakawano@hotmail.com

TABELA 1

*Critérios de O'Duffy
para o diagnóstico da doença de Behçet.*

Critérios:

- Estomatite aftosa
- Ulceração genital aftosa
- Uveíte posterior
- Vasculite pustulosa cutânea
- Sinovite
- Meningoencefalite

Diagnóstico:

Pelo menos três critérios presentes, sendo um deles ulceração aftosa recorrente.

Forma incompleta:

Dois critérios presentes, sendo um deles ulceração aftosa recorrente.

Exclusões:

Doença intestinal inflamatória, Lúpus eritematoso sistêmico, Doença de Reiter, infecções herpéticas.

A patogenia da doença permanece desconhecida, sendo provavelmente mediada por vários fatores como fenômenos imunológicos, mediadores inflamatórios e agentes infecciosos, estes atuando como fatores desencadeantes, sendo implicados o vírus herpes simples e *Streptococcus* spp.^{6, 9, 10} A presença de vasculite, a principal lesão histopatológica, e imunocomplexos circulantes orientam a classificação da doença como auto-imune. A predisposição genética é sugerida pela associação estatisticamente significativa entre HLA-B51 e doença de Behçet.

Como mencionado anteriormente, o diagnóstico é eminentemente clínico,⁶ na falta de testes laboratoriais e achados histopatológicos patognomônicos.^{2, 3, 11, 12}

Diversos critérios diagnósticos têm sido propostos, sendo os mais aceitos os critérios de O'Duffy (tabela 1)^{1, 13} e os critérios do Grupo Internacional da doença de Behçet¹² (tabela 2).

As manifestações sistêmicas da doença são variáveis, não existindo fatores preditivos para o seu aparecimento. Pode acometer os

seguintes sistemas: cutâneo, ocular, neurológico, articular, gastrointestinal, cardiovascular, pulmonar e renal.^{5, 14, 15}

A vasculite neutrofílica leucocitoclástica é o achado histopatológico predominante.^{6, 16}

A doença apresenta caráter crônico, com períodos de agudização.² Na ausência de acometimento neurológico, vascular (tromboses, vasculites de coronárias) e de lesões pulmonares gastrointestinais ou renais, o prognóstico é geralmente bom, tratando-se de doença relativamente benigna. A morbidade é elevada, relacionada às lesões oculares que podem culminar em amaurose.^{6, 17} A mortalidade é baixa, tendo como principais causas hemorragias pulmonares ou no sistema nervoso central e acometimento intestinal.¹⁸

O tratamento depende das manifestações clínicas e da gravidade do acometimento sistêmico.^{6, 13, 19} Na forma muco-cutânea são utilizados corticóides tópicos ou intralesionais, colchicina, dapsona ou combinações destas drogas. Nos casos de doença muco-cutânea severa o tratamento tem que ser mais agressivo, utilizando-se talidomida, baixas doses de metotrexato, prednisona e interferon-alfa. Nos casos de doença sistêmica ou ocular severas, nas quais a morbi-mortalidade é elevada, utiliza-se drogas imunossupressoras.^{2, 13, 16, 20}

Métodos e pacientes

Foram analisados retrospectivamente 14 casos de doença de Behçet do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e Hospital Regional de Sobradinho (HRS), Brasília-DF, no período de 1990 a 2000. Os casos de doença de Behçet foram analisados quanto ao sexo, idade, raça, presença de Critérios de O'Duffy,^{1, 13} e Critérios do Grupo Internacional de Estudo

TABELA 2

Critérios do Grupo Internacional de Estudo para diagnóstico da doença de Behçet.

- Ulceração oral recorrente: aftas maiores ou menores ou ulceração herpetiforme, observadas pelo médico ou paciente, recorrentes pelo menos três vezes em um período de 12 meses

Mais dois dos seguintes critérios:

- Ulceração genital recorrente: ulceração aftosa ou cicatriz observadas pelo médico ou paciente.
- Lesões oculares: uveíte anterior, uveíte posterior, ou células no vítreo pelo exame de lâmpada, ou vasculite retiniana, observadas pelo oftalmologista
- Lesões cutâneas: eritema nodoso observado pelo médico ou paciente, pseudofoliculite ou lesões pápulo-pustulosas, ou nódulos acneiformes observados pelo médico (recomenda-se confirmação histopatológica destas lesões para verificar a presença de vasculite neutrofílica).
- Teste da patergia positivo: leitura pelo médico em 24-48 horas

da doença de Behçet,¹² manifestações clínicas, exame histopatológico, patergia, tratamento, seqüelas e mortalidade.

