

Neuro-Behçet: Relato de Dois Casos

Leopoldo Antônio Pires¹

Marcelo Maroco Cruzeiro²

Moisés Pereira Pinto²

André Carvalho Felício³

RESUMO

A doença de Behçet é uma doença sistêmica, sem marcador específico, cuja descrição clássica é de uma tríade clínica de úlceras genitais, aftas orais e lesão ocular (uveíte). O envolvimento do sistema nervoso (neuro-Behçet) é relatado em 4% a 29% dos indivíduos acometidos pela doença. Relatamos dois casos de envolvimento do sistema nervoso, em um homem e em uma mulher. No primeiro, houve acometimento do terceiro nervo craniano à direita e comprometimento neuropsicológico. O segundo caso caracterizou-se por cefaléia, baixa acuidade visual, astenia, eritema nodoso, trombose venosa profunda e edema de papila.

Unitermos: Doença de Behçet, neuro-Behçet, sistema nervoso.

Introdução

A doença de Behçet é uma doença multissistêmica que foi inicialmente identificada pelo dermatologista turco Hulusi Behçet^{1,2,3}. Classicamente é descrita a tríade de lesões orais, úlceras genitais e uveíte, entretanto, pode afetar olhos, pele, mucosas, articulações, sistema vascular (principalmente veias), pulmões, trato gastrointestinal e sistema nervoso (SN)^{2,4-6}. Os critérios diagnósticos dessa doença são descritos a seguir, segundo o “International Study Group of Behçet Disease” de 1990⁷.

Critérios Diagnósticos para doença de Behçet – associação de pelo menos dois itens:

- 1) Aftas orais recorrentes: no mínimo 3 vezes em um ano.
- 2) Úlceras genitais: lesão ativa ou escarificada.

- 3) Lesões cutâneas: eritema nodoso, foliculite ou ulcerações.
- 4) Comprometimento ocular: uveíte anterior ou posterior ou vasculite retiniana.
- 5) Teste de patergia positivo: hiper-reatividade cutânea ao estímulo puntiforme da pele (formação de pústula estéril, ou pápula, com halo eritematoso em 24 a 48 horas, após picada com agulha estéril).

A etiopatogenia é desconhecida, havendo hipóteses de etiologia viral, mas parece que a reação antigênica cruzada é a melhor explicação^{2,6}. Entretanto, há oposição a essa teoria devido à predominância em homens, à ausência de antígeno específico e a uma suscetibilidade maior em certas populações^{2,3,6}. A associação com HLA B51 é bem conhecida e este está particularmente vinculado à uveíte, embora em

¹ Professor-adjunto do Serviço de Neurologia do HU/UFJF. Mestre em Medicina pela Escola Paulista de Medicina – Unifesp.

² Neurologista Voluntário do Serviço de Neurologia do HU/UFJF.

³ Acadêmico Estagiário do Serviço de Neurologia do HU/UFJF.

séries japonesas a prevalência de HLA B51 é somente de 57%⁴.

A alteração patológica central é constituída por um processo vasculítico, nem sempre demonstrável no sistema nervoso central (SNC), no qual verificam-se meningoencefalite neutrofílica ou linfocítica crônica e múltiplos focos necróticos, principalmente em tronco encefálico e núcleos da base^{6,8,9}. As complicações vasculares podem ocorrer por uma atividade pró-coagulante anormal, com um papel primário ou secundário à ativação pela célula endotelial⁴.

Pacientes e métodos

Os pacientes foram atendidos no Serviço de Neurologia do HU/UFJF, no período de 1998 a 1999, e avaliados conjuntamente pela Oftalmologia, Reumatologia e Dermatologia. O diagnóstico foi baseado nos critérios do “International Study Group for Behçet Disease” de 1990⁷.

Primeiro paciente

RCS, 24 anos, sexo masculino, branco, solteiro, encaminhado ao Serviço de Neurologia do HU/UFJF em abril de 1998, com história de que há 15 dias apresentara quadro de ptose palpebral à esquerda, midríase e oftalmoparesia à esquerda. Foram relatadas úlceras orais e genitais de caráter recidivante. Recentemente, vinha apresentando alterações cognitivas com dificuldade na realização de algumas atividades habituais (tais como cuidados pessoais, jogo de cartas etc.), alteração de memória e distúrbio de comportamento, alternando períodos de apatia e agressividade.

