



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DIANA FILIPA SANTOS MURTEIRA

Doença de Behçet - Diagnóstico diferencial

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ORIENTADORA: PROF^a DOUTORA LÈLITA SANTOS

CO-ORIENTADOR: DR. JORGE CRESPO

NOVEMBRO/2016

Doença de Behçet - Diagnóstico diferencial

Diana Filipa Santos Murteira¹

¹ Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da FMUC – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Correspondência: dianamurteira@ua.pt

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significado
AG	Aftose genital
AOR	Aftose oral recidivante
CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
DAIS	Doenças Autoimunes Sistémicas
DB	Doença de Behçet
DERM	Manifestações dermatológicas
DP	Desvio padrão
GI	Manifestações gastrointestinais
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
ICBD	<i>International Criteria for Beçhet's Disease</i>
ISG	<i>International Study Group Criteria</i>
LES	Lúpus Eritematoso Sistémico
M	Média
Máx.	Máximo
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
min.	Mínimo
N	Número da amostra
OFTAL	Manifestações oftalmológicas
SNC	Manifestações sistema nervoso central
REUMA	Manifestações reumatológicas
VASC	Manifestações vasculares

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Distribuição Global da DB	9
---	---

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência das doenças auto imunes da consulta DAIS por aftose oral	12
Tabela 2 – Frequência de doentes com DB por género.....	13
Tabela 3 - Distribuição da idade na DB	13
Tabela 4 – Distribuição da idade de diagnóstico na doença de Behçet.....	13
Tabela 5 - Frequência da Tipagem HLA B51 na doença de Behçet	13
Tabela 6 – Frequência das diferentes manifestações clínicas na DB.....	14
Tabela 7 – Diferenças de apresentação clínica segundo o género na amostra.....	15

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Manifestações clínicas em pacientes diagnosticados com DB	14
---	----

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	8
MATERIAL E MÉTODOS	11
RESULTADOS	12
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÃO.....	21
AGRADECIMENTOS.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23

RESUMO E PALAVRAS-CHAVE

Resumo

A Doença de Behçet (DB) é uma doença auto-inflamatória sistêmica, apresentando-se com diferentes manifestações clínicas que definem uma síndrome com critérios próprios. As úlceras orais são o sintoma mais constante desta síndrome.

O principal propósito deste trabalho consistiu em descrever, numa coorte de doentes referenciados para a consulta de Doenças Autoimunes Sistêmicas, qual o espectro clínico nos doentes diagnosticados com DB.

Estudo descritivo e retrospectivo de doentes seguidos na consulta por aftose oral. Estabeleceram-se dois grupos - no primeiro incluíram-se os doentes com diagnóstico de DB e, no segundo, doentes enviados à consulta com aftose oral nos quais foi excluído o diagnóstico de DB e diagnosticada outra patologia auto imune.

Foram encontrados 88 pacientes, dos quais 68 foram diagnosticados com DB - grupo 1 e os restantes 20 apresentavam outras patologias auto imunes - grupo 2. No grupo 1 verificou-se uma idade média de diagnóstico de $28 \pm 9,6$ anos. A frequência mulher/homem apresentou-se de 2:1. Destacaram-se as seguintes manifestações clínicas: aftose oral recidivante em 100%, aftose genital em 82,4%, manifestações dermatológicas em 76,5% e oftalmológicas em 60,3%, tendo as restantes manifestações percentagens inferiores a 20%. Já a aftose oral no grupo 2 foi de 20%.

As características clínicas obtidas aproximaram-se das séries descritas na literatura e apresentaram concordância com os critérios ICBD.

Palavras-chave

Doença de Behçet; Síndrome de Behçet; Aftose oral; Diagnóstico diferencial

Abstract

Behçet's Disease (DB) is a systematic autoinflammatory disease, presenting itself with different clinical manifestations that define a syndrome with its own criteria. Oral aphthosis are the most common symptom of this syndrome.

The main purpose of this study was to describe, from a cohort of patients referred for medical consultation in systemic autoimmune diseases, the clinical spectrum on patients diagnosed with DB.

Descriptive and retrospective study of patients followed in oral aphthosis consultations. Two groups were established – the first group included patients diagnosed with DB, and the second group included patients sent for consultation regarding oral aphthosis, on which the diagnostic for DB had been excluded and other autoimmune pathology had been diagnosed.

88 patients were found, from which 68 were diagnosed with DB – group 1 while the remaining 20 presented other autoimmune pathologies – group 2. In group 1 the average age at which patients were diagnosed with DB was $28 \pm 9,6$ years old. The frequency woman/man was 2:1. The following clinical manifestations were highlighted: recurrent oral aphthosis in 100% of the patients, genital aphthosis in 82,4%, dermatologic manifestations in 76,5% and ophthalmological in 60,3%, while the remaining manifestations had percentages below 20%. In group 2, on the other hand, oral aphthosis constituted 20% of the clinical manifestations.

