



INTERFERÃO ALFA
NA DOENÇA DE BEHÇET.
UM CASO CLÍNICO

Sílvia Rodrigues
Maria José Santos
José Canas da Silva

Hospital de São Bernardo
Hospital Garcia de Horta

RESUMO

A doença de Behçet é uma vasculite, multi-sistémica, caracterizada por ulceração oral e genital recorrente e uveíte. A sua etiologia é ainda desconhecida, sendo o diagnóstico efectuado através de vários critérios clínicos. O tratamento baseia-se na supressão da inflamação com vários medicamentos anti-inflamatórios ou imunossuppressores.

Os autores apresentam um caso clínico de uma jovem de 29 anos com doença muco-cutânea grave e refractária a múltipla terapêutica, surgindo o interferão alfa como hipótese de recurso terapêutico.

Palavras-chave: Interferão- α ; Doença de Behçet; Tratamento.

ABSTRACT

Behçet's disease is an inflammatory, multisystemic disorder, characterized by recurrent oral and genital ulceration, and uveitis. Its aetiology is still unknown and the diagnosis is based on fulfillment of several clinical criteria. Treatment is based on the use of a variety of anti-inflammatory or immunosuppressive medications.

The authors present a clinical case of a 29 year-old female patient with serious and recurrent mucocutaneous illness, non-responsive to multiple therapies. The use of alpha-interferon was associated with considerable improvement.

Key-words: Alpha-interferon; Behçet's Disease; Treatment.

INTERFERÃO ALFA NA DOENÇA DE BEHÇET, UM CASO CLÍNICO

Silvia Rodrigues,* Maria José Santos,**
José Canas da Silva ***

Introdução

A doença de Behçet foi inicialmente descrita por Hulusi Behçet, dermatologista Turco, em 1937, como um complexo trissintomático caracterizado por ulceração oral recorrente, genital e uveíte.

É uma doença inflamatória crónica, multisistémica, de etiologia desconhecida.

Os indivíduos jovens e do sexo masculino são os mais gravemente afectados^{1,2,3}.

O envolvimento venoso é frequente (25% dos doentes) e pode não ser grave como acontece na tromboflebite superficial. Mesmo na tromboflebite profunda o tromboembolismo pulmonar é raro (devido à aderência do trombo à parede), ao contrário da flebotrombose que ocorre na população geral. O envolvimento gastrointestinal é frequente no Japão. O envolvimento do sistema nervoso central é menos frequente, mas de maior gravidade¹.

Os factores que iniciam e sustentam a inflamação, não foram ainda identificados, contudo admitem-se como causas prováveis a reactividade cruzada entre agentes infecciosos e a mucosa oral, infecções estreptocócicas ou virais que afectam a resposta imunológica, o «stress», as proteínas do choque térmico⁵. O papel da autoimunidade parece não ser fundamental, sendo vários os argumentos a favor da natureza não autoimune da doença²⁰.

Apesar de estar descrita em todo o mundo a doença de Behçet é mais prevalente no Japão, Médio Oriente e bacia Mediterrânea. Nestas áreas a doença apresenta um curso mais grave, é a principal causa de cegueira devido a uveíte e está

associada ao antigénio HLA B5^{1,2,3}.

O diagnóstico é exclusivamente clínico e atendendo à heterogeneidade do envolvimento de órgãos e sistemas, foram propostos em 1990 pelo «*International Study Group for Behçet's Disease*» os seguintes critérios de diagnóstico 6 (Quadro I).

O tratamento da doença reside essencialmente no controlo da inflamação e trombose. Múltiplos fármacos anti-inflamatórios e imunossuppressores têm sido utilizados, com algum benefício⁴.

