



ARTIGO ORIGINAL

Doença de Behçet na infância*Behçet's disease in childhood*Patrícia R. de Albuquerque¹, Maria Teresa R.A. Terreri², Cláudio A. Len³, Maria Odete E. Hilário⁴**Resumo**

Objetivo: conscientizar os pediatras sobre o fato de que, mesmo sendo uma vasculite de ocorrência rara na infância, a Doença de Behçet deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de estomatites recorrentes.

Casística e método: foram avaliados, retrospectivamente, os prontuários de 7 pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP-EPM, no período de junho de 1996 a dezembro de 2000. Foram estudados os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, de evolução e de tratamento.

Resultados: dos 7 pacientes, 5 eram do sexo feminino (71,4%), 4 da raça não caucasóide (57,1%), com idade média de início de doença de 8 anos e 11 meses (variação de 6 meses a 13 anos e 8 meses), tempo médio de diagnóstico de 2 anos e 3 meses (variação de 2 meses a 8 anos) e tempo médio de evolução de 4 anos e 2 meses (3 pacientes sem seguimento). Os critérios maiores de diagnóstico foram: úlceras orais em 7 pacientes (100%), úlceras genitais em 3 pacientes (42,8%), alterações oftalmológicas em 4 pacientes (57,1%), vasculite cutânea em 1 paciente (14,2%) e teste de patergia positivo em 1 paciente (14,2%). Os critérios menores de diagnóstico foram: artralgia/artrite em 5 pacientes (71,4%), história familiar em 2 pacientes (28,5%) e trombose do seio sagital em 1 paciente (14,2%). Os sintomas iniciais incluíram estomatites recorrentes (mais de 3 episódios de aftas dolorosas no período de 1 ano), úlceras genitais, artralgias, febre e perda de peso. Os achados laboratoriais mostraram discreta anemia em 1/6 pacientes, VHS > 25 em 3/6 pacientes, hiper-gamaglobulina em 2/4 pacientes, presença do antígeno de histocompatibilidade B5 em apenas 2/7 pacientes. O tratamento constou de corticoesteróides em 5/7 pacientes (4 VO, 1 EV e 1 uso tópico), talidomida em 4/7 pacientes, colchicina em 2/7 pacientes e dapsone em 1/7 pacientes. A resposta foi favorável em 4/6, porém recorrente em 3/6 pacientes.

Conclusão: nossos resultados confirmam a importância de considerar o diagnóstico de doença de Behçet em regiões com úlceras orais e genitais, especialmente úlceras orais recorrentes.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (2): 128-32: doença de Behçet, aftas recorrentes.

Abstract

Objective: to make Pediatricians aware of the fact that they must investigate Behçet's disease while performing differential diagnosis of recurrent aphthous stomatitis, even though it is a vasculitis of rare occurrence in early life.

Methods: between June 1996 and December 2000, we retrospectively evaluated seven patients of our Pediatric Rheumatology Unit. Demographic, clinical, and laboratory data as well as data regarding treatment and follow-up were presented.

Results: five out of seven patients were female (71.4%), four were non-Caucasian (57.1%), the mean age at onset was 8 years and 11 months (variation of 6 months to 13 years and 8 months), the mean period until diagnosis was 2 years and 3 months (variation of 2 months to 8 years) and the mean follow-up period was 4 years and 2 months (three patients without follow-up). The major criteria of diagnosis were: oral ulcers in seven patients (100%), genital ulcers in three patients (42.8%), ophthalmic alterations in four patients (57.1%) cutaneous vasculitis in one patient (14.2%) and positive pathergy test in one patient (14.2%). The minor criteria were: arthralgia/arthritis in five patients (71.4%), family history in two patients (28.5%), and sagittal sinus thrombosis in one patient (14.2%). The initial symptoms included recurrent aphthous stomatitis (more than three painful aphthous ulcers episodes in the period of 1 year), genital ulcers, arthralgia, fever and weight loss. The laboratory findings were: mild anemia in 1/6 patients, ESR > 25 in 3/6 patients, increased serum gammaglobulin level in 2/4 patients, B5 histocompatibility antigen in 2/7 patients. The treatment included corticosteroids for 5/7 patients (4 oral, 1 intravenous and one local use), thalidomide for 4/7 patients, colchicine for 2/7 patients and dapsone for 1/7 patient. The outcome was favorable in 4/6, and 3/6 patients presented relapse.

