

Doença de Behçet na adolescência: relato de um caso com boa resposta à sulfasalazina

Behçet's disease in adolescence: case report with a good response to sulfasalazine

RESUMO

As autoras relatam a história, o diagnóstico e a evolução de um caso de um menino de 14 anos com doença de Behçet. Trata-se de uma vasculite crônica, multissistêmica, de causa desconhecida, que se caracteriza por úlceras orais recorrentes, úlceras genitais, uveíte e lesões de pele. O tratamento desta doença varia de acordo com os autores, dependendo das manifestações clínicas do paciente. Dentre as drogas utilizadas incluem-se esteróides tópicos, colchicina e agentes citotóxicos tais como azatioprina, clorambucil e ciclofosfamida. O interferon e, mais recentemente, um bloqueador TNF- α também vêm sendo prescritos.

Os benefícios da sulfasalazina no tratamento da vasculite intestinal têm sido relatados há bastante tempo (2,19,20,21). No entanto, na literatura revisada, não se encontrou nenhum artigo que referisse o uso desta droga em adolescentes portadores de Behçet. A boa resposta à sulfasalazina e a baixa ocorrência de efeitos colaterais motivaram o relato deste caso.

UNITERMOS: Doença de Behçet, Sulfasalazina, Adolescência.

ABSTRACT

The authors report a case of Behçet's disease in a 14 year-old boy with history, diagnosis and evolution of this pathology. Behçet's disease is a multistemic vasculitis of unknown cause, with recurrent oral and genital ulcers, uveitis and skin lesions. The treatment varies according to different authors, taking into consideration the patients' clinical manifestations. The drugs that can be used in these cases are topic steroids, colchicine, cytotoxic agents such as azatioprine, clorambucil and ciclofosfamide. Interferon and a TNF- α blocker have also been used.

The benefits of sulfasalazine in the treatment of patients with intestinal vasculitis have been reported before (2,19,20,21). Nevertheless, no data was found referring to the use of this drug in adolescents with Behçet's disease. The satisfactory response to sulfasalazine and the rare occurrence of side effects were the motivations to report this case.

KEY WORDS: *Behçet's Disease, Sulfasalazine, Adolescence.*

ANA LUIZA GUEDES PIRES – Doutora em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre – RS – Brasil.

MARIA MERCEDES CARACCILO PICARELLI – Reumatologista – Coordenadora do Ambulatório de Reumatologia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS.

✉ Endereço para correspondência:

Ana Luiza Guedes Pires

Av. Taquara, 586 sala 603

90470-210 – Porto Alegre, RS – Brasil

Fone (51) 3333-3000

☎ (51) 3331-2657

✉ acjpires@via-rs.net

algumas formas da doença. Por outro lado, estes haplótipos não foram encontrados em todos os grupos de pacientes (4).

Em 1975, o reconhecimento da associação com HLA – B51 por Ohno evidenciou um componente genético no desenvolvimento da doença de Behçet (2). A distribuição global dos casos relatados sugere uma distribuição geográfica que coincide com a “Rota da Seda”, que se estende da Ásia oriental até a bacia do Mediterrâneo. A associação com o HLA B51 também parece apresentar uma variação geográfica, presente em populações mediterrâneas e no Japão, mas ausente no Reino Unido e nos Estados Unidos. A presença deste HLA, mesmo em populações mediterrâneas, ocorre em casos mais graves. Parece envolver mais freqüentemente pacientes de 20 a 35 anos de idade, ressaltando-se que é muito raro na população infantil (2). No Japão, apenas 5,5% do total de casos ocorre em crianças. Recentemente, têm sido mais freqüentes os casos relatados na população infantil. Contudo, o retardo no diagnóstico na faixa etária pediátrica pode ser de 4,1 a 8,8 anos em média (5).