The clinical characteristics obtained close to the ones described in literature and demonstrated concordance with ICBD criteria.

Key words

Behçet's disease; Behçet's syndrome; Oral aphthosis; Differential diagnosis

INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (DB) foi descrita pela primeira vez por Hipócrates na Grécia Antiga durante o século V a.c.,¹⁻² embora deva o seu nome ao dermatologista turco Hulusi Behçet que a descreveu em 1937.^{3-4, 20}

A DB é uma doença auto-inflamatória sistémica, apresentando-se com diferentes manifestações clínicas que definem uma síndrome com critérios próprios. Recentemente têm sido sugeridos vários critérios de diagnóstico. Os últimos apresentados surgiram em 2006 tendo sido propostos por um *International Study Group for Behçet's Disease* que definiu um conjunto de critérios de classificação a que deu o nome de *International Criteria for Behçet's Disease* (ICBD). Nele estiveram envolvidos 27 países de todos os continentes, tendo sido analisados os dados encontrados em 2.556 doentes com DB e 1.163 controlos. Os seus primeiros resultados foram apresentados na *12th International Conference on Behçet's Disease* realizada em Lisboa, em 2006, tendo mais tarde sido revistos e publicados, em 2013.⁸ Segundo estes critérios, o diagnóstico é feito com base numa pontuação de manifestações que incluem aftose oral, aftose genital e manifestações oftalmológicas (uveíte anterior, uveíte posterior e vasculite retiniana) 2 pontos, a par de manifestações dermatológicas (pseudofoliculite, eritema nodoso e ulcerações cutâneas), manifestações vasculares e manifestações do sistema nervoso central com valorização de 1 ponto. O teste de Patergia, quando positivo, é valorizado com 1 ponto. O diagnóstico de DB é feito quando presente uma pontuação superior ou igual a 4 pontos.⁷⁻⁸

As úlceras orais são o sintoma mais constante desta síndrome, sendo observadas em mais de 95-100% dos doentes,³ contrastando com uma prevalência de 19% na população em geral.¹ Em 78% dos doentes constitui-se como o primeiro sintoma, podendo preceder outras manifestações por vários anos.⁴

Esta síndrome é rara na sua distribuição global, contudo apresenta como território com maior prevalência a chamada Rota da Seda (Figura 1), localizada do Japão até Portugal.⁸

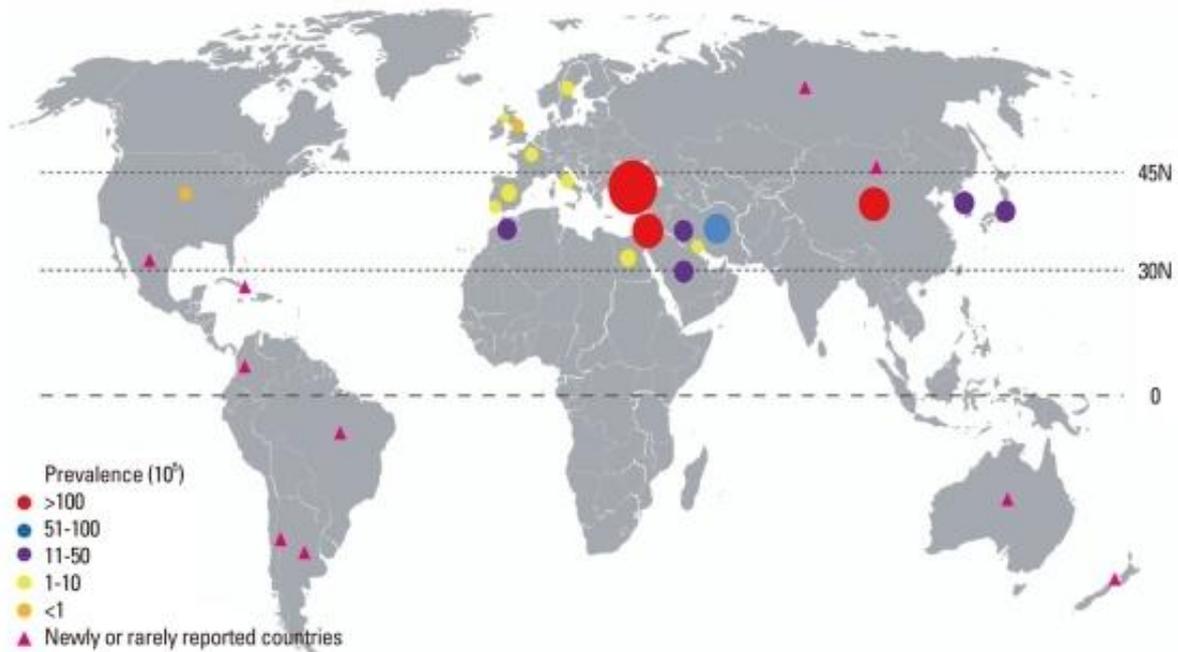


Figura 1- Distribuição Global da DB – o tamanho dos pontos reflete a prevalência – adaptado de Cho, Cho e Bang, 2012