Conclusion: our results confirm the importance of considering the diagnosis of Behçet's disease in patients with recurrent oral and genital ulcers.

J Pediatr (Rio J) 2002; 78 (2): 128-32: Behçet's disease, recurrent ulcers.

1. Estagiária da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina.
2. Professora afiliada da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina.
3. Professor visitante da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina.
4. Professora associada e chefe da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina.

Artigo submetido em 18.07.01, aceito em 30.01.02.

Introdução

Em 1937, Hulusi Behçet descreveu uma síndrome caracterizada pela tríade composta por estomatite aftosa recorrente, úlceras genitais e irrite¹. A doença de Behçet é uma vasculite crônica, recorrente, multissistêmica e rara na infância².

Alguns trabalhos relatam uma ocorrência de 1/20.000 na faixa etária pediátrica³. A média de idade ao diagnóstico é de cerca de 10 anos, sem predominância de sexo^{3,4}. A etiologia é desconhecida, porém algumas causas são sugeridas, como infecção viral e exposição a organofosforados^{1,5}. Têm sido descritas alterações imunológicas, como distúrbios na imunidade celular, presença de imunocomplexos e ativação de complemento⁶.

Critérios diagnósticos mais específicos foram propostos em 1989 pelo Grupo Internacional de Estudo para Doença de Behçet⁷. Os critérios maiores incluem: úlceras orais, úlceras genitais, lesões oculares, lesões cutâneas e teste da patergia. Os critérios menores compreendem a artrite, lesões cardiovasculares, tromboflebite, alterações neurológicas, lesões gastrintestinais e história familiar. Para o diagnóstico, são necessários 3 critérios maiores, ou 2 critérios maiores mais 2 menores.

As úlceras orais são a manifestação mais freqüente, sendo descritas em 88 a 100% dos pacientes⁸⁻¹⁰. As úlceras genitais geralmente aparecem na puberdade e são encontradas em pênis, escroto, vulva e vagina. O envolvimento cutâneo ocorre durante a evolução da doença em 70 a 93% dos pacientes^{3,9,11,12}. A lesão cutânea patognomônica da doença de Behçet é a resposta intracutânea ao trauma, chamado de teste de patergia que ocorre em 22 a 84% dos pacientes^{2,4,10,12}. O comprometimento ocular ocorre tanto no segmento anterior (iridociclite) quanto no posterior (coriorretinite, papilite óptica, tromboflebite retiniana, arterite). O comprometimento oftalmológico não é comum na infância, com freqüência relatada na literatura de 28 a 68% das crianças e associação com a presença do antígeno de histocompatibilidade B5^{3,4,12,13-18}.

O envolvimento articular se caracteriza por artrite/artralgia (mais freqüente em joelhos) que pode ser oligo ou poliarticular. Geralmente não deixa seqüelas. O comprometimento vascular inclui artérias e veias e ocorre em 35% dos casos¹⁹. O comprometimento do sistema nervoso central tem sido descrito em cerca de 18% dos pacientes, sendo a manifestação mais grave da doença¹⁶. O envolvimento gastrintestinal se caracteriza por úlceras esofágicas e lesões anais, dor abdominal, gastrite, diarreia, hepatomegalia e esplenomegalia. Outros comprometimentos incluem: síndrome nefrótica, amiloidose, glomerulonefrite segmentar focal, epididimite, uretrite, cistite recorrente, miocardite, pericardite e infarto do miocárdio.

Os exames laboratoriais podem ser úteis para o seguimento da atividade da doença e no diagnóstico diferencial. O aumento no nível de gamaglobulina é preditor de melhor prognóstico ocular¹⁸. A pesquisa de auto-anticorpos é

negativa. O antígeno de histocompatibilidade B5 ocorre em freqüências de 50 a 84% dos casos^{2,17}.

Várias formas de tratamento têm sido consideradas efetivas. Corticoesteróides sistêmicos e eventualmente cremes e colírios tópicos, imunossuppressores, antiinflamatórios não-hormonais, colchicina e talidomida são opções terapêuticas. A doença evolui em surtos e remissões por intervalos de meses a anos. A mortalidade ocorre em 3% das crianças por complicações vasculares⁴.

Nosso objetivo foi avaliar as características clínicas e epidemiológicas, o tratamento e a evolução de crianças e adolescentes com doença de Behçet atendidas no nosso serviço.