As alterações vasculares envolvem pequenos e grandes vasos dos sistemas arterial e venoso. Tais alterações abrangem vasculite cutânea, tromboflebite

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet foi descrita pela primeira vez em 1937, pelo dermatologista turco Hulusi Behçet (1). Trata-se de uma doença inflamatória complexa, uma vasculite crônica recorrente multissistêmica – (2), de causa desconhecida, que se caracteriza por úlceras orais recorrentes, úlceras genitais, uveíte e lesões de pele (1). Por comprometer vários sistemas, tais como o vascular, o neurológico, o arti-

cular, o respiratório e o gastrointestinal, a doença de Behçet pode ter a sua apresentação clínica de base acompanhada de manifestações clínicas próprias de cada sistema atingido (3).

A etiologia desta doença permanece desconhecida. Sua prevalência estimada é de 0,3 por 100.000 no norte da Europa, podendo alcançar 16 a 100/100.000 no Irã (3) Esta patologia parece ter predisposição genética, uma vez que foram observados haplótipos de histocompatibilidade específicos em

superficial, glomerulonefrite, hipertensão portal, entre outras.

Os sintomas neurológicos incluem desde cefaléia até sintomas mais sérios, como aumento da pressão intracraniana, meningite/meningoencefalite, paralisia de nervos cranianos, convulsões, alteração da personalidade e trombose venosa cerebral. Também pode ocorrer doença neurológica silenciosa, sendo, por isso, recomendados exames neurológicos periódicos, em especial naqueles pacientes com alterações oculares.

O comprometimento do sistema articular põe à mostra mono, oligo ou poliartrite dos joelhos, articulações mais comumente envolvidas, seguidas pelos tornozelos, punhos e cotovelos, bacia e ombros, que podem ser encontradas em cerca de 50% dos casos. De uma maneira geral, trata-se de uma sinovite leve, não deformante e com duração limitada, mas existem casos de evolução agressiva com deformidades e erosões. Também pode haver miosite e necrose asséptica de quadril.

Nos pulmões, a doença de Behçet pode gerar hemoptise, provavelmente decorrente de aneurismas pulmonares (6).

O envolvimento gastrointestinal pode se manifestar através de ulcerações presentes em qualquer parte do tubo digestivo. O local mais frequentemente afetado é a junção do intestino delgado com o grosso. Essas ulcerações podem causar dor abdominal, diarreia, melena e perfuração intestinal, sendo difícil, muitas vezes, a diferenciação com doença inflamatória intestinal. A apresentação clínica é semelhante à da doença de Crohn, mas a presença de úlceras genitais, úlceras orais severas e complicações neurológicas ajuda no diagnóstico diferencial. (4). Maerchetti (7) relata o seguimento de 9 crianças com Behçet, das quais apenas 1 apresentava sintomas gastrintestinais severos. Nas demais, mesmo sem sintomas digestivos, a cintilografia com leucócitos marcados com tecnécio mostrou a presença de inflamação em 6 pacientes, posteriormente confirmada por ileocolonoscopia (7).

As alterações oculares – que incluem uveíte, conjuntivite, úlcera de córnea, papiledema e arterite – ocorrem em 70 a 85% dos casos. A uveíte, em geral, é bilateral e surge de 2 a 3 anos do início do quadro. Na maioria das vezes, apresenta-se sob a forma de uveíte anterior e posterior crônica e recidivante. Em 20% dos casos, está presente o hipópio, um acúmulo de leucócitos e debris na câmara anterior do olho, em geral associada a doença ocular grave (2).

Na revisão de literatura, encontram-se relatos sobre a apresentação clínica de Behçet na infância e comparativos com a população adulta. Nota-se que a imensa maioria das crianças apresenta úlceras orais como manifestação inicial (7, 8, 9, 10). O envolvimento ocular apresenta-se de maneira variável, com trabalhos relatando envolvimento ocular infrequente (10, 7) e, em outros, havendo manifestações oculares em frequência semelhante ou até mais alta que na população adulta (11). Também parece haver mais sintomas gastrintestinais inespecíficos, mas complicações graves, como perfuração intestinal, são menos comuns. Um levantamento feito em Israel comparou índices de atividade da doença entre adultos e crianças e verificou que os escores eram significativamente menores nas crianças (10).

As alterações imunológicas parecem estar causalmente relacionadas à vasculite e, assim, o tratamento atual é baseado no uso de drogas imunomoduladoras (4).