Muitos estudos apontam uma maior prevalência no sexo masculino. Contudo, evidências mais recentes têm vindo a igualar a distribuição nos dois géneros. A DB costuma surgir ente a 3^a e a 4^a década de vida, sendo rara em crianças ou em adultos com mais de 50 anos.²⁴ Quanto à sua etiologia ainda permanece obscura. Têm sido implicados vários agentes infecciosos, fatores imunológicos, causas genéticas.^{5,13} A genética tem um papel importante na DB, nomeadamente o Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) da classe I, localizado no cromossoma 6, em especial o alelo B51, mostrando-se presente em 46,2% dos casos.^{3,9,13,21}

O diagnóstico de DB é puramente clínico, não havendo qualquer exame analítico, imagiológico ou histológico específico. Tem um carácter multi-sistémico, apresentando-se com

quadros clínicos e níveis de gravidade variados.¹³ Adicionando a estes fatores, a sua baixa prevalência em Portugal, alcançamos um baixo reconhecimento desta patologia pela comunidade médica. O atraso no diagnóstico e tratamento têm sido fortemente associados a um aumento da morbidade e mortalidade.^{6,12}

Estudos de revisão sistemática têm vindo a mostrar que não existe padronização nas definições para a maioria dos resultados publicados.¹⁴⁻¹⁵ O médico conhecedor desta patologia, tem a oportunidade de fazer um diagnóstico precoce e correto, identificar as suas consequências, definir o prognóstico nas suas diferentes formas de apresentação e intervir terapêuticamente, logrando, com a modificação do curso natural da doença, uma melhoria da qualidade de vida dos doentes.

O principal propósito deste trabalho foi o de descrever, numa coorte de doentes referenciados para a consulta de Doenças Autoimunes Sistémicas (DAIS) do Serviço de Medicina Interna-A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), qual o espectro clínico nos doentes diagnosticados com DB. A autora realizou este trabalho com o propósito de um maior reconhecimento e divulgação da DB.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo e retrospectivo de doentes seguidos na consulta de DAIS do CHUC (Serviço de Medicina Interna-A). A recolha de dados foi realizada pela análise de processos clínicos e da pesquisa na base de dados daquela consulta, através das palavras Doença de Behçet e aftose oral. A pesquisa compreendeu os doentes seguidos na consulta até Julho de 2016.

Estabeleceram-se dois grupos - no primeiro incluíram-se os doentes com diagnóstico de DB e, no segundo, doentes enviados à consulta com aftose oral nos quais foi excluído o diagnóstico de DB e diagnosticada outra patologia auto imune.

Foram incluídos no grupo 1 os doentes referenciados à consulta de DAIS que possuíssem mais de 18 anos e preenchessem os critérios ICBBD, e no grupo 2 os doentes com mais de 18 anos de idade, com aftose oral mas sem diagnóstico de DB. Os parâmetros considerados para o estudo foram: diagnóstico de doença auto imune, idade, sexo, idade de diagnóstico, genotipagem e manifestações clínicas.

A análise dos dados foi apresentada em forma de estatística descritiva. As variáveis do tipo qualitativo foram estimadas em frequências e proporções. Nas variáveis quantitativas foram calculadas as medidas de tendência central e as respetivas medidas de dispersão. Para o processamento e apresentação dos dados foi utilizado o programa *SPSS Statistics versão 23*.

RESULTADOS

A amostra de doentes seguidos na consulta DAIS do CHUC por aftose oral é constituída por 88 doentes dos quais 68 (77,3%) foram diagnosticados com DB (grupo 1) e os restantes 20 (22,7%) apresentavam outras patologias auto imunes (grupo 2). Destes, salienta-se com maior percentagem de casos 5 pacientes (5,7%) com Artrite Reumatóide e 3 (3,4%) com Lúpus Eritematoso Sistémico (Tabela 1).

		N	%
Diagnóstico	Doença de Behçet	68	77,3%
	Artrite Idiopática Juvenil	1	1,1%
	Artrite Reumatóide	5	5,7%
	Cirrose	1	1,1%
	Conectivite Indiferenciada	1	1,1%
	Doença de Addison	1	1,1%
	Esclerose Sistémica	1	1,1%
	Lúpus Eritematoso Sistémico (LES)	3	3,4%
	Poliangiite microscópica	1	1,1%
	Polimialgia Reumática	1	1,1%
	Síndrome de Sjögren	1	1,1%
	Sarcoidose	1	1,1%
	Síndrome Anti-Fosfolipídico	1	1,1%
	Uveítes de repetição	2	2,3%

Tabela 1 – Frequência das doenças auto imunes da consulta DAIS por aftose oral

Dos 68 pacientes diagnosticados com DB (grupo 1), 47 pertenciam ao sexo feminino e os restantes 21 ao sexo masculino (Tabela 2). Nesta amostra encontrou-se uma proporção de 2 mulheres para cada homem.