Denominou-se manifestações cutâneas todas as outras manifestações que não as ulcerações orais e genitais, já que estas são critérios maiores do diagnóstico da doença de Behçet.

Os pacientes foram acompanhados pelo Departamento de Clínica Médica-Reumatologia e Dermatologia do HUB e HRS de Brasília-Distrito Federal, Brasil.

Resultados

Não houve predomínio quanto ao sexo ou raça. Dez em 14 pacientes apresentaram idade entre 20 e 30 anos ao diagnóstico. Nove em 14 pacientes preencheram ambos os critérios diagnósticos: Critérios de O'Duffy e do Grupo Internacional da doença de Behçet. Os outros cinco pacientes preencheram apenas um dos critérios. Todos pacientes apresentaram lesões ulceradas orais e genitais (Foto 1 e 2), exceto dois que não manifestaram ulcerações genitais.



Foto 1. Doença de Behçet. Edema, eritema e crostas além de áreas erosadas em lábios. Exulceração em narina esquerda.



Foto 2. Doença de Behçet. Exulcerações no sulco balano-prepucial e micro-pápulas eritemato-crostosas em glande.

Dez dos 14 dos pacientes apresentaram lesões oculares: cinco com diagnóstico de uveíte anterior, três com uveíte posterior, um com associação de ambas as uveítes e um paciente com uveíte anterior associada à vasculite retiniana.

Em relação às manifestações cutâneas, dez dos 14 pacientes exibiam alguma alteração, assim distribuídas: Seis pacientes-pseudofoliculite (Foto 3), Dois pacientes-eritema nodoso, Um paciente-nódulos acneiformes, Um paciente-lesões pápulo-pústulosas disseminadas (Foto 4).

O teste de Patergia foi positivo em metade (7/14) dos pacientes.

Outras manifestações clínicas presentes foram relacionadas aos sistemas osteoarticular em oito pacientes do total de 14 - sendo evidenciadas artrite em três pacientes, apenas artralgia em três pacientes, sacroileíte em um paciente.

Acometimento neurológico ocorreu em dois pacientes: dislalia e envolvimento de tronco cerebral. A cefaléia foi o



Foto 3. Doença de Behçet. Eritema conjuntival bilateral. Lesões eritemato-pústulo-crostosas e microulceradas na face.



Foto 4. Doença de Behçet. Pseudofoliculite - pápulo-pústulas em região axilar.

sintoma neurológico mais freqüente ocorrendo em quatro de 14 pacientes.

Os achados histopatológicos de lesões muco-cutâneas revelaram vasculite neutrofílica nos nove pacientes em que foram realizados biópsia de pele.

O tratamento variou conforme a gravidade da doença. Pacientes com doença muco-cutânea leve a moderada foram tratados com corticóides (2/14), colchicina (4/14) obtendo-se respostas satisfatórias com melhora total das ulcerações quando utilizou-se colchicina e melhora parcial em um paciente em que foi usado corticóides. Três outros pacientes com acometimento mucocutâneo grave foram tratados com talidomida onde se observou resposta ótima à terapêutica instituída com melhora dos sintomas e da recidiva das lesões aftosas.

Em um caso foi descrita melhora espontânea com desaparecimento das lesões orais e genitais, não sendo detectado acometimento ocular ou neurológico. As drogas mais empregadas foram prednisona, colchicina com resultados terapêuticos variáveis, mas sendo considerados como satisfatórios. A talidomida apresentou, nessa amostra, resultados ótimos com remissão completa das ulcerações orais e genitais.

As manifestações osteoarticulares foram tratadas com colchicina (3/8) e corticóides (5/8) com resposta que variou de parcial a satisfatória tanto no grupo tratado com corticóides como no grupo tratado com colchicina.

Os dois pacientes com acometimento de sistema nervoso central e todos pacientes (dez) com acometimento ocular foram tratados com corticóides, sendo que um dos pacientes (1/2) com acometimento de sistema nervoso central e seis pacientes (6/10) com acometimento ocular necessitaram de tratamento imunossupressor com ciclosporina. Os imunossupressores foram reservados para os casos mais graves em que havia acometimento ocular significativo ou alteração neurológica refratária aos corticóides. Houve resposta parcial não evitando seqüela de amaurose em dois pacientes e seqüela neurológica em outro (dislalia). Na série de casos avaliada, não houve óbito devido à doença.