Ao exame físico, observaram-se úlceras escrotais com fundo de aspecto esbranquiçado e bordas elevadas, além de paralisia de terceiro nervo craniano à esquerda. Foi também observada paralisia facial periférica à direita como seqüela de processo anterior ao quadro atual. Havia déficit cognitivo confirmado pelo minixame do estado mental (23 – nível de escolaridade 6ª série).

Os exames laboratoriais revelaram velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada (90 mm na primeira hora), hemograma, ionograma, VDRL e as provas reumatológicas foram normais. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética de crânio foram normais, o exame de liquor (LCR) por punção suboccipital revelou pleocitose linfocitária (40 céls., 96% linfomonócitos, 3% neutrófilos e 1% eosinófilos) e hiperproteinorraquia (70 mg%). A avaliação micro-

biológica do LCR foi negativa. O teste de patergia foi positivo. A biópsia da lesão genital foi sugestiva de Behçet (ulceração recoberta por crosta hemática e permeada por neutrófilos. Na derme, notou-se infiltrado inflamatório misto, denso, permeando paredes vasculares, observando-se neutrófilos ao redor de capilares e linfócitos ao redor de vasos de maior calibre – vasculite). Na avaliação oftalmológica, não havia sinais de uveíte. Acuidade visual 20/20 bilateral. Na periferia da retina, havia pequenos pontos hipocorados e áreas hipotróficas, sugerindo seqüela de vasculite retiniana. Inicialmente, foi feita corticoterapia e, atualmente, o uso de clorambucil 2 mg/dia. Paciente está em acompanhamento ambulatorial no serviço de neurologia do HU/UFJF, evoluindo sem intercorrências.

Segundo paciente

TMAM, 47 anos, branca, casada, manicura, foi atendida no HU/UFJF com queixa de cefaléia há 4 dias, hemicraniana à esquerda, pulsátil, de leve intensidade, mais acentuada em região temporal, associada à fotofobia e a náuseas, sem vômitos, com relato de hiporexia, diminuição da acuidade visual, astenia e emagrecimento significativo. Nos últimos meses, surgiram lesões eritematosas em face, que se acentuavam com exposição ao sol. Estava em uso de amitriptilina 25 mg/dia, complexo B e diclofenaco. História pregressa de cefaléia frontal bilateral desde a adolescência, dores articulares recorrentes com eritema e edema de punhos e cotovelos. Há 3 anos esteve internada por trombose venosa profunda em membro inferior direito. Nessa ocasião, foram negativos os testes sorológicos para doenças reumáticas. Há 4 meses, apresentara lesões nodulares e dolorosas em membros inferiores. A biópsia foi compatível com eritema nodoso. Os nódulos evoluíram para pequenas máculas hiperocrômicas.

Ao exame físico, observaram-se lesão ulcerada de lábio inferior, máculas hiperocrômicas em membros superiores, edema de membro inferior esquerdo, empastamento de panturrilha à esquerda e edema de papila bilateral, sem déficits focais ou outras alterações neurológicas. Foi internada em abril de 2000 para tratamento de trombose venosa profunda.

Os exames laboratoriais revelaram anemia hipocrômica microcítica e VHS de 120 mm na primeira hora. Anti-HIV, anticoagulante lúpico, fator antinuclear, látex, *waaler rose*, Coobs direto e indireto e anti-DNA nativo foram negativos. C3, C4, TSH e T4 livres normais. O teste de patergia foi negativo. A tomografia computadorizada de crânio foi normal.

Avaliação oftalmológica: papiledema bilateral, papilite por provável vasculite comprometendo o nervo óptico. Atualmente, está em uso de amitriptilina 25 mg, varfarim 5 mg, prednisona 20 mg e clorambucil 2 mg, diariamente, e evoluindo sem novas intercorrências clínicas.