RELATO DO CASO

LWS é um menino de 14 anos, branco, natural e residente em Porto Alegre. Veio à consulta com diagnóstico já estabelecido de doença celíaca. Fazia dieta sem glúten há 2 anos.

Trouxe exames anteriores que mostraram: anticorpos antigliadina: IgG = 3,9 (reagente) e IgA = não reagente, xilosemia 50mg/dl e HLA-B-27 negativo. A biópsia de intestino delgado revelou infiltrado inflamatório no có-

lion, atrofia e achatamento discreto de vilosidades compatíveis com enterite crônica.

O paciente relatava ter tido aftas orais recorrentes, desde os 4 meses de idade, além de lesão ulcerada nos genitais semelhantes às aftas orais, acompanhada de febre alta, dores articulares e surtos de diarreia. As lesões dos genitais ocorreram aos 4 meses e aos 9 e 14 anos de idade. Fez vários cursos de corticoterapia, com alívio dos sintomas. Havia feito uso de dapsona por 1 mês, tendo apresentado reação alérgica intensa ao medicamento naquela oportunidade.

Aos 9 anos, LWS baixou com queixa de fraqueza, palidez e lesões bolhosas na pele que melhoraram com prednisolona. A colonoscopia foi sugestiva de doença de Crohn. O RX de esôfago, estômago e duodeno (REED) e o exame de trânsito intestinal foram normais.

Atualmente, queixa-se de dores nas pernas e cansaço. Tem tido, quase que mensalmente, crises de febre, aftas na mucosa oral e lesões de pele. Queixa-se de epigastralgia, dor na região retroesternal, cefaléia e cansaço. Faz uso de prednisona 40mg/dia, com alívio dos sintomas.

O exame físico revelou edema de membros inferiores, lesão ulcerada em uma das mãos, várias erosões aftosas na mucosa oral e monilíase associada. Refere artralgia nos joelhos. Peso de 52,3 kg e altura de 161cm. Foi solicitada pesquisa de anticorpos p-ASCA e c-ANCA, cujo resultado foi, em ambos os casos, não reagente.

Foi realizada endoscopia digestiva alta, com biópsia de intestino delgado e colonoscopia. A endoscopia revelou mucosa esofágica com erosões aftosas em toda sua extensão (Figuras 1 e 2), mucosa gástrica normal em fundo, corpo e antro. Píloro cêntrico, cárdia fechado. Bulbo duodenal e terceira porção normais. A biópsia de intestino delgado mostrou mucosa normal. Colonoscopia: colite inespecífica leve com presença de eosinófilos.

Por ocasião da endoscopia, permaneceu internado e iniciou corticoterapia.

pia endovenosa e ranitidina, devido à presença de numerosas aftas na mucosa oral e esofágica que o impediam de alimentar-se. Após o resultado da biópsia de intestino delgado, foi liberado o glúten na dieta.

Outros exames realizados durante a baixa incluíram:

IgA: 215mg/dl (normal: 100-330).

Proteinograma: albumina – 4,32g/dl, α_1 – 0,95; α_2 – 0,95/g, β – 0,84; γ – 1,33, VSG – 44mm em uma hora.

A história clínica e os exames sugeriram o diagnóstico de doença de Behçet.

Após a alta, o menino foi encaminhado para avaliação reumatológica. O teste de patergia foi negativo. Por sugestão da reumatologista, começou a usar sulfasalazina, na dose de 500mg/dia, com aumento gradual até 2 gramas/dia, divididas em 2 doses e redução gradual do corticóide.

Com 2 gramas de sulfasalazina/dia, as crises de aftas orais se espaçaram e raramente eram acompanhadas de febre e artralgia. Durante 7 meses, teve apenas três episódios de aftas orais e lesões na pele. A partir daí, passou a ter episódios repetidos de aftas orais, febre, cansaço, dores nas pernas e cefaléia e, só então, foi detectado erro na manipulação da sulfasalazina. Ao invés de 2 gramas diários, estava recebendo 1 grama/dia. Necessitou usar corticoterapia para alívio dos sintomas.

