

Doença de Behçet na Criança Um Caso clínico

ANDREIA COSTA⁽¹⁾, FERNANDA TEIXEIRA⁽¹⁾, MANUELA SELORES⁽²⁾, MANUEL SALGADO⁽³⁾, MARGARIDA GUEDES⁽³⁾

⁽¹⁾Departamento de Pediatria - Hospital Geral de Santo António, Porto

⁽²⁾Departamento de Dermatologia - Hospital Geral de Santo António, Porto

⁽³⁾Departamento de Reumatologia Pediátrica - Hospital Pediátrico de Coimbra

Resumo

A Doença de Behçet é uma vasculite sistémica de carácter recorrente, de expressão rara na idade pediátrica.

Apresenta-se o caso clínico de uma criança de 10 anos de idade com quadro de úlceras bipolares, genitais e orais, recorrentes e exuberantes. Perante um diagnóstico presuntivo de Doença de Behçet, foi instituída terapêutica com talidomida, substituída 6 meses depois por colchicina, com boa resposta com ambos fármacos. Os autores fazem uma breve revisão teórica desta entidade clínica: etiopatogenia, espectro clinicolaboratorial, prognóstico e abordagem terapêutica.

Palavras-chave: behçet, criança, úlceras bipolares

Summary

Behçet's Disease in Childhood A case report

Behçet's Disease is a multisystem vasculitis with recurrent symptoms, that rarely affects children.

We present the clinical case of a ten years old girl, whose clinical manifestations included bipolar ulcerations, genital and oral, recurrent and exuberant. With a presumptive diagnosis of Behçet's Disease, it was given thalidomide and later colchicine, both with good response.

We made a review of the new data on the etiopathogenesis, clinicolaboratory spectrum, prognosis and treatment of Behçet's Disease.

Key-words: behçet, child, bipolar ulcerations

Introdução

A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória crónica, multissistémica, de carácter recorrente ⁽¹⁻⁴⁾. A sua etiopatogenia é desconhecida, sendo provavelmente multifactorial, de base genética autossómica dominante de penetrância variável ^(2,3). Tem como substrato anatómico, uma vasculite neutrofílica, afectando vasos de pequeno e médio calibre, mas podendo atingir todos os grandes vasos, especialmente da rede venosa ⁽¹⁻⁴⁾.

Em indivíduos geneticamente susceptíveis, factores externos, de que se destacam as infecções víricas (*Herpes simplex*, *Parvovirus B19*) e bacterianas (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus sanguis*), poderão incitar agudizações ⁽¹⁻⁴⁾.

A DB é uma doença rara, que afecta sobretudo o adulto jovem ^(1,2), sendo excepcional na criança, com uma taxa de casos pediátricos de 2 a 5%, e de início mais comum na faixa etária dos 10-14 anos ^(2,3). Embora excepcionais, as formas familiares são dez vezes mais frequentes na criança ⁽²⁾.

A clínica da DB é multissistémica e variável: aftas orais, úlceras genitais, manifestações oculares (uveíte, hipopion, úlceras da córnea), articulares (artrite ou só artralgiias), cutâneas (pseudo-foliculite, vasculites, nódulos cutâneos, lesões papulo-pustulosas, teste de patergia), vasculares (tromboses), neurológicas (meningite asséptica, encefalomielite, hipertensão intra-craniana, distúrbios psiquiátricos, etc.), etc. ⁽¹⁻⁷⁾.

Não há marcador biológico patognomónico, destacando-se o aumento (não sistemático) dos reagentes de fase aguda nas fases de agudização ⁽¹⁻⁵⁾. A tipagem HLA (*Human Leucocyte Antigen*) estabelece uma correlação prognóstica: B5 - envolvimento ocular; B12 - envolvimento muco-cutâneo; B27 - espondilartropatia ^(1,2,3).

