

**Behçet Syndrome: two cases
between twins from Vitória,
ES, Brazil**

**| Síndrome de Behçet: dois casos entre
irmãs gêmeas de Vitória/ES, Brasil**

ABSTRACT| Introduction:

Behçet's syndrome is an autoinflammatory systemic vasculitis of undetermined origin, predominant in Turkey with low frequency in Western countries. Clinical manifestations involve mainly mucosa and skin, cardiovascular, nervous and gastrointestinal systems and eyes and joints. Case Report: Two 19 years-old twins were followed up by the Infectology Service of 'Cassiano Antonio Moraes' University Hospital with a diagnosis of recurrent herpes for over 8 years; Patients were then referred to the Gynecology Service for evaluation. The hypothesis of Behçet's Syndrome was raised and the diagnosis was confirmed considering the clinical symptoms and positive Pathergy test. Treatment with systemic corticosteroids was initiated, with significant significant symptoms.

Conclusion: *The fact that Behçet's Syndrome is rare outside Asia may raise difficulties in considering it as a differential diagnosis of other diseases. The diversity of clinical manifestations is also another factor that can delay the diagnosis.*

Keywords| *Behçet Syndrome; Ulcer; Twins.*

RESUMO| Introdução: A síndrome de Behçet é uma vasculite sistêmica auto inflamatória que ocorre predominantemente na Turquia, sendo mais rara nos países ocidentais. As manifestações clínicas envolvem principalmente as mucosas e pele e os sistemas cardiovascular, nervoso e gastrointestinal, além dos olhos e articulações.

Relato de caso: Duas gêmeas de 19 anos de idade foram acompanhadas pelo Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes com diagnóstico de herpes de repetição durante 8 anos, sendo encaminhadas para o Serviço de Ginecologia para avaliação. Aventada, então, hipótese de Síndrome de Behçet, com diagnóstico dado pelos sintomas clínicos e reação de Patergia. Iniciado tratamento com corticoide sistêmico, com melhora significativa da sintomatologia.

Conclusão: O fato de a Síndrome de Behçet ser rara fora da Ásia pode dificultar o diagnóstico diferencial de outras doenças em nosso meio. A diversidade de manifestações clínicas também é outro fator que pode atrasar o diagnóstico.

Palavras-chave| Síndrome de Behçet; Úlcera; Gêmeas.

¹ Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

² Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, Brasil.

³ Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Vitória/ES, Brasil.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Behçet é uma doença multisistêmica rara que se apresenta principalmente com lesões mucosas e cutâneas, como úlceras genitais e orais recorrentes, lesões papulopustulares e lesões similares ao eritema nodoso¹. Outras manifestações menos comuns podem acontecer, com comprometimento ocular, neurológico, gastrointestinal, reumatológico e vascular^{1,2,4,6}. Os achados laboratoriais podem revelar aumento dos indicadores inespecíficos de inflamação, como leucocitose e níveis elevados de proteína-C reativa e velocidade de hemossedimentação^{2,3}.

A doença ocorre predominantemente em países localizados na “Rota da Seda”, que conecta a Ásia com a Europa Central e Meridional, com maior incidência localizada na Turquia³. É rara nos países ocidentais, o que pode atrasar o diagnóstico devido à baixa incidência somada à manifestação clínica diversa e a ausência de sinais clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos específicos^{1,6}. Visto isso, Davatchi et al.⁵, em um estudo colaborativo com 27 países, elaborou critérios diagnósticos internacionais para auxiliar na identificação da doença (Tabela 1).

Tabela 1 – Critérios diagnósticos Internacionais da Síndrome de Behçet: pontuação ≥ 4 indica a doença

Sinais/sintomas	Pontos
Úlceras orais recorrentes	2
Úlceras genitais recorrentes	2
Lesões oculares	2
Lesões cutâneas	1
Manifestações neurológicas	1
Manifestações vasculares	1
Teste de Patergia positivo*	1*

*O teste de Patergia é opcional e o sistema de critérios diagnósticos inicial não incluía esse teste. Entretanto, onde o teste é realizado, um ponto pode ser atribuído a um resultado positivo. Fonte: Davatchi et al.⁵

A etiologia e patogênese ainda são desconhecidas, porém a doença parece constituir um distúrbio autoimune^{1,2}. A perivasculite sistêmica com infiltração precoce de leucócitos e edema endotelial é a principal lesão patológica³. Além dos neutrófilos ativados, há uma maior infiltração por células Th1, Th17, T CD8+ citotóxicos e T $\gamma\delta$, sugerindo uma ligação entre as respostas autoimune inata e adaptativa autorreativa². A associação com o gene HLA-B51 já foi

bem relatada e uma maior incidência familiar também contribui com a hipótese de que fatores genéticos estejam relacionados com o desenvolvimento da doença.^{3,4} Ela afeta ambos os sexos igualmente, porém os homens tendem a desenvolver a forma mais grave e possuem uma maior taxa de mortalidade^{2,6}. A gravidade da síndrome em geral diminui com o tempo e, com exceção dos pacientes com doença neurológica e de grandes vasos, a expectativa de vida parece ser normal, sendo a cegueira a única complicação mais grave².

