

Mielite longitudinal secundária à síndrome de Behçet. Relato de caso*

Longitudinal myelitis secondary to Behçet's syndrome. Case report

Nelson Barbosa Franco Neto¹, Vanessa da Silva Rigo², Viviane Roseli da Cunha³, Fábio Pascotto de Oliveira⁴

*Recebido do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Santa Maria, RS.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A síndrome de Behçet é uma doença inflamatória sistêmica idiopática e rara no Brasil. A ocorrência de manifestações neurológicas caracteriza a Neuro-Behçet e o envolvimento da medula espinhal é fator de mau prognóstico. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de mielite longitudinal secundária a esta doença, e revisar a literatura acerca das manifestações neurológicas associadas à síndrome.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo masculino, adulto jovem, foi encaminhado para investigação de parestesia nos membros inferiores. Em menos de um mês, já havia se instalado paraplegia hiporreflexa e perda do controle esfinteriano, além de nível sensitivo em T5, parestesia e hipoestesia nos membros superiores. A ressonância nuclear magnética (RNM) mostrou imagem compatível com mielite longitudinal. Sorologias virais e anticorpos associados a doenças reumatológicas foram negativos. O exame dermatológico detectou pequenas lesões cutâneas e uma úlcera genital cicatrizada. Genotipagem HLA mostrou positividade para B51, o maior fator de risco conhecido para a síndrome de Behçet. Instituiu-se teste terapêutico com metilprednisolona em alta dose, com boa resposta. O seguimento com ciclofosfamida e prednisona impediu a progressão do déficit neurológico, no entanto este já havia se tornado irreversível.

CONCLUSÃO: O diagnóstico da síndrome de Behçet se baseia na história clínica e exame físico, com preenchimento de critérios definidos internacionalmente. O paciente em questão sofreu seqüela neurológica grave devido ao atraso no diagnóstico. Não existem testes específicos, portanto só o conhecimento da doença

permitirá o diagnóstico precoce da síndrome e poderá evitar que outros pacientes evoluam com sequelas incapacitantes.

Descritores: Mielite, Síndrome de Behçet.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Behçet's syndrome is an idiopathic inflammatory disease and rare in Brazil. The occurrence of neurological symptoms characteristic of Neuro-Behçet's disease and spinal cord involvement is a bad prognostic factor. The aim of this study was to report a case of longitudinal myelitis secondary to this disease, and review the literature about the neurological manifestations associated with the syndrome.

CASE REPORT: A male patient, young adult, was referred for investigation of weakness in lower limbs. In less than a month, was already installed hyporeflexia paraplegia and loss of sphincter control, and sensory level at T5, paresis and hypoesthesia in the upper limbs. Magnetic resonance imaging (MRI) showed an image compatible with longitudinal myelitis. Viral serology and antibodies associated with rheumatic diseases were negative. The dermatological examination detected a small skin lesions and genital ulcers healed. Genotyping was positive for HLA B51, the largest known risk factor for Behçet's syndrome. Was instituted therapeutic trial with high-dose methylprednisolone, with good response. The follow-up with cyclophosphamide and prednisone to prevent progression of neurological deficit, but this had become irreversible.

CONCLUSION: The diagnosis of Behçet's syndrome is based on clinical history and physical examination, reaching internationally defined criteria. Our patient suffered severe neurological sequelae due to delay in diagnosis. There are no specific tests, so only the knowledge of the disease will allow early diagnosis of the syndrome and may avoid other patients evolve with disabling sequelae.