	N	%	
Sexo	Feminino	47	69,1%
	Masculino	21	30,9%

Tabela 2 – Frequência de doentes com DB por género

Observou-se que os pacientes com DB têm idades compreendidas entre os 22 e os 77 anos, sendo que nesta amostra têm, em média, 43,9 anos (Tabela 3).

N		Média	Desvio	Mínimo	Máximo
Válidos	Missing	(M)	Padrão (DP)	(min)	(Máx)
67	1	43,9	12,6	22	77

Tabela 3 - Distribuição da idade na DB

Em média, estes doentes apresentaram o primeiro diagnóstico aos 28 anos (Tabela 4). O diagnóstico foi estabelecido entre os 8 e os 61 anos de idade, sendo desconhecida em 14 casos.

N		M	DP	Mín.	Máx.
Válidos	Missing				
54	14	28,1	9,6	8	61

Tabela 4 – Distribuição da idade de diagnóstico na doença de Behçet

Observou-se que apenas existem dados acerca da genotipagem em 44 pacientes com DB, sendo que 16 destes (36,4%) apresentaram o alelo B51 positivo (Tabela 5).

	N	%	
Genotipagem	Ausente	28	63,6%
	Presente	16	36,4%

Tabela 5 - Frequência da genotipagem HLA B51 na DB

Nos doentes do grupo 1, observamos aftose oral recidivante em 100% dos casos, aftose genital em 82,4%, manifestações dermatológicas em 76,5%, oftalmológicas em 60,3% e reumatológicas em 55,9% (Tabela 6). Relativamente às outras manifestações, nomeadamente manifestação do sistema nervoso central, vasculares, gastrointestinais e teste de patergia, as percentagens foram abaixo dos 20% (Gráfico 1).

Manifestação clínica	N	%
Aftose oral recidivante (AOR)	68	100,0%
Aftose genital (AG)	56	82,4%
Manifestações dermatológicas (DERM)	52	76,5%
Manifestações oftalmológicas (OFTAL)	41	60,3%
Manifestações sistema nervoso central (SNC)	6	8,8%
Manifestações vasculares (VASC)	5	7,5%
Manifestações gastrointestinais (GI)	2	2,9%
Manifestações reumatológicas (REUMA)	38	55,9%
Patergia	11	16,4%

Tabela 6 – Frequência das diferentes manifestações clínicas na DB

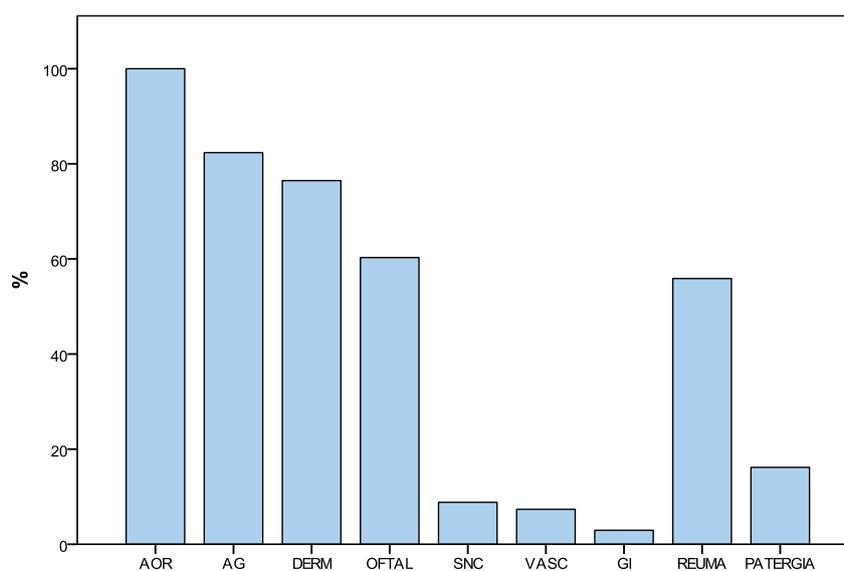


Gráfico 1 – Manifestações clínicas em pacientes diagnosticados com DB

Analisou-se o padrão de manifestações clínicas para cada paciente com DB. Os padrões com maiores frequências foram as associações:

- *aftose oral, aftose genital e manifestações dermatológicas;*
- *aftose oral, aftose genital, manifestações dermatológicas e manifestações oftalmológicas,*

cada um dos quais com 8 casos. Com 6 casos, foram identificados os seguintes padrões:

- *aftose oral, manifestações dermatológicas, manifestações oftalmológicas e manifestações reumatológicas;*
- *aftose oral, aftose genital, manifestações dermatológicas, manifestações oftalmológicas e manifestações reumatológicas.*

Comparou-se a sintomatologia entre os sexos para a amostra de grupo 1. Da análise das suas diferenças, verificou-se que os homens não se distinguem das mulheres, conforme resultados do teste de Fisher (Tabela 7).