Discussão

O diagnóstico da doença de Behçet é baseado nos achados clínicos uma vez que não há testes específicos para o diagnóstico, já que a etiologia da doença é desconhecida.^{11, 21}

Nesse estudo retrospectivo foram usados os critérios de O'Duffy e o do Grupo Internacional, considerados suficientes para o diagnóstico da afecção.^{1, 12, 13} Estes critérios identificam os achados mais comuns na doença de Behçet e

requerem a presença de úlceras orais recorrentes como achado fundamental para o diagnóstico.^{2, 3, 12} Todos os pacientes preencheram pelo menos um dos critérios, sendo que nove pacientes preencheram ambos os critérios.

A média de idade para o início da doença situa-se entre 20 e 40 anos, sendo relativamente rara em crianças e idosos.

Em relação à idade, 10 dos 14 pacientes estavam na faixa etária entre 20 e 30 anos, não havendo predominância de um dos gêneros.

Em várias séries de relatos de casos a freqüência das principais manifestações da doença são: 66% a 100% de úlceras orais; 64% a 90% de úlceras genitais; 28% a 100% de artrite; 42% a 90% de lesões cutâneas; 27% a 79% de lesões oculares; 3% a 30% de envolvimento neurológico e 6% a 37% de acometimento de grandes vasos.^{11, 13, 22, 23, 24} Observa-se grande variação de prevalência das manifestações entre os diferentes estudos. É provável que isso se deva a diferenças entre as populações estudadas, se hospitalares, ou ambulatoriais; pertencentes a clínicas dermatológicas, oftalmológicas ou reumatológicas, além de características geográficas populacionais.

De acordo com dados da literatura, excetuando-se as úlceras orais e genitais, as lesões cutâneas mais freqüentes são as pápulo-pustulosas, seguidas pelo eritema nodoso, sendo que em um terço dos casos pode-se observar a coexistência de mais de um tipo de lesão cutânea.^{2, 13, 25, 26} As lesões cutâneas foram freqüentes neste estudo (10/14). Esse achado reforça a importância do exame dermatológico, muitas vezes complementado pela biópsia cutânea, visando o diagnóstico de doença de Behçet em pacientes com história de úlceras orais e/ou genitais recorrentes, uma vez que as manifestações cutâneas estão incluídas tanto nos Critérios de O'Duffy quanto nos do Grupo Internacional da doença de Behçet.

Em relação à freqüência das lesões cutâneas, foi observada concordância com os dados de literatura mencionados, e a associação dessas lesões foi observada em um dos pacientes.

Dez dos 14 pacientes apresentaram envolvimento ocular (10/14) e/ou neurológico (2/14), sendo considerados, portanto, como tendo doença sistêmica grave. Trata-se de uma amostra hospitalar, o que pode contribuir para a prevalência aumentada de complicações graves, principalmente neurológicas.

Diferentemente do relatado na literatura, onde a maior causa de amaurose entre os pacientes é a uveíte posterior;^{2, 14, 22, 23} a uveíte anterior foi o principal tipo de acometimento ocular diagnosticado, inclusive nos dois pacientes em que houve a evolução para amaurose.

A cefaléia foi o sintoma neurológico mais comumente observado. Um paciente apresentou lesão de tronco cerebral e outro evoluiu com dislalia. De fato, a cefaléia é um sintoma neurológico extremamente comum nesses pacientes, não estando relacionada com complicações vasculares ou alterações em estudos de ressonância magnética.¹⁹ A cefaléia desses pacientes geralmente é tipicamente enxaquecosa com alta prevalência de aura visual.¹⁹ Em relação às outras manifestações neurológicas, o paciente com lesão de tronco cerebral evoluiu sem seqüela, enquanto que a dislalia, resultado de complicação vascular desenvolvida pelo outro paciente, teve caráter persistente.

As complicações neurológicas da doença de Behçet são relativamente raras, a maioria sendo resultado de meningite asséptica,⁵ processo inflamatório em estruturas parenquimatosas (comumente no mesencéfalo e na ponte e raramente na medula espinhal) e os demais sendo resultado de complicações vasculares cerebrais.¹⁹ Os achados deste estudo estão de acordo com a literatura no que se refere à localização das complicações neurológicas.

Histopatologicamente a doença de Behçet se caracteriza por vasculite e trombose.¹⁶ A vasculite pode ser leucocitoclástica com cariorrexe de neutrófilos, extravasamento de hemácias e necrose fibrinóide de vênulas pós-capilares, ou menor grau de reação neutrofílica vascular sem necrose fibrinóide circundada por infiltrado neutrofílico e hemácias extravasadas.^{2, 27} A reação neutrofílica vascular é o achado predominante,^{16, 25} o que também ocorreu na amostra analisada.