Não há uma terapia específica para a doença de Behçet.^{2,4} As evidências no tratamento para lesões mucocutâneas, artrites e uveítes em geral provêm de estudos clínicos randomizados controlados. Já o tratamento do envolvimento vascular, neurológico e gastrointestinal, por outro lado, é baseado praticamente em estudos não controlados e às vezes limitados a relato de casos.⁷ As ulcerações orais e genitais em geral respondem bem aos glicocorticoides tópicos. Nos casos mais graves, a talidomida (100-300mg/dia) é efetiva². KARADAG et.al (2020) também demonstraram um efeito benéfico da colchicina associada à Penicilina Benzatina no tratamento de lesões refratárias e manifestações mucocutâneas e artrite. A uveíte requer terapia sistêmica podendo ser utilizado prednisona (1mg/kg/dia)², azatioprina (2mg/kg/dia) e ciclosporina (5mg/kg)^{2,7}.

Para a pan-uveíte refratária e Síndrome de Behçet neurológica, recomenda-se o uso de antifator de necrose tumoral⁷. Doses de ciclofosfamida em pulso são úteis no início da doença para os aneurismas arteriais pulmonares ou periféricos, porém, devido aos seus efeitos adversos importantes, deve ser substituída por outros imunossuppressores ou agentes biológicos assim que a resposta clínica é atingida².

Esta doença apresenta uma importante heterogeneidade em relação às características demográficas, manifestações, gravidade, curso da doença, resposta ao tratamento e prognóstico. Isso acaba por dificultar a interpretação e comparação de estudos, a padronização e o desenvolvimento de estratégias de manejo e tratamento¹.

Este artigo visa relatar dois casos da Síndrome de Behçet em duas irmãs gêmeas, levando ao questionamento quanto à possibilidade de haver hereditariedade na doença. É feita também uma discussão em relação aos diagnósticos diferenciais.

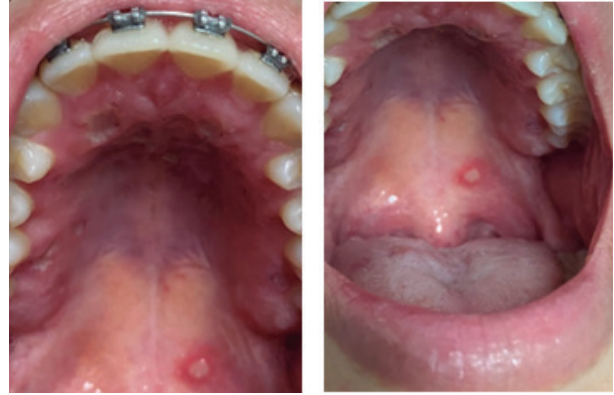
RELATO DO CASO|

Duas pacientes gêmeas univitelinas de 19 anos, sem gestações prévias, solteiras e em uso de anticoncepcional oral, foram encaminhadas ao Serviço de Infectologia do Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM) em 2019, devido à história de úlceras genitais de repetição.

A gêmea A com aparecimento das primeiras lesões ulceradas genitais aos 12 anos e início do tratamento aos 15 anos com aciclovir e melhora temporária das lesões, com recidiva frequente. Aos 16 anos apresentava recidiva ao menos uma vez por mês. Encaminhada ao ambulatório de infectologia, já com 19 anos, sendo optado por manter aciclovir diário e reavaliação em 3 meses, no qual se observou persistência das lesões ulcerosas genitais em região interna de pequenos lábios. Alterado então esquema para valaciclovir, elencada hipótese de síndrome de Behçet e encaminhamento ao ambulatório de ginecologia. Em consulta com a equipe de ginecologia, foram realizados testes rápidos para HIV, sífilis, hepatite B e hepatite C (não reagentes), e constatadas, ao exame físico, além das ulcerações genitais (Figura 1), úlceras em palato e gengiva (Figura 2). Paciente referiu então a

presença desses quadros de úlceras aftosas orais também recorrentes de longa data.

Figura 2 – Úlceras orais, gêmea A



Fonte: Os autores.

Realizada biópsia de lesão genital, sendo observado reação de Patergia no local da biópsia um dia depois, com piora significativa 2 dias depois (Figura 3).

Figura 1 – Úlcera genital, Gêmea A



Fonte: Os autores.

Figura 3 – Reação de Patergia após biópsia



Fonte: Os autores.

Optado por iniciar, então, tratamento com prednisona 50mg/dia via oral. Foi solicitado novo Teste de Patergia, porém o mesmo demorou 10 dias para ser realizado e como o tratamento com corticosteroide já havia sido iniciado, o teste veio negativo. A biópsia apresentou resultado histopatológico sugerindo processo vasculítico compatível com doença de Behçet. Não foram observados efeitos citopáticos virais de herpes ou HPV. A paciente apresentou melhora significativa das lesões, com remanescentes cicatríciais em região genital após corticoterapia sistêmica.