Sintoma	Sexo				p
	Feminino		Masculino		
	N	%	N	%	
Aftose oral recidivante	47	69,1%	21	30,9%	0,253
Aftose genital	38	67,9%	18	32,1%	0,133
Manifestações dermatológicas	37	71,2%	15	28,8%	0,486
Manifestações oftalmológicas	26	63,4%	15	36,6%	0,175
Manifestações do SNC	3	50,0%	3	50,0%	0,287
Manifestações vasculares	4	80,0%	1	20,0%	0,248
Manifestações gastrointestinais	2	100,0%	0	,0%	0,272
Manifestações reumatológicas	27	71,1%	11	28,9%	0,368
Teste de Patergia	9	81,8%	2	18,2%	0,374

Tabela 7 – Diferenças de apresentação clínica segundo o género na amostra

Relativamente às manifestações clínicas observadas no grupo 2 verificamos percentagens semelhantes à primeira amostra, excetuando a aftose oral recidivante em apenas 20% dos casos.

DISCUSSÃO

A DB é pouco conhecida na generalidade e manifesta-se por uma variedade de sinais e sintomas, comprometendo órgãos diversos. Segundo o território afetado, pode provocar graves sequelas, especialmente a nível oftalmológico e do SNC, determinando incapacidade importante e conduzindo mesmo à morte. O curso clínico da doença é caracterizado por exacerbações e remissões de duração, frequência e prognósticos imprevisíveis, podendo existir variações de acordo com a hereditariedade, género, ambiente e estado socioeconómico. Importa agora descrever o espectro clínico, atividade e gravidade desta patologia.

Num estudo realizado em Portugal, a prevalência encontrada foi de 2,4/100.000 habitantes.⁴ São resultados próximos dos países europeus da bacia mediterrânica, no entanto este número deverá ser superior. Tendo em conta dados cumulativos mais recentes de outros grupos podemos apontar uma prevalência de 10-300/100.000 habitantes, com uma estimativa do número total nacional de 1000-30.000, sendo cerca de 159-300 seguidos por Medicina Interna.^{4,31} No estudo elaborado para estabelecimento dos novos critérios de DB, Portugal surge como o 2º país com maior número de casos estudados, dentro dos 27 países incluídos no estudo, ultrapassando a Turquia, Egipto e Japão.⁸

Apesar do período em que incluímos a nossa amostra ter sido longo e realizado num centro conhecido para referência deste tipo de doentes, apenas se encontraram 68 casos de DB. Esta amostra não nos permite obter conclusões definitivas em relação à prevalência de DB em Portugal, nem das suas manifestações clínicas, mas permite aproximar-nos da sua generalidade confirmando uma baixa prevalência da doença no nosso meio.

No estudo nacional que nos serviu de referência, a DB é uma doença de início precoce, habitualmente entre a 2ª e 4ª década de vida, com idade média de início $25,8 \pm 11,1$ anos.⁴ A

amostra estudada corrobora esta afirmação, apresentando uma idade média de diagnóstico de $28 \pm 9,6$ anos.

A frequência mulher/homem apresentou-se de 2:1. Esta maior prevalência no género feminino coincide com os dados epidemiológicos reportados da Alemanha, Japão e Brasil. Já nos Estados Unidos da América esta relação é de 5:1, o que contrasta com as frequências do médio Oriente, onde tem sido reportado um predomínio do género masculino com uma relação homem:mulher de 3,8:1 em Israel, 5,3:1 no Egipto e 3,4:1 na Turquia.¹²

As aftas orais são lesões ulcerosas que aparecem na mucosa de revestimento não queratinizada da cavidade bucal, dos lábios, da língua ou da faringe. Quando estas lesões se repetem em número de três ou mais episódios por ano, designam-se como aftose oral recidivante.¹ No que concerne à DB, a AOR é usualmente a primeira manifestação.²⁵ Contudo, é difícil distinguir entre a AOR primária, a secundária a outras patologias e a AOR associada à DB. Na população em geral a prevalência da AOR primária é de 19%.¹ Noutras séries estudadas internacionalmente a prevalência da AOR na DB varia entre 95-100%,⁶ na nossa amostra encontramos em 100% dos casos. Este dado coincide com os resultados reportados noutras séries estudadas com maior número de doentes e confirma a sua importância no diagnóstico de DB.