Keywords: Behçet's syndrome, Myelitis.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Behçet (SB) é uma doença inflamatória sistêmica idiopática, marcada por úlceras na mucosa oral e genital, uveíte e lesões dérmicas. Seu curso apresenta períodos de exacerbação e remissão e pode afetar vários sistemas, incluindo vascular, gastrointestinal e neurológico, bem como os olhos e as articulações. Em nível microscópico, a SB é uma perivasculite sistêmica que mostra infiltração neutrofilica precoce, edema endotelial e necrose fibrinoide. Infiltrado neutrofilico significativo pode ser observado em todas as lesões precoces, incluindo aftas, teste de patergia cutânea, lesões cutâneas nodulares e lesões oculares¹. A patogênese da SB permanece incerta, porém estudos mais recentes focam

1. Graduando de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Santa Maria, RS, Brasil

2. Residente em Clínica Médica do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Santa Maria, RS, Brasil

3. Médica Reumatologista do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Santa Maria, RS, Brasil

4. Médico Neurologista do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Santa Maria, RS, Brasil

Apresentado em 19 de julho de 2011

Aceito para publicação em 22 de março de 2012

Endereço para correspondência:

Nelson Barbosa Franco Neto

Rua Eryl de Almeida Lima, 143/301 – Bairro Camobi

97105-120 Santa Maria, RS.

E-mail: nefneto@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

novos marcadores genéticos, a função das células B e T, agentes infecciosos e mecanismos envolvidos na trombofilia².

A primeira descrição da SB pode ter sido feita há cerca de 2500 anos, quando Hipócrates de Cós relatou em seu *Epidemion*, Livro 3, caso 7 uma enfermidade endêmica na Ásia menor, caracterizada por úlceras aftosas³. No entanto, o primeiro a caracterizar uma entidade distinta, com suas três manifestações cardinal: úlceras orais aftosas, úlceras genitais e uveíte, foi o dermatologista turco Hulusi Behçet. O primeiro caso ocorreu em 1924, o qual ele seguiu por vários anos. Posteriormente, mais dois pacientes com quadros similares chamaram sua atenção em 1930 e 1936. O Dr. Behçet publicou pela primeira vez suas observações em 1937⁴.

O objetivo deste estudo foi relatar uma apresentação rara da SB e revisar a literatura referente a esta doença, com ênfase em classificação, diagnóstico e tratamento de manifestações neurológicas.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 37 anos, agricultor e previamente hígido foi encaminhado ao pronto-socorro do Hospital Universitário de Santa Maria com história de cefaleia holocrânica contínua, associada à náuseas, vômitos e visão turva, sugerindo quadro de meningite. Com terapia empírica com ceftriaxona e penicilina cristalina não surtiu efeito, e a cultura revelou, cinco dias após a admissão, um *Staphylococcus epidermidis* produtor de beta-lactamases, o qual poderia ser devido à contaminação da amostra. A substituição da penicilina por vancomicina e adição de rifampicina à terapia produziu importante melhora clínica. O paciente recebeu alta hospitalar em bom estado geral e com orientação de completar 21 dias de terapia antimicrobiana em domicílio.

Dois meses após a alta o paciente foi reencaminhado, pois evoluiu com ptose palpebral e redução da acuidade visual à direita, bem como dificuldade de marcha. Com suspeita de meningoencefalite asséptica ou por outra etiologia, realizou-se nova investigação que incluiu teste com proteína purificada derivada (PPD) para *Mycobacterium tuberculosis*, forte reator com 35 mm. Foi prescrito de forma empírica o esquema antituberculoso RHZ (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), porém houve perda de acompanhamento na cidade de origem e o paciente usou as medicações por menos de dois meses. Na época, uma ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio mostrava sinal de hemorragia talâmica associada a edema local (Figura 1).