Quadro I: Critérios de diagnóstico do «*International Study Group for Behçet's disease*»

Ulceração oral recorrente	Aftose ou ulceração herpetiforme observada pelo médico ou doente, que recorreu pelo menos 3 vezes num período de 12 meses.
---------------------------	--

Mais 2 de:

Ulceração genital recorrente	Ulceração aftosa ou cicatriz, observada pelo médico ou doente.
------------------------------	--

Lesões oculares	Uveíte anterior, uveíte posterior, ou células no vítreo no exame com lampa de fenda; ou vasculite retiniana observada pelo oftalmologista.
-----------------	--

Lesões cutâneas	Eritema nodoso observado pelo médico ou doente, pseudofoliculite ou lesões papulo-pustulares ou nódulos acneiformes observados pelo médico no doente pós-adolescente, na ausência de corticoterapia.
-----------------	--

Teste patergia positivo	Leitura pelo médico às 24-48h.
-------------------------	--------------------------------

* Interna do Internato Complementar de Medicina Interna; Hospital de São Bernardo

** Assistente Hospitalar de Reumatologia; Hospital Garcia de Orta

*** Director do serviço de Reumatologia; Hospital Garcia de Orta

Os autores apresentam o caso clínico de uma doente com 29 anos de idade, com doença de Behçet com 5 anos de evolução de difícil controlo terapêutico.

Caso clínico

Identificação

A.L.S., sexo feminino, 29 anos, raça caucasiana, divorciada, desempregada, natural de Angola e residente em Almada.

Motivo de Internamento

Doença de Behçet agudizada

Doença Actual

Doente aparentemente saudável até Maio de 1996, quando na sequência de lesões cutâneas vesico-pustulares, aftose oral recorrente, úlceras genitais e odinofagia, acompanhada de perda de peso quantificada em 15 kg é admitida noutra hospital onde foi feito o diagnóstico de Doença de Behçet. Iniciou terapêutica com corticosteróides tópicos e colchicina, com melhoria clínica, que suspendeu semanas depois por confirmação de gravidez evolutiva.

Desde então teve vários internamentos nesse hospital por recorrência de lesões muco-cutâneas (ulceração oral e genital, pseudofoliculite e eritema nodoso) e episódio de uveíte, em 1998.

Dos exames complementares realizados na altura salienta-se a positividade para o HLA B51.

Em Setembro de 2000 foi internada no serviço de Reumatologia do Hospital Garcia de Orta, por reaparecimento das lesões muco-cutâneas, sendo posteriormente seguida em consulta neste hospital. Durante este período efectuou múltiplos esquemas terapêuticos com corticosteróides sistémicos, colchicina, sucralfato, talidomida e ciclosporina, com pouca aderência e fraca resposta terapêutica.

Em Janeiro de 2001 sob terapêutica com colchicina e talidomida recorreu à consulta por aparecimento de lesões de pseudo-foliculite e pustulares da face, tronco e membros, sendo proposto internamento que a doente recusou. Foi admitida pelo serviço

de urgência dois meses depois por agravamento das lesões, com ulcerações extensas dos membros inferiores, odinofagia e artrite das tibia-társicas.

Dos **antecedentes pessoais** salientam-se amigdalites de repetição durante a infância, tendo sido amigdalectomizada aos 5 anos de idade.

Os **antecedentes familiares** são irrelevantes.

A doente no exame clínico estava ansiosa, normotensa, apirética e eupneica. Apresentava hiperémia conjuntival ligeira, mais acentuada à esquerda. A auscultação cardio-pulmonar e a observação do abdómen eram normais. Identificavam-se várias úlceras da língua, mucosa jugal e orofaringe (Figuras 1 e 2); extensas ulcerações do terço inferior e face posterior das pernas, doloro-



Figura 1. Lesão pustular da face.



Figura 2. Lesão aftosa do bordo lateral esquerdo da língua e múltiplas ulcerações da face em fase de cicatrização.

sas, não pruriginosas, de fundo exsudativo, não purulento; lesões pustulares do tronco, membros superiores e face, pruriginosas; e artrite das tíbio-társicas.

O exame neurológico sumário e oftalmológico eram normais.