Casuística e método

Foram avaliados, retrospectivamente, os prontuários de 7 pacientes atendidos no ambulatório de Reumatologia Pediátrica da UNIFESP-EPM, no período de junho de 1996 a dezembro de 2000. Os critérios de inclusão foram: 1) crianças e adolescentes com diagnóstico de doença de Behçet avaliadas por dois reumatologistas pediátricos independentes; 2) pacientes que possuíam prontuários completos e disponíveis para coleta dos dados. Todos os pacientes foram submetidos à anamnese estruturada e exame físico detalhados na época do estudo. Foram realizados os seguintes exames subsidiários: hemograma, provas de atividade inflamatória, eletroforese de proteínas, função renal, pesquisa de fator antinuclear por imunofluorescência indireta, pesquisa do antígeno de histocompatibilidade B5 por microinfocitotoxicidade, e sedimento urinário. Foram revisados os prontuários por dois investigadores, e estudados os dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, de evolução e de tratamento. O presente estudo foi submetido e aprovado pelo comitê de ética da instituição.

Resultados

A Tabela 1 mostra as características epidemiológicas dos pacientes com doença de Behçet. Dos 7 pacientes, 5 eram do sexo feminino (71,4%), 4 da raça não caucasóide (57,1%), com média de idade de início da doença de 8 anos e 11 meses, tempo médio da doença até o diagnóstico de 2 anos e 3 meses, e tempo médio de evolução da doença de 4 anos e 2 meses (3 pacientes sem seguimento).

A Tabela 2 mostra as características clínicas, história familiar, alterações laboratoriais, tratamento e evolução dos pacientes. Os critérios maiores de diagnóstico foram: úlceras orais em 7 pacientes (100%), úlceras genitais em 3 pacientes (42,8%), alterações oftalmológicas em 4 pacientes (57,1%), vasculite cutânea em 1 paciente (14,2%) e teste de patergia positivo em 1 paciente (14,2%). Os critérios menores de diagnóstico foram artralgia/artrite em 5 pacientes (71,4%) e história familiar em 2 pacientes (28,5%).

Tabela 1 - Características epidemiológicas dos pacientes com doença de Behçet (n=7)

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7
Sexo	M	F	F	F	F	F	M
Raça	NC	NC	C	NC	C	C	NC
Idade de início	4a 7m	4a	12a 10m	9a	6m	13a 8m	12a 5m
Tempo de diagnóstico	4m	8a	2m	3a	3a	2m	11m
Tempo de evolução	2a 10m	8a 8m	1a	4a 9m	9a 8m	8m	1a 4m

M = masculino; F = feminino; NC = não caucasóide; C = caucasóide; a = anos; m = meses

Observamos trombose do seio sagital em 1 paciente (14,2%). Todos os pacientes apresentaram úlceras orais na fase inicial da doença.

Anemia ocorreu em 1/6 pacientes (16,6%), VHS > 25 em 3/6 pacientes (50%) e hipergamaglobulinemia em 2/4 pacientes (50%). O antígeno de histocompatibilidade B5 foi positivo em apenas 2/7 pacientes (28,5%). Não foram observadas alterações no leucograma e na contagem de plaquetas. A função renal mostrou-se normal em todos os pacientes. Nenhum paciente apresentou hematúria e/ou

proteinúria. O fator antinuclear foi negativo em todos os pacientes.

O tratamento constou de corticoesteróides em 5/7 pacientes (71,4%), (4 via oral, 1 via endovenosa e 1 uso tópico), talidomida em 4/7 pacientes (57,1%), colchicina em 2/7 pacientes (28,5%) e dapsona em 1/7 pacientes (14,2%). A resposta foi favorável em 4/6 (66,6%). A doença foi recorrente em 3/6 (50%) pacientes.