Como referido anteriormente a AOR na DB apresentou-se em 100% dos casos, enquanto que a mesma manifestação se pode encontrar presente em 20% de outras doenças auto imunes, nomeadamente Artrite Reumatóide e Lúpus Eritematoso Sistémico.³⁵⁻³⁸ Aponta-nos a literatura que o diagnóstico diferencial deve fazer-se com o pênfigo mucocutâneo, o *liquen planus oral*, o herpes oro-genital, o Lúpus Eritematoso Sistémico, a doença inflamatória do intestino e a AOR primária.^{13,38} Habitualmente as aftas orais são dolorosas, podem ser

superficiais ou profundas e apresentam uma base necrótica e amarelada na sua região central. Persistem durante uma ou duas semanas e posteriormente desaparecem sem deixar cicatriz.¹¹

A aftose genital está presente em 65%,¹³ atendendo ao panorama internacional. A nossa amostra apresentou uma percentagem superior. Estas aftas possuem características semelhantes às orais, embora sejam maiores e possam deixar cicatriz, o que muitas vezes auxilia no diagnóstico.²⁰

A afeção oftalmológica é um dos envoltimentos mais temidos, devido ao seu potencial de ocasionar cegueira se comprometer o segmento posterior do olho. A uveíte bilateral está presente em 60-70%,¹¹ sendo geralmente mais severa no homem do que na mulher.²⁹ A nossa amostra corrobora estas percentagens, não apresentando diferenças de sintomatologia entre géneros.

O Neurobehçet apresenta-se em 14% dos casos segundo relatos internacionais,¹³ mas na amostra estudada limitou-se a 8,8%. É uma das mais sérias manifestações da DB.¹⁵ As manifestações neurológicas são mais comuns no género masculino, segundo achados internacionais, na nossa amostra não se verificou diferença entre géneros.^{12,30}

O envolvimento gastrointestinal apresenta-se em 3-16%,⁹ o envolvimento dermatológico ocorre em 80 %¹⁰ dos pacientes, as manifestações reumatológicas entre 50-60%¹² e o compromisso vascular entre 7-29%.¹⁰ Todos estes dados se coadunam com a nossa amostra. Relativamente à sequência de aparecimento das diferentes manifestações clínicas, é descrita uma tendência cronológica nos seguintes sintomas: ulcerações orogenitais, lesões dermatológicas, alterações oculares e, após alguns anos de doença, o surgimento de manifestações vasculares, intestinais e neurológicas.³³ Na nossa amostra não foi possível avaliar este parâmetro por falta de registo.

O haplotipo HLA B51 é encontrado entre 46,2- 69%.^{2,3} Já na nossa população alvo portadora de DB apresentou-se em 36,4% dos casos. Esta percentagem é diferente consoante o grupo étnico analisado - tem maior prevalência na população turca e no sexo masculino.²⁷

O teste de Patergia consiste numa hiperreatividade não específica da pele após picada de agulha. A positividade do teste é definida por uma pápula ou pústula com mais de 2 mm, que tipicamente surge 24-48h após a realização do teste através de agulha estéril de 20-22 Gauge, penetrada obliquamente em pele avascular do antebraço, com cerca de 5 mm de profundidade.^{15,28} O exame histológico revela uma infiltração de neutrófilos, geralmente acompanhados por linfócitos e variáveis graus de microvasculite.^{29,32} Entre americanos e europeus ocidentais o teste de Patergia positivo é extremamente raro. Entre os pacientes turcos a percentagem ronda os 79% nos pacientes com envolvimento vascular e 56% em pacientes sem este envolvimento, indicando uma associação entre a positividade do teste e a componente vascular.²⁵ Estes dados enquadram-se no nosso estudo, em que se apresenta uma população com baixa frequência de manifestações vasculares e baixo número de teste de Patergia positivo. A sua baixa prevalência em alguns grupos, no qual se inclui a população portuguesa, reduz o seu valor diagnóstico.

O diagnóstico diferencial da DB torna-se difícil, em formas incompletas da doença ou apresentações invulgares. Uma história detalhada é essencial para excluir outras condições que podem assumir-se como originadoras destas manifestações clínicas. São considerados o Síndrome de Reiter que pode ser associado a aftose bipolar e também artrite erosiva. Uretrites e sacro-iliítes, não costumam ser observadas da DB. A sarcoidose pode apresentar eritema nodoso, uveíte e artralgia, mas as úlceras genitais não são características. A radiografia do tórax pode ajudar no diagnóstico diferencial. A síndrome de Stevens-Johnson também se apresenta com envolvimento mucocutâneo e conjuntivite, mas não está associado com tromboflebite, uveíte ou doença arterial. Existe ainda uma estreita proximidade de

manifestações entre a Doença de Crohn ou Colite Ulcerosa com manifestações extra gastrointestinais e a DB com envolvimento gastrointestinal. Para pacientes com envolvimento neurológico impõe-se o diagnóstico diferencial com a esclerose múltipla. As ulcerações orogenitais também podem ser associadas a Epidermólise Bolhosa e Eritema Multiforme. Outras doenças sistémicas crónicas com AOR primária, como o LES e a doença celíaca devem ser tidas em conta.²⁹