A investigação laboratorial inicial revelou leucocitose com neutrofilia (GB: 16.000/mm³, 75% N) e PCR de 11,5 estando os restantes parâmetros laboratoriais dentro da normalidade.

Atendendo à gravidade clínica instituiu-se de início terapêutica antibiótica com ciprofloxacina e, posteriormente, interferão alfa (3 milhões de unidades 3 vezes por semana), penicilina benzatínica (1,2 milhões de unidades em cada 3 semanas) e AINE, mantendo terapêutica com colchicina e sucralfato.

Durante o internamento assistiu-se à regressão das lesões muco-cutâneas, verificando-se, contudo, o aparecimento, ao 9º dia, de cefaleias frontais intensas não pulsáteis, artralguas das pequenas articulações das mãos, com artrite da IF do 1º dedo da mão direita e mialgias, que foram atribuídas à terapêutica com interferão. A doente teve alta clínica ao 21º dia de internamento melhorada e mantendo a terapêutica anteriormente descrita (Figura 3).

Recorre uma semana depois ao serviço de Reumatologia por aparecimento de novas lesões pustulares nos membros, persistência das cefaleias e síndrome depressivo. Durante o internamento revelou ideação suicida, pelo que foi instituída terapêutica com antipsicóticos e iniciou programa de apoio por psicólogo. Efectuou RMN CE que excluiu lesões compatíveis com neurobehçet. Neste contexto decidiu-se aumentar a dose do interferão para 6 milhões de unidades 3x/semana, objectivando-se melhoria clínica alguns dias depois. A doente teve alta ao fim de 2 semanas em regime de hospital de dia. Ao fim de 3 meses de terapêutica reduziu-se a dose para 3 milhões de unidades.

Actualmente, a doente encontra-se bastante melhorada das lesões muco-cutâneas, embora persistam algumas aftas orais e discreta odinofagia.

Mantém-se sob terapêutica com interferão alfa, na dose atrás mencionada, colchicina, sucralfato e corticosteróide tópico

(Figura 4).

O síndrome depressivo, as dores articulares e, laboratorialmente, o aparecimento posterior de ANA positivo no título de 1/640, foram atribuídos a eventuais efeitos secundários do tratamento com interferão.

Discussão

A história natural da doença de Behçet é a de exacerbações e remissões, embora a sua evolução geralmente tenda para a regressão das manifestações clínicas. Não existe um tratamento definitivo, pelo que o principal fundamento para a uti-



Figura 3. Várias ulcerações dos membros inferiores em fase de regressão.



Figura 4. Face sem lesões cutâneas ao fim de 3 meses com interferão alfa.

lização de agentes imunossupressores reside no controlo e prevenção das complicações mais graves da doença, nomeadamente a cegueira por uveíte, as trombozes dos grandes vasos e a meningoencefalite⁴. Não foram ainda estabelecidos «*guidelines*» de tratamento da doença, razão pela qual a actuação terapêutica é controversa.

A doença muco-cutânea, caracterizada por aftose oral e/ou genital ligeira, pode, numa primeira abordagem, ser tratada com corticóides tópicos ou intralesionais, soluções orais de tetraciclina, lidocaina e gluconato de clorhexidine tópicos^{2,4}.

A colchicina oral na dose de 0,5 ou 1,5 mg por dia tem sido considerada benéfica para quase todas as manifestações do síndrome de Behçet. A sua utilização baseia-se na inibição potente da quimiotaxia dos leucócitos polimorfonucleares, a qual se encontra extremamente aumentada neste síndrome. A dapsona na dose de 100 a 200 mg/dia, isolada ou juntamente com colchicina, também se tem mostrado eficaz⁴.

Devido aos seus efeitos anti-oxidantes, o sucralfato parece ter um papel preponderante não só na cicatrização da mucosa lesada, mas também na protecção das superfícies mucosas.