Uma criança (paciente 6) apresentou glaucoma como seqüela de acometimento oftalmológico e fraqueza muscu-

Tabela 2 - Características clínicas, história familiar, alterações laboratoriais, tratamento e evolução dos pacientes com doença de Behçet (n=7)

Pacientes	1	2	3	4	5	6	7
Úlceras orais	+	+	+	+	+	+	+
Úlceras genitais	-	-	+	-	+	+	-
Alterações oftalmológicas	conjuntivite	vasculite retiniana	-	uveíte/ conjuntivite	-	glaucoma	-
Artralgia/ artrite	-	+	-	+	+	+	+
Vasculite cutânea	-	-	+	-	-	-	-
Patergia	+	-	-	-	-	-	-
Trombose seio sagital	-	-	-	-	-	+	-
Outras manifestações	-	-	febre ↓ peso	febre	-	-	febre
História familiar	+	-	-	-	+	-	-
Hb < 11,0	+	NR	-	-	-	-	-
VHS > 25	+	NR	+	-	+	-	-
γ > 1,6	NR	NR	NR	-	+	-	+
HLA B5	-	-	+	-	+	-	-
Medicação	CE VO talidomida	CE VO talidomida dapsona	CE VO CE EV colchicina	CE colfrio	talidomida colchicina	CE VO	talidomida
Resposta favorável	-	NA	+	+	-	+	+
Recorrência	+	NA	-	+	+	-	-

+ = presente; - = ausente; ↓ = diminuição; Hb = hemoglobina; VHS = velocidade de hemossedimentação; γ = gamaglobulina; HLA B5 = antígeno de histocompatibilidade B5; CE = corticoesteróide; VO = via oral; EV = endovenoso; NA = não avaliado

lar como seqüela neurológica. Não foram observados casos de óbito.

Discussão

A doença de Behçet não é uma entidade familiar para os pediatras. Isso é devido à sua baixa frequência e ao fato de não ser reconhecida, uma vez que os sintomas/sinais específicos são por vezes mais tardios. Ela deve ser lembrada em toda a criança que apresentar úlceras orais recorrentes (mais de 3 episódios ao ano), associadas a outras manifestações clínicas inespecíficas. Com exceção de alguns países do Mediterrâneo, como Israel e Turquia, a frequência da doença de Behçet é baixa^{2,10,12}.

Embora não seja descrita uma predominância importante de um dos sexos, em nosso estudo foi observado um predomínio do sexo feminino (5:2).

A média de idade de início da doença em nossos pacientes foi de 8 anos e 11 meses, dado comparável a outros estudos^{2-4,9,17}, porém existem relatos de doença de Behçet em lactentes⁴, como foi o caso do nosso paciente mais novo (6 meses de idade ao diagnóstico). Observamos que os pacientes com diagnóstico mais precoce foram aqueles com sintomatologia inicial mais intensa, úlceras bipolares em um (paciente 3), e quadro de trombose cerebral em outro (paciente 6). O tempo médio do início dos sintomas até o diagnóstico em nosso trabalho foi de 2 anos e 3 meses, tempo este menor do que o observado na literatura, que é, em média, de 5 anos^{4,10}.

Todos os nossos pacientes apresentaram úlceras orais recorrentes como manifestação inicial da doença, frequência semelhante à da literatura⁸⁻¹⁰. Entretanto, as úlceras genitais ocorreram no início da doença em apenas 3 (42,8%) pacientes. Essa manifestação ocorre menos frequentemente do que as úlceras orais, sendo mais referida quando a doença de Behçet se manifesta na puberdade. Este fato dificulta o diagnóstico em idades mais precoces, pois as úlceras bipolares são bastante sugestivas da doença. Alterações oftalmológicas ocorreram em 57% dos nossos casos. Sabemos que as complicações oftalmológicas são mais comuns na infância, predominantemente no sexo masculino, em associação com o HLA B5^{14-16,18}. Isso não foi observado por nós, talvez devido a características de nossa população. No nosso estudo, observamos uma paciente do sexo feminino com glaucoma, porém com HLA B5 negativo.

O comprometimento de pele esteve presente em apenas um paciente, o que difere dos dados obtidos em outros relatos (92%)^{3,9,11,12}. Isso pode ser devido ao fato de nossos pacientes terem um tempo de evolução menor. A frequência do teste de patergia é muito variável na literatura, de 22 a 84%^{2,4,10,12}. Observamos apenas um paciente com teste positivo (14,2%).

A única manifestação vascular observada por nós foi a trombose de seio sagital, embora a tromboflebite seja considerada a mais frequente¹¹.

Apenas 4 pacientes preencheram o número de critérios necessários para o diagnóstico de doença de Behçet durante a evolução da doença (pacientes 1, 3, 5 e 6), mostrando que a apresentação da forma incompleta da doença é frequente³. Os pacientes 2 e 4 apresentaram dois critérios maiores e um menor, e o paciente 7 um critério maior e um menor.