Discussão

Os dois casos aqui apresentados ilustram a diversidade de manifestações neurológicas da doença de Behçet, de acordo com a literatura. Sabe-se que o envolvimento neurológico, nessa entidade, ocorre em 4% a 29% dos pacientes³. O envolvimento ocular ocorre em 50% dos casos, podendo haver amaurose em 20% dos pacientes acometidos⁶. As lesões oculares são bilaterais, não-granulomatosas, recorrentes e inflamatórias. Quando há comprometimento oftalmológico, o prognóstico é ruim se houver envolvimento do segmento posterior ocular. Podem ocorrer periflebite, processo vascular difuso, retinite e vitrite quando o segmento posterior está envolvido^{4,9}.

O padrão de envolvimento neurológico observado em uma série de 200 pacientes relatados por Akman-Demir *et al.*, em 1999¹⁰, foi caracterizado pelo acometimento parenquimatoso do SNC em 162 e envolvimento secundário não-parenquimatoso do SNC em 38 pacientes. Basicamente, os achados foram sinais piramidais, hemiparesia, mudança de comportamento e distúrbio esfinteriano naqueles com envolvimento parenquimatoso e trombose de seio dural, levando à hipertensão intracraniana naqueles com envolvimento não parenquimatoso. Em 45% dos casos, houve evolução em surtos e remissões, 28% evoluíram de modo progressivo após o primeiro ataque, 10% tiveram evolução primariamente progressiva e 21% tiveram envolvimento neurológico assintomático. Há três formas de apresentação clínica da doença no SNC, segundo Al-Fahad e Al-Araji¹¹: 1) forma parenquimatosa (síndrome do tronco encefálico, forma *stroke like*, psiquiátrica, mielopática e forma difusa); 2) hipertensão intracraniana com papiledema; 3) meningite símile. Na série de 50 casos de Kidd *et al.*⁹, além dessas manifestações, houve também comprometimento de nervos cranianos (II, V, VII e VIII)⁴. O envolvimento neuropsicológico é caracterizado, principalmente, por prejuízo da memória e alterações da personalidade (apatia, desinibição). Outras alterações observadas são a dificuldade para realizar tarefas ligadas ao lobo frontal, déficit de atenção e, mais raramente, ligadas a outras áreas da cognição⁵. Na série de 50 casos

publicados por Kidd *et al.*⁴, a meningoencefalite com envolvimento do tronco encefálico foi a manifestação neurológica mais frequente (25 pacientes). Em geral, o declínio cognitivo manifesta-se antes de serem constatadas alterações nos exames de neuroimagem^{3,4,12}. Em um dos nossos pacientes, ocorreu nítido comprometimento cognitivo.

Os exames complementares servem para afastar outras causas reumatológicas, infecciosas, outras patologias de envolvimento ocular e neurológico que possam simular o quadro. Ressaltamos que não há um marcador sorológico para doença de Behçet e, por isso, é chamada de doença soro-negativa, podendo haver uma significativa elevação da VHS.

Quando presentes, as anormalidades do SNC encontradas na ressonância magnética apresentam-se como aumento do sinal em tronco encefálico, diencéfalo e hemisférios cerebrais em T2². Pode-se verificar lesões na junção mesodiencefálica (46%), região pontobulbar (40%), região tálamo-hipotalâmica (23%) e, mais raramente, núcleos da base, telencéfalo, cerebelo e medula cervical, não havendo diferença no padrão das lesões nas fases aguda e crônica¹². Em nossos casos, não houve evidência de lesão aos exames de neuroimagem. As alterações mais usualmente encontradas no LCR são a pleocitose e o aumento de proteínas¹³, como ocorreu no nosso primeiro caso.

O tratamento é feito, basicamente, com drogas imunossupressoras e corticosteróides. As drogas de primeira linha são a azatioprina e a ciclosporina A¹⁴, havendo bons resultados com alfa-interferon¹⁵. Outras opções terapêuticas referem-se aos corticosteróides, pelos seus efeitos supressivos, e ao clorambucil¹¹. Deve-se ressaltar que a toxicidade óssea e as infecções são complicações possíveis do tratamento com imunossupressores e que a quimioterapia prolongada pode levar à infertilidade¹. Nossos pacientes foram tratados com corticoterapia e manutenção com clorambucil. Este foi utilizado por Al-Fahad e Al-Araji¹¹ para casos com comprometimento parenquimatoso intenso e recorrente do SNC, os quais mantiveram todos os seus pacientes com o ácido acetil salicílico, na dose de 300 mg, no período de remissão. Para alguns autores, a ciclosporina tem melhor efeito quando há envolvimento ocular^{6,15}. A talidomida tem sido usada na dose entre 100 mg e 300 mg, principalmente na forma mucocutânea^{14,15}, entretanto seu uso é restrito pelos potenciais efeitos teratogênicos em mulheres na idade fértil, além de poder causar poli-neuropatia¹⁶.