Os critérios criados para diagnóstico da DB foram sofrendo evolução e sucessivas atualizações. Nos critérios ISG a presença de aftose oral é mandatória. Sendo necessários outros dois critérios entre quatro (aftose genital, manifestações dermatológicas, manifestações oftalmológicas e teste Patergia) para se estabelecer diagnóstico da presente patologia. Nos critérios ICBBD as manifestações vasculares foram adicionadas aos restantes 5 itens do ISG e dá-se maior valorização diagnóstica à aftose genital e manifestações oftalmológicas, através da pontuação de 2 valores. Tendo em conta a prevalência das diferentes manifestações clínicas obtidas na nossa amostra e as respetivas associações de sintomas mais prevalentes (AOR, AG, OFTAL,DERM), podemos afirmar que os critérios mais recentes são os que mais se aproximam em concordância com a nossa investigação. Estes implicam uma maior sensibilidade e precisão no diagnóstico diferencial relativamente aos anteriormente apontados.^{7,8}

CONCLUSÃO

A DB é uma afeção rara, mas existe, podendo tornar-se invalidante ou mesmo conduzir à morte. Torna-se imprescindível pensar nela como hipótese de diagnóstico aquando de sintomatologia que a indicia, nomeadamente a presença de AOR. Parece importante sensibilizar os profissionais de saúde relativamente às diferentes formas de apresentação da DB, de maneira a que exista um alto índice de suspeita que permita um diagnóstico precoce e um tratamento oportuno, bem como referenciação para centros com experiência.

O estudo é limitado pelo número da amostra, não representando uma população mais ampla, nem uma realidade nacional. Firmar conclusões a respeito da DB é ainda inviável devido à carência de estudos tecnicamente válidos com resultados generalizáveis. A fundamentação de instrumentos padronizados para o diagnóstico e medidas da atividade da doença podem fornecer ferramentas adequadas ao desenvolvimento de novos ensaios clínicos, tecnicamente válidos e internacionalmente reproduzíveis.

AGRADECIMENTOS

Nunca me vislumbrei a percorrer os caminhos que se vão impondo na vida intrinsecamente ligada à solidão. Antes fui estabelecendo regularmente laços por este caminho fora, e estes têm desenhado uma rede de suporte incrível, que nos ampara em momentos de maior fragilidade.

Agradeço à Prof^a Lèlita, pela forma como me recebeu no seu gabinete desde o primeiro contato, em que vacilava internamente com receio de me submeter à sua exigência. Agradeço a “porta sempre aberta” para qualquer dúvida ou anseio. Agradeço a exigência, dedicação e a busca do meu melhor.

Agradeço ao Dr. Crespo, por me ter permitido sequestrar-lhe um pouco do seu vasto conhecimento nesta doença, que lhe diz tanto e à qual se tem dedicado por toda a sua vida profissional. Agradeço pelo apoio que me concedeu e por tudo o que tem realizado em prol destes doentes.

Agradeço aos meus amigos, àqueles que fui adicionando neste caminho e que levarei de Coimbra, tão orgulhosamente quanto qualquer diploma.

Agradeço ao meu cerne familiar, por promover o melhor de mim e nunca me ter deixado desistir deste, que realmente é, o meu caminho.

Agradeço à minha irmã, pelos laços fraternos que são expetáveis, mas fundamentalmente por me ter apresentado esta doença em primeira mão. Mais do que qualquer conhecimento literário, foi com ela que aprendi realmente o que é conviver diariamente com a Doença de Behçet.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patrício J, Crespo J. Prevalência da aftose oral recidivante na população geral portuguesa. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2012; 19(3):121-129.
2. Bayraktar Y, Thiel DHV, Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease, *Türk Gastroenteroloji Dergisi*. 1997. 8: 269-276.
3. Choi HJ, Seo MR, Baek HJ. Validation and Reability of a Behçet's Syndrome Activity Scale in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016. 31:170-175.
4. Crespo J. Doença de Behçet Casuística Nacional. *Revista de Medicina Interna*. 1997. 4(4): 225-232.
5. Cho SB, Cho S, Bang D. New Insights in the Clinical Understanding of Behçet's Disease. *Yonsei Medicine Journal*. 2012. 53 (1): 35-42.
6. Cruz B. Atualização em Doença de Behçet. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2005. 45: 84-89.
7. Davatchi F. *Diagnosis/Classification Criteria for Behçet's Disease*. Hindawi Publishing Corporation. 2012. 2012: 1-5
8. Davatchi F, Assad-Khalil S, Calamia, KT, Crook, JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. The International Criteria for Behçet 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*. 2014.19(3): 338-347.
9. Ferreira R, Trigo E, Torres J, Agostinho C, Fortuna J, Campos MJ. Doença de Behçet Intestinal. *Jornal Português de Gastroenterologia*. 2010. 17: 271-272.
10. Giraldo AMT, Penaranda LFP, Franco CJV, Grajales JLT, Zúñiga DLC, Hernández JDM. Enfermedad de Behçet. *Revista Colombiana de Reumatologia*. 2009. 16: 97-111.