Após o retorno à dose de 2 gramas de sulfasalazina ao dia, houve diminuição acentuada dos sintomas referidos anteriormente. Atualmente, está bem. Nos últimos 8 meses, teve apenas dois episódios de lesões orais que necessitaram corticoterapia. O desempenho escolar tem sido bom e faz exercícios regulares. A avaliação oftalmológica não revelou alterações relacionadas à doença de Behçet. Na última avaliação, aos 16 anos e 10 meses de idade, estava com bom desenvolvimento (peso: 63kg, altura: 174 cm).

DISCUSSÃO

A causa da doença de Behçet permanece desconhecida. Um estudo rea-

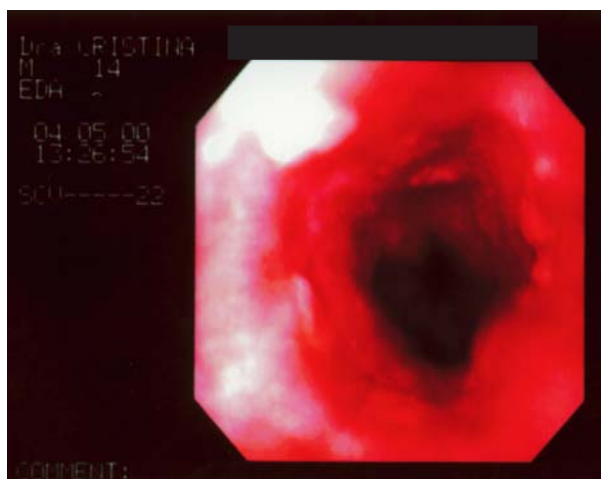


Figura 1 – Presença de erosões aftosas no terço médio do esôfago.

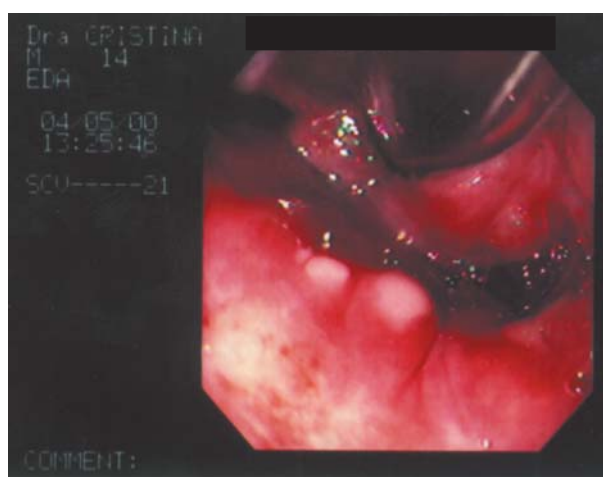


Figura 2 – Presença de erosões aftosas no esôfago terminal.

lizado no Japão detectou a presença de Streptococcal Bes-1 e de DNA do Herpes simples no tecido de pacientes com Behçet, sugerindo que infecções possam ter um papel relevante na gênese deste quadro (12).

Em crianças, a ocorrência de doença de Behçet é rara. Em pesquisa realizada na França, em 1993, estimou-se uma prevalência de 1:600.000 em menores de 15 anos (13). Uziel e cols. (14), em Israel, relatam ocorrência de 1/20.000 na faixa etária pediátrica. Na Turquia, a prevalência é maior, ficando em torno de 80 a 370:100.000 (15). Recentemente, Albuquerque e cols. (16) chamaram a atenção para o diagnóstico da doença de Behçet em 7 crianças com história de estomatites recorrentes.

A idade em que aparecem os sintomas desta doença é variável. O pacien-

te do caso que está sendo relatado apresentou os primeiros sintomas aos 4 meses de vida. Ammann e cols. (11) descreveram esta ocorrência em 6 crianças, tendo a mais jovem apenas 2 meses, quando se iniciaram os sintomas. Entre 65 crianças observadas, Koné-Paut e cols. (17) encontraram apenas uma cujos sintomas começaram com menos de 1 ano de idade. O mais jovem entre os 7 pacientes descritos por Albuquerque e cols. (16) tinha 6 meses de vida. Na revisão de literatura, encontramos a média de idade do início do quadro variando entre 4 a 10,8 anos (8, 10).