Os exames laboratoriais não são específicos e auxiliam no seguimento de atividade da doença em poucos casos. É descrito que a presença de hipergamaglobulinemia é um fator de melhor prognóstico para o comprometimento oftalmológico¹⁸. Embora tenhamos realizado este exame em apenas 4 dos nossos pacientes, os mesmos confirmam os achados da literatura, ou seja, 2 pacientes que tiveram hipergamaglobulinemia não apresentaram esse acometimento, enquanto que os 2 pacientes com gamaglobulina normal o tiveram. A frequência do HLA B5 ocorreu em apenas 2 pacientes (28%), frequência pouco elevada se comparada a outros estudos (50 a 84%)^{2,17}, podendo ser devido a características populacionais de nosso meio.

A corticoterapia oral é utilizada na fase aguda da maioria dos pacientes. Nos casos mais leves, essa terapia não é necessária, como ocorreu em 3 dos nossos pacientes. A talidomida e colchicina foram outras opções terapêuticas, dependendo da manifestação clínica presente.

A eficácia ao tratamento foi avaliada em 6/7 pacientes, tendo sido favorável em 66% dos casos. A frequência de recorrências foi de 50% dos casos, o que está de acordo com a literatura³.

A doença de Behçet, por ser pouco frequente e com manifestações iniciais inespecíficas, pode não ser reconhecida pelo pediatra. Úlceras orais recorrentes em qualquer fase da infância e adolescência devem alertar para a possibilidade deste diagnóstico.

Referências bibliográficas

1. Behçet H. Über rezidivierende Aphthose durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
2. Bahabri SA, Al-Mazyeh A, Al-Balaa S, El-Ramahi L, Al-Dalaa A. Juvenile Behçet's disease in Arab children. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:331-5.
3. Uziel Y, Brik R, Padeh S, Barash J, Mukamel M, Harel L, et al. Juvenile Behçet's disease in Israel. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:502-5.
4. Koné-Paut I, Bernard JL. La maladie de Behçet chez l'enfant en France. *Arch Fr Pediatr* 1993;50:561-3.
5. Barnes CG. Behçet's syndrome. *J R Soc Med* 1984;77:816-8.
6. O'Duffy JD, Lehner T, Barnes CG. Summary of the Third International Conference on Behçet's disease, Tokyo, Japan, October 23-24, 1981. *J Rheumatol* 1983;10:154-8.
7. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;334:1078-80.

8. Cho M, Lee S, Bang D. A clinical analysis of 57 cases of Behçet's syndrome in childhood. In: O'Duffy D, eds. *Juvenile Behçet's disease: basic and clinical aspects*. New York: Mercel Ceker Inc; 1991. p.41.
9. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, Weinberger A. Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998;25(8):1566-9.
10. Vaiopoulos G, Kaklamani VG, Markomichelakis N, Tzonou A, Mavrikakis M, Kaklamanis Ph. Clinical features of juvenile Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:256-9.
11. Koné-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;132:721-5.
12. Rakover Y, Adar H, Tal I, Lang Y, Kedar A. Behçet disease: long-term follow-up of three children an review of the literature. *Pediatrics* 1989;83:986-92.
13. Kim DK, Chang SN, Bang D. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset of Behçet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994;11:95-101.
14. Mano JG. The rate of visual loss in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1970;84:451-2.
15. Masuda K, Inaba G, Mizushima H. A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1975;19:278-85.
16. Razzoque AA, Kaplan RP. Behçet's syndrome. In: Denis DJ, ed. *Clinical Dermatology*. Vol. 2. New York: Harper & Row; 1986.p.7.
17. Sarica R, Azizlerli G, Köse A, Disci R, Övül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1996;35(2):109-11.
18. Schlaegel TF. Uveitis of suspected viral origin. In: Duane TD, ed. *Clinical Ophthalmology*. New York: Harper & Row; 1986. p.1.
19. Oliveira SK. Vasculites. In: Oliveira SK, Azevedo EC, eds. *Reumatologia Pediátrica*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p.325.

Endereço para correspondência:
Dra. Patrícia R. de Albuquerque
Rua Loefgren, 2381 - apto.141
CEP 04040-004 – São Paulo, SP
Fone: 11 5579.1590
E-mail: Terreri@uninet.com.br