Um estudo randomizado e duplamente cego mostrou que a terapêutica com sucralfato diminuiu significativamente a frequência, tempo de cicatrização e dor na úlcera oral e genital, acção esta que persistiu durante o período pós tratamento. Devido ao seu efeito protector contra o desenvolvimento de úlcera e ao seu baixo custo pode ser administrado como profilático⁸.

Nos doentes refractários a outras terapêuticas imunossupressoras, a talidomida (200 mg/dia) surge como uma provável alternativa eficaz. O seu mecanismo de acção reside na modulação da citotoxicidade mediada pelos neutrófilos e complexos imunes circulantes, na redução da actividade inflamatória do TNF-alfa e na inibição da angiogénese^{9,10,11}.

Hamuryudan e outros demonstraram a eficácia da talidomida na ulceração oral e genital e na lesão folicular resistentes a outras terapêuticas. Neste estudo assistiu-se à remissão completa das lesões em 81% dos doentes após um mês de tratamento, embora 80% dos doentes necessitassem de terapêutica de manutenção numa dose inferior para prevenir a recorrência das lesões. A neuropatia periférica sintomática foi o principal efeito secundário observado no estudo, ocorren-

do em 14% dos doentes¹². Salientamos, no entanto, que o principal efeito acessório deste fármaco é a teratogenicidade.

O uso de talidomida no tratamento da vasculite pustular revelou-se também eficaz num outro estudo envolvendo 4 doentes¹¹.

Outros agentes imunossupressores têm sido utilizados na doença muco-cutânea grave e incluem o metotrexato oral (7,5-20mg/semana), a prednisolona em baixa dose, a ciclofosfamida na dosagem de 2-2,5 mg/kg/dia p.o ou 500-1500 mg/semana-mês em bolus i.v e a ciclosporina em doses elevadas (10 mg/Kg/dia)⁴.

Vários ensaios clínicos têm evidenciado algum sucesso da terapêutica com interferão alfa 2 na doença muco-cutânea grave e recorrente. A sua utilização reside nas propriedades anti-virais, anti-tumorais, anti-proliferativas e imunomoduladoras deste fármaco.

A dosagem utilizada nos vários estudos tem sido a de 3 a 12 milhões de unidades 3 vezes por semana^{13,14,15,16}.

Numa revisão com 144 doentes que receberam interferão alfa em vários regimes verificou-se uma resposta parcial ou completa dentro de 1 a 4 meses de tratamento em 74% dos doentes com lesões muco-cutâneas, ainda que a reactivação da doença após descontinuação do tratamento também esteja descrita⁴.

São múltiplos os efeitos adversos associados ao interferão alfa; apenas salientamos alguns: síndrome gripal, frequentemente acompanhado de mialgia e artralgia, *rash* e alopecia, depressão, cefaleias, tonturas, dor ocular, visão turva, queixas respiratórias, leucopénia, anemia, trombocitopénia, proteinúria, aumento das transaminases, formação de anticorpos neutralizadores do interferão e de factores de autoimunidade associados ao interferão alfa (por exemplo, antinucleares, anti-tiroideus e factor reumatóide).

Outras terapêuticas que têm apresentado resultados favoráveis são a penicilina benzatínica (1,2 milhões de unidades em cada 3 semanas, I.M.), que parece reduzir as crises de agudização da doença e a pentoxifilina (600 mg/d nas primeiras 2 semanas e, posteriormente, 300mg/d), que parece ser eficaz no tratamento da ulceração urogenital ligeira^{4,17}.

Foi publicado recentemente um caso clínico revelando a eficácia do infliximab, um anticorpo monoclonal dirigido contra o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), na resolução das lesões mu-

co-cutâneas da doença de Behçet. A dose utilizada foi a de 10 mg/kg em duas tomas com um intervalo de um mês¹⁹. Este poderá revelar-se um fármaco promissor no tratamento destes doentes.