O diagnóstico é essencialmente clínico, sendo os

Correspondência: Andreia Isabel Pinto Oliveira Costa
Rua do Olival - 124, 5º Dto
4780-512 Santo Tirso
Portugal
Email: andrea.c@clix.pt
Telephone: 936284325

critérios diagnósticos mais aceites os propostos pelo International Study Group for Behçet Disease (ISGBD-1990)⁽⁸⁾: um critério Major (único) - aftose oral (> 3 crises/ano) e pelo menos 2 dos critérios minor - úlceras genitais, atingimento ocular, manifestações cutâneas e teste de patergia positivo (aparecimento de pápula 24-48 horas após injeção intra-dérmica de solução salina).

O teste de Patergia é frequentemente negativo, tanto no adulto⁽¹⁾ como na criança^(2,5,6), tendo sido positivo em apenas 22% dos doentes duma série de 17 doentes pediátricos⁽⁶⁾.

A evolução da DB caracteriza-se por um longo curso, com agudizações e remissões⁽¹⁻⁷⁾. O melhor ou pior prognóstico irá depender essencialmente do tipo e gravidade do envolvimento ocular, vascular ou neurológico⁽¹⁻⁶⁾.

O tratamento é variável em função da severidade, sendo local ou sistémico. Nos casos com crises frequentes poderão estar indicados tratamentos mais ou menos prolongados: colchicina, corticóides sistémicos, imunossuppressores (metotrexato, azatioprina, ciclosporina) ou talidomida⁽¹⁻⁵⁾. Na idade pediátrica são escassos os casos tratados com talidomida^(5,9). Apresenta-se um caso clínico em que se verificou uma pronta resposta à talidomida.

Caso clínico

A.C.V.M, sexo feminino, raça caucasiana, nascida a 21/07/89, quarta filha de pais não-consanguíneos. A gravidez foi normal e vigiada, com parto eutócico hospitalar às 40 semanas. Biometria adequada à idade gestacional. O período neonatal decorreu sem intercorrências. Na 1ª infância teve vários episódios de amigdalite, tendo sido amigdalectomizada aos 4 anos. Sem antecedentes familiares relevantes, nomeadamente de terreno hereditário. O desenvolvimento psicomotor foi sempre adequado. Aos 10,5 anos o peso e estatura eram respectivamente superior e igual ao Percentil 95, com índice de massa corporal (IMC) de 25,8.

Com 10,5 anos de idade (Abril /00) foi referenciada à Consulta de Pediatria Geral do HGSA por apresentar quadro com evolução de 7 meses de: episódios recorrentes de úlceras vaginais, profundas, de diâmetro superior a 2 cm, com exsudado purulento, centro necrótico e halo circundante eritematoso, muito dolorosas, incapacitantes, com cicatrização em 1 semana (Fig.1 e 2). Nas crises, às úlceras genitais associavam-se aftas orais (palato, gengivas e mucosa jugal), faringite e febre elevada (39,5 ° C) com duração de 7 a 10 dias. Foram efectuados, sem sucesso, vários tratamentos antibióticos por via sistémica e aplicação tópica nas aftas genitais.

Dos exames auxiliares de diagnóstico realizados, o hemograma, a proteína C reactiva e a velocidade de sedimentação (VS), efectuados em fase aguda não revelaram alterações. As serologias para *Treponema pallidum*,

Herpes simplex 1 e 2, *Citomegalovírus*, *Vírus Epstein-Barr* foram negativas. O estudo imunológico, incluindo imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgE, IgD) e as sub-classes de IgG, imunocomplexos circulantes, fracções do complemento, auto-anticorpos (ANA, ANCA) e estudo das sub-populações linfocitárias (nomeadamente as $\gamma\delta$ - gama delta) não evidenciaram alterações.



FIG. 1 - 2º episódio (Dez/ 99): Úlcera no 1/3 médio da vulva à esquerda, com 2x2 cm de maior diâmetro, com centro necrótico, muito dolorosa e incapacitante



FIG. 2 - 4º episódio (Jun/ 00): Úlcera vaginal com exsudado purulento e halo circundante eritematoso

A citologia da lesão foi inespecífica com resultado de "exsudado fibrino-leucocitário, sem sinais de malignidade ou de lesão herpética".

A recorrência das crises e a exuberância do quadro muco-cutâneo, renitente à terapêutica local, sugeriu o diagnóstico presuntivo de Doença de Behçet, segundo a classificação do ISGBD (1 critério Major + 1 critério minor). O teste de patergia foi negativo.