As úlceras orais, as úlceras genitais e as lesões de pele apresentadas pelo paciente do presente relato de caso estão entre os critérios maiores propostos pelo Grupo Internacional de Estudo para o diagnóstico da doença de

Behçet (18). A artrite/artralgia e as lesões gastrointestinais por ele apresentadas estão incluídas entre os critérios menores. Koné-Paut e cols.(17) relataram a presença de artralgia em 46% de 65 pacientes pediátricos estudados, sendo que, em 17 destes, esta ocorrência se associou à artrite. Amman e cols., ao acompanharem 6 pacientes portadores da doença de Behçet, observaram artralgia recorrente em 4 casos, sendo que 3 destes tinham também artrite.

Albuquerque e cols. (16) chamam a atenção para o fato de que a apresentação da forma incompleta da doença é freqüente. Este fato pode levar à formulação de um diagnóstico equivocada, pois há doenças com sintomas semelhantes aos da doença de Behçet, como, por exemplo, a doença celíaca, que pode ser acompanhada de aftas orais, diarreia recorrente e alterações discretas na mucosa do intestino delgado. Assim, no paciente que motivou o relato deste caso, a presença de anticorpo anti gliadina IgG reagente gerou, inicialmente, uma suspeita de doença celíaca. No entanto, não houve melhora dos sintomas com a dieta livre de glúten, o que determinou mudança no rumo da investigação.

A presença do HLA B51, considerado como fator de risco genético para doença de Behçet, ocorre em 81% dos pacientes asiáticos. O risco relativo da doença entre os portadores do HLA B51, quando comparado com os não portadores, é de 6,7 no Japão, enquanto que é apenas de 1,3 nos EUA. Com isso, este alelo é indicativo de risco em áreas onde a doença é prevalente, mas não em países ocidentais (1). Albuquerque e cols. (16), no Brasil, encontraram este antígeno em 2 dos 7 pacientes por eles observados. O paciente do caso aqui descrito realizou apenas a pesquisa de HLA – B27, uma vez que foi pensado inicialmente na possibilidade de doença inflamatória.

O tratamento da doença de Behçet varia de acordo com os autores e depende das manifestações clínicas do paciente (1,3). De acordo com Sakane e cols. (1), deve ser dada prioridade para o tratamento dos sintomas gastro-

intestinais, do sistema nervoso central e das lesões dos grandes vasos, através do uso de corticóides e de imunossuppressores. Dentre as drogas utilizadas, incluem-se esteróides tópicos para as úlceras orais e genitais, colchicina para os sintomas mucocutâneos e para prevenção de uveíte anterior e posterior. A talidomida é prescrita para úlceras orais e genitais e pseudofoliculite, sendo que os corticóides de uso sistêmico estão indicados para o eritema nodoso. Os agentes citotóxicos, tais como azatioprina, clorambucil e ciclofosfamida ajudam na prevenção das alterações oculares. De acordo com Sakane e cols. (1), o uso desses agentes foi útil na prevenção dos ataques de uveíte em 50 a 70% dos casos. O interferon também se mostrou benéfico na prevenção da inflamação ocular, com efeito sustentado após a suspensão da droga. No entanto, até então, não está estandardizada a dose clínica eficaz. Recentemente, foi feito um estudo controlado com uma outra droga – um bloqueador TNF- α (etanercept) – que mostrou ser eficaz no tratamento das úlceras orais, das lesões nodulares, da artrite e das lesões papulopustulares (12).

O acometimento do trato gastrintestinal é, geralmente, tratado com a sulfasalazina, em doses que variam de 2 a 6g /dia. Os benefícios desta droga já vem sendo relatados, há bastante tempo, naqueles pacientes com vasculite intestinal.(2,19,20,21). Na literatura revisada não encontramos artigos com referência ao uso da sulfasalazina na população pediátrica e nos adolescentes, sendo a talidomida a droga mais mencionada. Tendo em vista a dificuldade de obtenção dessa droga em nosso meio, nossa escolha recaiu sobre a sulfasalazina. No presente caso, a resposta à sulfasalazina foi eficaz, com redução dos episódios de dor abdominal, das aftas recorrentes, das lesões de pele, da febre, da artralgia e da fadiga. Houve diminuição acentuada da necessidade do uso de corticóide sistêmico. Assim – lembrando que se trata de um paciente adolescente – puderam se evitar alterações do desenvolvimento secundárias ao uso de corticóide sistêmico.