A gêmea B apresentava lesões semelhantes às da irmã iniciadas aos 14 anos, com lesões de repetição a partir dos 15 anos, em uso de aciclovir sem resposta. Aos 19 anos, ao iniciar acompanhamento no Serviço de Ginecologia, foi observado lesão ulcerada em fúrcula e afta oral (Figuras 4 e 5), além de acne grau III em face.

Figura 4 e 5 – Úlcera genital e oral, Gêmea B



Fonte: Os autores.

Os testes rápidos também apresentaram resultados negativos. Assim, conduzida como provável diagnóstico de síndrome de Behçet, optou-se por também iniciar corticoterapia sistêmica, com boa resposta e remissão das lesões, o que possibilitou redução gradual da corticoterapia sistêmica e início de corticoide tópico.

DISCUSSÃO

A doença de Behçet ocorre principalmente no Oriente, com maior incidência na Turquia³, sendo rara nos países ocidentais. Isto, associado a uma manifestação

clínica diversa e ausência de sinais clínicos, laboratoriais, radiológicos e histológicos patognomônicos, acaba por dificultar a identificação da doença^{1,6}. Com a elaboração dos critérios diagnósticos internacionais, o seu reconhecimento foi facilitado⁵. Nas pacientes incluídas neste relato, considerando esses critérios, encontramos dois dos principais sinais da doença (úlceras orais e genitais recorrentes), além da Reação de Patergia, totalizando 5 pontos e indicando a presença da doença.

As úlceras orais recorrentes são, em geral, a primeira manifestação da doença⁴. São úlceras dolorosas, rasas ou profundas, com base necrótica central amarelada, localizadas em qualquer região da cavidade oral. Elas persistem por 1-2 semanas e regridem sem deixar cicatrizes². As úlceras genitais são menos comuns, porém mais específicas^{4,5}. São dolorosas, não afetam a glândula e nem a uretra e deixam cicatrizes escrotales ou vulvares². Ambas as formas de lesão foram visualizadas nas pacientes. A pele é comprometida em 80% dos casos, sendo observado foliculites, erupções acneicas, eritema nodoso, vasculite, síndrome de Sweet e pioderma gangrenoso^{2,4}. O fenômeno de Patergia, que é a reatividade inflamatória cutânea inespecífica a arranhões/traumas ou à injeção intradérmica de solução salina, é uma manifestação específica² e estima-se ser positivo em 70% dos casos⁴. Ele também foi observado na gêmea A após a realização da biópsia da lesão genital. As outras formas de manifestação clínica descritas na literatura não foram encontradas em nossas pacientes até o presente momento.

Não há uma terapia específica para a doença de Behçet,⁴ porém como as evidências no tratamento para lesões mucocutâneas demonstram boa resposta aos glicocorticoides,^{2,7} as pacientes foram tratadas com prednisona 50mg/dia via oral, atingindo uma excelente resposta no tratamento.

Uma maior incidência familiar contribui com a hipótese de que fatores genéticos estejam relacionados com o desenvolvimento da doença⁴. Embora estudos com gêmeos sejam importantes para desvendar as interações entre os fatores ambientais e genéticos, alguns poucos casos foram relatados. De acordo com as bases de dados, este é o 6º caso descrito de gêmeos concordantes para doença de Behçet. O diagnóstico preciso da doença é importante para o seu tratamento efetivo, sendo que a dificuldade na sua identificação pode acarretar atrasos no tratamento e afetar a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Hatemi G et al. One year in review 2020: Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;38:S3-S10.
2. Moutsopoulos HM. Síndrome de Behçet. In: Jameson JL et al. *Medicina Interna de Harrison*. 20. ed. Porto Alegre: AMGH; 2020 :9193-9196.
3. Nowowiejska J et al. Behçet's Disease in a Polish Patient: A Case Report. *Dermatologic Therapy*. 2021;11: 1435-1441.
4. Kobayashi T et al. Monozygotic twins concordant for intestinal Behçet's disease: Case report. *Journal of Gastroenterology*. 2005;40:421-425.
5. Davatchi F et al. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):338-347.
6. Hatemi G et al. Behçet's syndrome: a critical digest of the 2014-2015 literature. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2015;33:S14-S19.
7. Karadag O, Bolek EC. Management of Behçet's syndrome. *Rheumatology*. 2020;59:108-117.

Correspondência para/Reprint request to:

Raquel de Sousa Filgueiras Garcia

Rua Constante Sodré, 1053, apto. 1301A,

Praia do Canto, Vitória, ES, Brasil

CEP: 29055-420

E-mail: sf.raquel@hotmail.com

Recebido em: 23/04/2021

Aceito em: 12/07/2021