A apresentação deste caso clínico documenta, por um lado, a gravidade de lesões muco-cutâneas refractárias a várias terapêuticas com agravamento no decurso da doença, contrariamente ao que está descrito, sem contudo existir outro envolvimento sistémico. Por outro, demonstra a ausência de resposta a vários fármacos imunossuppressores, surgindo o interferão alfa como possível terapêutica de recurso no seu tratamento. Atendendo aos bons resultados recentemente apresentados¹⁹, não devemos esquecer o TNF- α como eventual terapêutica de última linha.

Referências bibliográficas

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-1291.
2. Ghate, J. Jorizzo, L. Behçet's Disease. In Kelley' Textbook of Rheumatology.2001; 6th ed, vol 2.
3. Yazici, H; Yurdakul,; Behçet syndrome. *Klippel Reumatology*. 1998; 2nd ed. Vol. 3 . Sect 7. 26: 1-5.
4. West, S.; Ball, G. Behçet's disease. Treatment of the rheumatic diseases. Companion to Kelley's textbook of Reumatology, 2nd ed. 2001. 490-491.
5. Hasan, A. Fortune, F; Wilson, A. et al. Role of gd T cells in pathogenesis and diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1996; 347: 789-794.
6. International Study Group for Behçet disease. Criteria for diagnosis of Behçet disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080.
7. Ferraz, M.; Walter, S.D.; Heymann, R.; Atra, E. Sensitivity and specificity of different diagnostic criteria for Behçet disease according to the latent class approach. *British J Rheum*.1995;34:932-935.
8. Erkan Aipsoy, MD; Hanife Er, MD; Cicek Durusoy, MD; Ertan Yilmaz, MD. The Use of Sucralfate Suspension in the Treatment of Oral and Genital Ulceration of Behçet Disease. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 529-532.
9. Gardner-Medwin, JM, 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.
10. Calabrese L; Fleischer B. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med*. 2000 Apr; 108:6, 487-495 (Abstract).
11. Jorizzo JL; Schmalstieg FC; Solomon AR Jr; Cavallo T et al. Thalidomide effects in Behçet's syndrome and pustular vasculitis. *Arch Intern Med*, 1986 May, 146:5, 878-881.
12. Hamuryudan, V; Mat, C; Saip, S. et al. Thalidomide in the Treatment of the Mucocutaneous Lesions of the Behçet Syndrome. *Ann Int Med*, 15 March 1998. 128:443-450.
13. Alpsoy, E, Yilmaz, E, Basaran, E. Interferon therapy for Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:617. (Abstract).
14. O' Duffy, JD, Calamia, K; Cohen, S et al. Interferon alfa treatment of Behçet disease . *J Rheumatol*.1998;25: 1938.
15. Azizlerli G; Sarica R; Kose A; Ovul C; Kavala M; Kaya-bali M; Erkan F; Kural Z . Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology*, 1996, 192:3, 239-241 (Abstract).
16. Hamuryudan, V, Moral, F, Yurdakul, S, et al. Systemic interferon alpha-2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:1098.
17. Demiroglu H; Ozcebe Ol; Barista I; Dundar S; Eldem B. Interferon alfa-2b, colchicine, and benzathine penicillin versus colchicine and benzathine penicillin in Behçet's disease: a randomised trial. *Lancet*, 2000 Feb, 355:9204, 605-609 .
18. Yazici H; Fresko I; Hamuryudan V; Mat C; Melikoglu M; Ozyazgan Y; Tuzun Y; Yurdakul S. Behçet's syndrome. The Cerrahpasa experience. Members of the Behçet's Syndrome Research Centre. *Adv Exp Med Biol*, 1999, 455; 135-140.
19. Goossens, PH; Verburg, RJ; Breedveld. Remission of Behçet's syndrome with tumor necrosis factor a blocking therapy. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:637.
20. Yazaci, Hasan. The place of Behçet's Syndrome among the Autoimmune Diseases. *Intern. Ver. Immunol*.1997. Vol 14,pp1-10.