A tipagem HLA revelou tratar-se de A1, A29, B5, B8. A capilaroscopia, efectuada a nível do tracto ungueal, demonstrou capilares muito finos e de tamanho superior ao normal, sem dismorfias significativas e sem sinais de vasculite.

Os exames de fundo de olho não revelaram sinais de uveíte anterior ou posterior nem retinite.

Na 4ª crise, Junho/2000, ao D11 de afta vulvar, foi iniciada terapêutica sistémica com talidomida 50 mg/dia durante 10 dias e, depois, 50 mg/dia 3x/semana durante 5 meses (2,4 mg/kg/semana). Houve pronta resposta terapêutica, sem novas crises nos meses seguintes. De seguida foi feito desmame progressivo de talidomida, de Nov/00 a Fev/01 e em Nov/00, iniciou colchicina 1mg/dia (0,015 mg/kg/dia).

Em Maio de 2001, apresentou a 5ª crise: febre (38 °C), aftas orais, úlcera genital única, com 0,5 cm de maior diâmetro com sinais inflamatórios menos exuberantes, pelo que se aumentou a dose de colchicina para 1,5 mg/dia (0,02 mg/kg/dia).

Nunca foram evidenciadas manifestações clínicas oftalmológicas nem de neuropatia sensitiva (dores, parestesias, alteração da sensibilidade, diminuição dos reflexos ou arreflexia).

Na última avaliação clínica, em Agosto de 2002, estava assintomática, mas referiu aftas orais (1 ou 2) uma vez por mês, de curta duração nos últimos meses e a ocorrência, em Julho/2002, numa 6ª crise, com 4 dias de duração, apenas com febre e aftas orais. Nesta consulta iniciou de forma gradual, a suspensão da colchicina. Mantém vigilância oftalmológica regular (cada 6 meses).

Discussão

O reconhecimento diagnóstico da Doença de Behçet em idades pediátricas torna-se delicado dada a sua expressão ser variável e muitas vezes insidiosa e/ou atípica^(2,6).

As úlceras bipolares recorrentes, orais e genitais, podem ser a única manifestação durante vários anos, até que o quadro clínico se expresse mais completamente e haja um diagnóstico definitivo^(1,3,6), com demoras médias de 5 a 7 anos ou mais, motivando a inclusão de casos incompletos em vários estudos^(3,5,6).

O caso por nós descrito não cumpre ainda os critérios de diagnóstico actualmente propostos^(1,2,3,8). Um dos diagnósticos diferenciais, a ulceração orogenital idiopática, na sua forma grave tem o mesmo tipo de abordagem terapêutica⁽¹⁰⁾, representando frequentemente formas incompletas de DB até ao aparecimento dos critérios suficientes para o diagnóstico^(1,7).

Os critérios diagnósticos propostos pelo ISGBD (1990) têm uma sensibilidade e especificidade de 91% e 96%, respectivamente^(1,3,8).

A importância da tipagem HLA tem dois objectivos: verificar da maior susceptibilidade à doença (B5, B51, B52, B12 e B27) e inferir da correlação prognóstica, ao advertir para a o maior risco de aparecimento de manifestações oculares (B5)⁽²⁻⁵⁾.

É aconselhado uma vigilância oftalmológica periódica. Embora em idade pediátrica as manifestações oculares sejam ligeiramente menos frequentes⁽²⁾, são também bilaterais e severas^(2,3), podendo mesmo haver uma evolução rápida para a cegueira em cerca de 5 anos⁽¹⁾.

O tratamento local das manifestações aftosas assenta em cuidados locais, com objectivos antissépticos e analgésicos, tais como aplicação de corticóides de elevada potência^(1,2,4). As lesões mais graves poderão beneficiar de antibioterapia geral (eficaz no *Streptococcus*) associado a tratamentos curtos de corticosteróides sistémicos^(2,4).