O teste de patergia foi positivo em metade dos pacientes, uma incidência mediana em relação à normalmente relatada em diversos estudos, nos quais a positividade oscila entre 25 a 75%.¹²

O diagnóstico diferencial engloba diversas doenças entre as quais pode-se citar: doença de Crohn, síndrome de Reiter, síndrome de Stevens-Johnson, líquen plano, síndrome hipereosinofílica e síndrome de Munchausen por uso de narcóticos. Tanto achados clínicos quanto histopatológicos permitem a distinção da doença de Behçet.

O tratamento geralmente é baseado na gravidade da doença.^{6, 13, 19} Corticóides tópicos (classes I e II) e intralesionais (triancinolona) podem ser usados como paliativos para doença oral e genital branda.² De modo geral, na forma mucocutânea além dos corticóides, emprega-se colchicina, dapsona, ou combinação dessas modalidades. Na doença mucocutânea, quando há necessidade do emprego de medicação sistêmica, a colchicina na dose de 0,6 mg -

3x/d, diminui o tamanho, frequência e duração de úlceras orais em 50% dos casos,^{2, 16, 28, 29} sendo sua atividade relacionada à inibição do metabolismo, motilidade e quimiotaxia de neutrófilos. Efeitos colaterais comuns incluem náuseas, vômitos e diarreia e mais raramente depressão de medula óssea, principalmente neutropenia.^{13, 30}

Nos casos de doença mucocutânea grave indica-se talidomida, metotrexato em baixas doses, prednisona e interferon α . Talidomida, na dose habitual de 100mg/d, podendo-se empregar até 400mg/d em ulcerações orogenitais recalcitrantes. Foi a droga com a qual se obteve melhor resposta terapêutica no estudo. Contudo, seu uso é liberado pelo Ministério da Saúde do Brasil somente para homens e mulheres histerectomizadas ou com ligação tubária devido à teratogenicidade.^{31, 32} Efeitos colaterais importantes incluem sedação, exacerbação de lesões semelhantes ao eritema nodoso e polineuropatia.¹⁷

Com doença sistêmica e ocular grave indica-se o uso de prednisona, e imunossupressores como azatioprina, ciclosporina.^{5, 20} Assim, a meta do tratamento é minimizar complicações sistêmicas pelo uso apropriado das diversas modalidades terapêuticas.²¹

Não foram ainda realizados estudos randomizados, controlados a respeito do tratamento de escolha para as complicações neurológicas da doença. O que se sugere é que devido às semelhanças histológicas e imunológicas entre as lesões oculares e cerebrais, as descobertas a cerca do tratamento das complicações oculares possa ser empregado nas complicações neurológicas.¹⁹ Dessa forma o uso de corticóides pode ser inicialmente utilizado no tratamento tanto de manifestações oculares quanto neurológicas, no entanto, geralmente faz-se necessário o uso de imunodepressores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, metotrexato, clorambucil).¹⁹

Recentemente, o interferon α e infliximab tem sido usado com sucesso mesmo em pacientes com acometimento de sistema nervoso central refratários aos imunodepressores. Ambas as drogas vem sendo testadas em grandes ensaios clínicos na Europa e Estados Unidos.

Em relação às melhores respostas, há grande variação nos resultados de vários estudos. Nessa série de casos, as melhores respostas foram obtidas com prednisona, e talidomida tratando as úlceras orais e genitais.

Uma metanálise recente observou efeitos protetores da ciclosporina, azatioprina para o tratamento do acometimento ocular e uso penicilina benzatina para acometimento articular.³³ As evidências científicas ainda são insuficientes

tanto para refutar quanto para embasar alguns dos tratamentos clássicos da doença de Behçet, havendo necessidade de mais estudos a cerca do assunto.³⁴

A doença tem curso cíclico de remissões e recorrências.⁷ Inicialmente surgem as aftas orais e genitais, além de artrite. Acometimento ocular e neurológico tende a ocorrer meses ou anos após o início da doença. A mortalidade é relativamente baixa,² não sendo verificado nenhum óbito entre os pacientes do estudo. Quando ocorre, está relacionada à hemorragia pulmonar ou cerebral e perfuração intestinal. A amaurose é a principal causa de morbidade¹⁸ e dois pacientes evoluíram com tal seqüela.

Conclusão

Com a análise dos casos apresentados, observa-se o caráter multissistêmico da doença de Behçet, que lhe confere quadro clínico muito amplo, o que pode dificultar seu reconhecimento. A eventual dificuldade de diagnosticar a doença pode ser diminuída pelo exame dermatológico com avaliação histopatológica das lesões mucocutâneas, já que estas estarão necessariamente presentes no diagnóstico (baseado nos critérios diagnósticos citados). A doença apresenta baixa mortalidade, no entanto é causa de elevada morbidade principalmente no que se refere ao acometimento ocular que não raramente evolui para amaurose.