11. González A, Fernández L, Valle K. Síndrome de Behçet: Presentación de un caso. *Revista Electrónica Archivo Médico de Camagüey*. 2010. 14:1-7.
12. Giraldo AMT, Penaranda LFP, Franco CJV, Hernández JDM. Enfermedad de Behçet: experiencia en una cohorte de pacientes colombianos. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2009.16: 33-45.
13. Ferrão, C, Almeida I, Marinho A, Vasconcelos C, Correia JA. A nossa regra de ouro na doença de Behçet: tratar a manifestação clínica. *Arquivos de Medicina*. 2015. 29: 75-79.
14. Hatemi G, Merkel A, Boers M. Outcome Measures Used Clinical Trials for Behçet Syndrome: a Systematic Review. *Journal of Rheumatology*. 2015. 41(3): 599-612.
15. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G. Diagnosis and Management of Neuro-Behçet's Disease: International Consensus Recommendations. *Journal of Neurology*. 2014. 261: 1662-1676.
16. Feigenbaum A. Description of Behçet's Syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *British Journal of Ophthalmology*. 1956. 40:355.
17. Al-Mutawa S, Hegab S. (2004) Behçet's disease. *Clinical and Experimental Medicine*. 2004. 4(3):103-131.
18. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008. 22(5):793-809.
19. Albuquerque P, Terreri M, Len CA; Hilário MO. Behçet's disease in childhood, *Jornal de Pediatria*. 2012. 78:128-132.
20. Neves F, Moraes J, Gonçalves C. Síndrome de Behçet: à Procura de Evidências. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2006. 46(1): 21-29.
21. Ombrello M, Kirino Y, Bakker P. Behçet disease-associated MHC class I residues implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *PNAS*-

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2004.11(24):8867-8872.
22. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's Disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014. 9:42.
 23. Sibley C, Yazici Y, Tascilar K. Behçet Syndrome Manifestation and Activity in the United States versus Turkey- a cross sectional cohort comparison. *Journal of Rheumatology*. 2014. 41(7):1379-1384.
 24. Scherrer M, Castro L, Rocha V. Dermatoscopia no teste cutâneo da patergia: série de casos de pacientes com suspeita de Doença de Behçet. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2014. 54(6):494-498.
 25. Akpek EK. Behçet's Disease: an Overview. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1979. 77:225.
 26. Davatchi F. How to Diagnose Behçet's Disease. *Journal of Immune Research*. 2014. 1(1):2.
 27. Demiseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman, A. HLA- B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genetics and Molecular Research*. 2014. 13(3): 4788-4796.
 28. Lee S. Diagnostic Criteria of Behçet's Disease; problems and suggestions. *Yonsei Medical Journal*. 1997. 38(6):365-369.
 29. Marshall SE. Behçet's Disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004. 18(3):291-311.
 30. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. 2016. *Autoimmunity Highlights*. 7:4

31. Wozniacka A, Sysa-Jedrzejowska A, Jurowski P, Jabikowski M, Kot M. Morbus Behçet – a rare disease in Central Europe. 2014. *Archives of Medical Science*. 2015. 11(6): 1189-1196.
32. Scherrer MAR, Castro LPF, Rocga, VB, Pacheco L. Dermatoscopia no teste cutâneo da patergia: série de casos de pacientes com suspeita de Doença de Behçet. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2014. 54(6): 494-498.
33. Robazzi TCM, Arruti R, Souza AK, Santiago MB. Doença de Neuro-Behçet de início na infância. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2005. 45(4):262-265.
34. Abreu TT, Silva NJ, Portelinha D, Santos E, Brito H, Barros MJ. Internistas e Doenças Auto-imunes: Registo Nacional *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna*. 2006. 13(1):5-13.
35. Gonçalves LM, Júnior JRS, Cruz MCF. Avaliação clínica das lesões ora associada a doenças dermatológicas. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2009. 84(6):585-592.
36. Aliko A, Alushi A, Tafaj A, Lela F. Oral mucosa involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *International dental journal*. 2010. 60(5):353-358.
37. Costa, GBF, Castro JFL. Etiologia e tratamento da estomatite aftosa recorrente – revisão da literatura. *Medicina*. 2013 46(1):1-7.
38. Matute GR, Alonso ER. Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology. *Reumatologia Clínica*. 2011. 7(5):323-328.