Nas situações com crises frequentes ou com manifestações graves, estão indicados tratamentos de fundo. A colchicina é referida como o fármaco de 1ª linha na doença de Behçet^(1,2), embora alguns autores lhe atribuam uma baixa eficácia^(4,11). A opção por uma corticoterapia sistémica inicial é muito variável de autor para autor^(1,4). A duração do tratamento sistémico é variável mas, na maioria dos casos, poder-se-à suspender ao fim de 2 anos de remissão⁽⁴⁾.

Será discutível ter-se iniciado o tratamento pela talidomida nesta doente. A opção foi influenciada pela exuberância do quadro clínico e pela experiência prévia, num caso semelhante: por um lado, uma não resposta à colchicina e a outros tratamentos; por outro lado, uma boa resposta à talidomida.

A potente acção anti-inflamatória e imunomoduladora, com inibição selectiva da produção do factor de necrose tumoral α (acção anti-TNF α) da talidomida⁽¹²⁾, poderá explicar a pronta resposta, com resolução das manifestações muco-cutâneas exuberantes que a criança apresentava.

Para além dos riscos teratogénicos, a administração de talidomida tem um potencial risco de desenvolvimento de neuropatia periférica axonal sensitiva, por vezes irreversível, em 0,5 a 70% dos doentes⁽¹²⁾. Isto tem levado a recomendar-se este fármaco apenas nas manifestações muco-cutâneas graves da DB resistentes a outras terapêuticas^(2,4,5,10,12).

Esta neurotoxicidade poderá ser independente⁽¹²⁾ ou dependente da dose cumulativa⁽¹¹⁾, justificando-se a opção por doses baixas, por exemplo 1 a 2 mg/kg/semana, divididos em 1 a 3 tomas/semana⁽⁵⁾, aparentemente com igual eficácia. Não obstante, com estas doses baixas, são ainda frequentes as anomalias electrofisiológicas ligeiras, mas baixa a incidência de formas graves de polineuropatia^(5,11). Durante o tratamento com talidomida estará sempre indicado a vigilância regular, clínica e electromiográfica, com avaliação das velocidades de condução (EMG/VC)^(5,10,12).

A ausência de clínica e curta duração do tratamento, de apenas 5 meses, levou a que não se tenha realizado o estudo EMG/VC na nossa doente. A posterior boa resposta à colchicina nesta doente sugere ter sido incorrecta a opção inicial pela talidomida. Uma alternativa teria sido a prescrição de corticóides sistémicos, por períodos curtos, que se têm mostrado eficazes nas fases de agudização da doença⁽²⁻⁵⁾.

O caso apresentado tem um quadro clínico compatível com um diagnóstico presuntivo de Doença de Behçet iniciado aos 10 anos de idade, e que muito provavelmente colmatará num diagnóstico definitivo apenas na idade adulta jovem.

A história natural da doença comporta fases de agudizações e remissões. Após 10 anos de evolução, assiste-se geralmente a uma redução gradual da frequência e severidade das exacerbações^(1,2,4).

Bibliografia

1. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's Disease. *Seminars Arthritis Rheumatism* 1998; 27 (4):197-217
2. Koné-Paut I. Maladie de Behçet. In: Prieur AM, *Rheumatologie Pédiatrique*. Paris, *Médecine-Sciences Flammarion* 1999; 245-54
3. Petty RE, Cassidy JT. Behçet's Disease and Other Vasculitides. In: Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia, *WB Saunders Company*, 2001: 629-38
4. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's Syndrome. In: Klippel JH, Diepe PA. *Rheumatology* 2th edition. London, *Mosby*, 2000; 7 (26): 1-6
5. Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40:933-8
6. Vaiopoulos G, Kaklamani VG, Markomichelakis N *et al*. Clinical features of juvenile Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:256-9
7. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri AS *et al*. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaboration study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-5
8. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80
9. Shek LP, Lee YS, Lee BW, Lehman TJ. Thalidomide responsiveness in an infant with Behçet syndrome. *Pediatrics* 1999;103:1295-7
10. Gardner-Medwin JMM, 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 neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 828-32
11. De Wazières B, Gil H, Vuitton DA, Dupond JL. Treatment of recurrent oro-genital ulceration with low doses of thalidomide. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:393 (letter)
12. Radomsky C L, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001;19:1-23.