REFERÊNCIAS

1. International Study Group for Behçet's disease. *Criteria for diagnosis of Behçet's disease*. Am J Med 1976; 61: 17-18
2. Gbate JV, Jorizzo JL. *Behçet's disease and complex aphthosis*. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 1-18
3. O'Duffy JD, Goldstein NP. *Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease*. Am J Med 1976; 61: 170-178
4. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdogan H et al. *Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome*. Ann Rheum Dis 1984; 43: 783-789
5. O'Duffy JD. *Behçet's disease*. Curr Opin Rheumatol 1994; 6: 39-43
6. Önder M, Güler MA. *The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors*. JEADV 2001; 15: 126-136
7. Langford CA. *Immunologic Disorders, Vasculitis*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: S602-612
8. Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S. *Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii with particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan*. Hawaii Med J 1975; 34: 244-248
9. Scherrer MAR. *Doença de Behçet: Revisão baseada na 6ª Conferência Internacional - Paris, 1993*. An bras Dermatol, 1996; 71: 35-42
10. Scherrer MAR. *Doença de Behçet: um enigma oriental*. An bras Dermatol 1994; 69: 323-326
11. Garrote GFD; Costa MB, Borges PC; Rassi DM. *Doença de Behçet*. An bras Dermatol, 1995; 70: 325-330
12. Jorizzo JL. *Behçet's disease*. Neurol Clin 1987; 5: 427-440
13. Mangelsdorf HC, White WL, Jorizzo JL. *Behçet's disease: Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement*. J Am Acad Dermatol 1996; 745-750
14. Mamo JG, Azzam SA. *The rate of visual loss in Behçet's*. Arch Ophthalmol 1970; 84: 451-452
15. Wolf SM, Schotland DL, Phillips LL. *Involvement of nervous system in Behçet's syndrome*. Arch Neurol 1965; 12: 315-325
16. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R et al. *Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers*. J Am Acad Dermatol 1995; 32: 968-976
17. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S et al. *Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of Behçet's syndrome: a randomized double-blinded, placebo controlled trial*. Ann Intern Med 1998; 128: 443-450
18. Benezra D, Cohen E. *Treatment and visual prognosis in Behçet's disease*. Br J Ophthalmol 1986; 70: 589-592
19. Kidd D. *Neurological complications of Behçet's syndrome*. ACNR 2003; 3: 8-11
20. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, Daniels JC, Apisarnthanarax P, Henry JC. *Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy*. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 205-214
21. O'Duffy JD. "Behçet's disease". In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy ES, Sledge CB, (eds). *Textbook of rheumatology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1985; 1174-1178
22. Chajet T, Fainaru M. *Behçet's disease: report of 41 cases and a review of literature*. Medicine 1975; 54: 179-196
23. Chamberlain MA. *Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire*. Ann Rheum Dis 1977; 36: 491-499
24. Mason MR, Barnes CG. *Behçet's syndrome with arthritis*. Ann Rheum Dis 1969; 28: 95-103
25. Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. *A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States*. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 540-545
26. Sampaio SAP, Rivitti EA. "Dermatologia". In: Hecht Milton (ed). *Inflamações não-infecciosas*. 2^a ed. São Paulo: Editora Artes Médicas; 2000, 647-648
27. Jorizzo JL, Soloman AR, Cavallo T. *Behçet's syndrome: immunopathological and histopathological assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up*. Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 747-751
28. Miyachi Y, Tangiguchi S, Ozaki M, Horio T. *Colchicine in the treatment of cutaneous manifestations of Behçet's disease*. Br J Dermatol 1981; 104: 67-69
29. Mizushima Y, Matsumura W, Mori M. *Chemotaxis of leukocytes and colchicine treatment in Behçet's disease*. Br J Rheumatol 1979; 6: 108-109
30. Goldsmith SM, Jorizzo JL. "Behçet's disease". In: Lichtenstein LM, Fauci AS (eds). *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. St Louis: Mosby-Year Book, 1992: 222-230
31. Jorizzo JL, Schmalstieg FC, Solomon AR, Carvalho T, Taylor RS, Rudloff HB et al. *Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis*. Arch Intern Med 1986; 146: 878-881
32. Gardner-Medwin JM, Smith NJ, Powell RJ. *Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiologic studies to detect thalidomide neuropathy*. Ann Rheum Dis 1994; 53: 828-832
33. Saenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P. *Pharmacotherapy for Behçet's syndrome (Cochrane Review)*. In: The Cochrane Library, 2003, issue 2. Oxford: Update Software