O prognóstico é ruim quando há envolvimento parenquimatoso do SNC, aumento de proteína e/ou de células no LCR, lesão do tronco cerebral e curso progressivo primário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos em meses ou anos, sem ataques precedentes) ou secundário (envolvimento lento com piora dos sinais e sintomas neurológicos, após, no mínimo, um ataque prévio ou progressão *step-wise* se houver mais de um ataque) e recaída durante a redução do uso de drogas¹⁰. Tem sido relatado efeito benéfico da colchicina na doença de Behçet, que seria útil no controle de eritema nodoso e no comprometimento articular de alguns pacientes¹⁷.

Conclusão

A doença de Behçet é uma doença reumatológica que sempre deve ser lembrada e o seu diagnóstico deve ser feito o mais precocemente possível, possibilitando, assim, melhor controle clínico e, conseqüentemente, proporcionar qualidade de vida do paciente mais favorável. Ocorre predominantemente em homens e o acometimento do SNC é variável. Sinais piramidais e distúrbios neuropsicológicos devem ser prontamente identificados. O seu tratamento é feito com drogas imunossupressoras ou com corticosteróides.

SUMMARY

Neuro-Behçet: two cases report

The Behçet disease is multisystemic, there is not specific laboratorial hallmark and the classic description is oral lesions, genital ulcerations and uveitis. The neurologic involvement oscillates among 4 to 29% of compromised individuals. This report is about two cases of neuro-Behçet. The first case attacked is 24 year old man that presented with impairment of third cranial nerve at right and important neuropsychologic involvement. The second case is a 47 year old woman with characterized by headache, low acuity visual, malaise, nodous erythema, venous thrombosis and there was pseudoedema of papila.

Keywords

Behçet disease, neuro-Behçet, nervous system.

Referências

- O'Duffy JD. Behcet's syndrome. *N Engl J Med*, 322:326-8, 1990.
- Osborn AG. Acidentes vasculares. Diagnóstico neuroradiológico, 11: 377-8, 1999. Traduzido por Raimundo Rodrigues Santos. Revinter.
- Sanvito WL. Síndromes neurológicas. São Paulo, Atheneu, 2. ed., 1997, pp. 48-50.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain*, 122(Pt 11):2183-94, 1999.
- Oktem-Tanor O, Baykan-Kurt B, Gurvit IH, Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuropsychological follow-up of 12 patients with neuro-Behçet disease. *J Neurol*, 46:113-9, 1999.
- Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, Aktunc T, Pazarli H, Hamuryudan V, Muftuoglu A. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behçet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*, 76:241-3, 1992.
- International Study Group for Behçet's Syndrome. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 335:1078-80, 1990.
- Calzada-Sierra DJ et al. Neurobehçet. Presentación de tres casos. *Rev Neurol*, 28:1166-9, 1999.
- Kanski JJ. Clinical ophthalmology. Uveitis (6): 3rd ed.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain*, 122(Pt 11):2171-82, 1999.
- Al-Fahad SA, Al-Araji AH. Neuro-Behçet's disease in Iraq: a study of 40 patients. *J Neurol Sci*, 170:105-11, 1999.
- Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, Hamuryudan V. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 20:1015-24, 1999.
- Serdaroglu, P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol*, 245:197-205, 1998.
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*, 1; 322:281-5, 1990.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V. Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*, 11:53-7, 1999.
- Reis RG, Oliveira ASB. Drogas e sistema nervoso periférico – I – Neuropatias tóxicas induzidas por drogas. *Revista Neurociências*, 7:108-14, 1999.
- Aminoff MJ. Connective tissue diseases and the nervous system. *Neurology and general medicine*. Churchill Livingstone, 2^a ed., 23: 465-6, 1995.

Endereço para correspondência:

Leopoldo Antônio Pires
E-mail: leopoldo@artnet.com.br