Até o momento, este paciente não aparenta ter comprometimento do sistema nervoso central, pela doença de Behçet, exceto a queixa eventual de cefaléia. Mesmo assim, realiza avaliação neurológica periodicamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SAKANE T, TAKENO M, SUZUKI N, INABA G. Behçet's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1999; 341(17),1284-91.
2. YAZICI H, YURDAKUL S, HAMURYADAN V. Behçet's Syndrome: in *Rheumatology* 2nd Ed. London: Mosby; 1998. p. 7.26.1 – 26.6.
3. MacCORMACK M, PHILLIPS T. Behçet's disease: a clinical review. *Wounds*, 2002; 14(8):275-283. [Capturado em 2003 agosto 12]. <http://www.medscape.com/viewarticle/>.
4. KIRSCHNER B. Other inflammatory disease in: *Pediatric Gastrointestinal Disease* 3th ed., Editors, Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith J, Watkins JB. Canadá, BC Decker Inc Ed, 2000, 652-664.
5. OLIVEIRA SK. Vasculites In: Oliveira SK, Azevedo BC, eds. *Reumatologia Pediátrica*. 2.ed. Rio de Janeiro; Revinter; 2001. p.325.
6. O'DUFFY JD. Behçet's disease. *Current Opinion in Rheumatology*, 1994; 6:39-43.
7. MAERCHETTI F. Intestinal involvement in children with behçet's disease. *Lancet* 2002; 359: 2115.
8. KONÉ-PAUT, I. Paediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:655-656.
9. KARI JA, SHAH V, DILLON MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Aug;40(8):933-8.
10. KRAUSE I, UZIEL Y, GUEDJ D, MUKAMEL M, et al. Childhood behçet's disease:clinical features and comparison with adult-onset disease.*Rheumatology (Oxford)*.1999 May; 38(5):457-62.
11. AMMANN AJ, JOHNSON A, FYFE GA, LEONARDS R, WARA DW, COWAN MJ. Behçet syndrome. *J Pediatr*, 1985; 107(1):41-43.
12. FRESCO I. Highlights of the 10th International Congress on Behçet disease. (Berlin: june 27-29, 2002) Internet – capturado em 12/08/2003.
13. KONÉ-PAUT I, BERNARD JL. La maladie de Behçet chez l'enfant in France *Arch Fr Pediatr* 1993; 50:561-3.
14. UZIEL Y, BRIK R, PADEH S, BARASH J, MUKAMEL M, HAREL L, et al. Ju-

- venile Behçet's disease in Israel. Clin Exp Rheumatol 1998; 16:502-5.
15. KAKLAMANI VG, VARIOPOULOS G, KAKLAMANI PG. Behçet disease. Semin Arthritis Rheum 1998; 27:197-217
 16. ALBUQUERQUE PR, TERRERI MTRA, LEN CA, HILÁRIO MOE. Doença de Behçet na Infância. J Ped, 2002; 78(2):128-32.
 17. KONÉ-PAUT I, YURDAKUL S, BAHABRI SA, SHAFAE N, OZEN S, ÖZDAGAN H, BERNARD JL. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. The J of Pediatrics, 1998; 132(8):721-25.
 18. INTERNATIONAL STUDY GROUP for BEHÇET DISEASE. Criteria for diagnosis of Behçet disease. Lancet 1990; 335:1078-80.
 19. SAWYER A. Behçet's syndrome with ileal involvement – the beneficial effect of sulphasalazine. West Indian Med J. 1978 Dec;27(40):218-21.
 20. FOSTER GR. Behçet's colitis with oesophageal ulceration treated with sulphasalazine and cyclosporin. J R Soc Med. 1998 Sep;81(9):546-6.
 21. KAKLAMANI VG, KAKLAMANI PG. Treatment of behçet's disease – an update. Semin Arthritis Rheum. 2001 Apr; 31(1):69.