Seis anos depois desse primeiro contato, o paciente chegou ao hospital através de referência ao serviço de Neurologia, pois apresentava evolução gradual de parestesia no membro inferior esquerdo. Os sintomas evoluíram com certa velocidade e, em pouco menos de um mês, já havia se instalado paraplegia hiporreflexa com sinal de Babinski e perda do controle esfinteriano, além de nível sensitivo aproximadamente em T5, parestesia e hipoestesia em membros superiores. Tomografia computadorizada de crânio e medular sem alterações. RNM de coluna dorsal e lombossacral mostravam hipersinal em imagens T2 em dois terços da secção transversa medular desde a transição cervico-dorsal até o cone medular e com realce por gadolínio, compatível com mielite longitudinal (Figura 2). O exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) mostrava pleocitose com predomínio linfocítico e glicose discretamente baixa (Tabela 1). Sorologias virais para hepatites, vírus da imunodeficiência humana (HIV), Epstein-Barr, toxoplasmose, vírus T-linfotrófico humano (HTLV) e citomegalovírus negativas. Não se encontrou positividade para anticorpos associados a doenças reumatológicas.

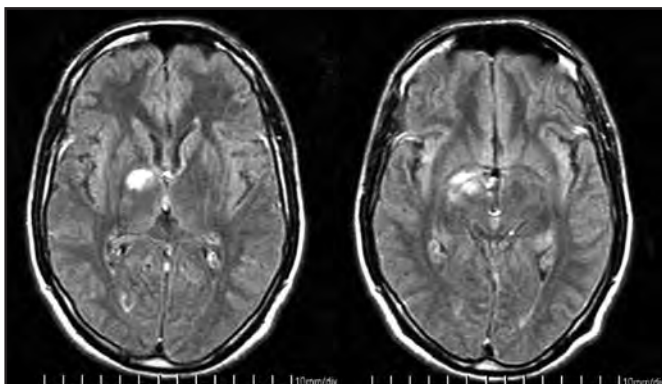


Figura 1 – Ressonância nuclear magnética ponderada em T2 mostrando hemorragia talâmica com edema perilesional associado.

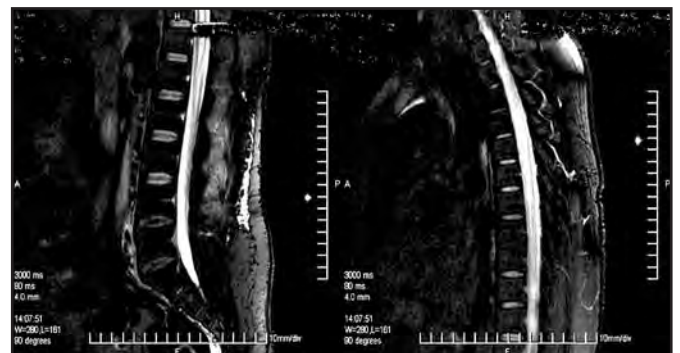


Figura 2 – Ressonância nuclear magnética ponderada em T2 realçada por gadolínio mostrando lesão medular se estendendo desde a junção cervico-torácica até o cone medular.

Tabela 1 – Evolução dos exames de líquido cefalorraquidiano solicitados.

	24/11/2004	04/01/2005	15/04/2010	22/04/2010
Glicose (mg/dL)	47	44	43	34
Proteína (mg/dL)	184	88	652	412
Cloretos (mg/dL)	133	135	140	115
Celularidade	800/mm ³	4/mm ³	71/mm ³	10/mm ³
	91% Linfócitos		86% Linfócitos	
DHL (U/L)			104	119
ADA (U/L)			< 2,0	
Ácido láctico (mmol/L)			3,0	

Exame de fundo de olho mostrava atrofia ótica parcial bilateral, maior à esquerda de aspecto residual. O exame dermatológico detectou pequenas lesões pápulo-pustulosas, predominantemente em tronco e abdômen, além de uma úlcera peniana cicatrizada. As lesões eram de tais formas discretas que não se fizeram notar anteriormente (Figura 3). O conjunto de neurite ótica, lesões cutâneas e ulceração genital alertaram para a hipótese de síndrome de Behçet. No entanto, havia apenas discreta lesão oral e o teste de patergia cutânea foi negativo. Prosseguiu-se a investigação através de genotipagem HLA, com positividade para B51.

O achado de genótipo predisponente, aliado ao quadro dermatológico sugestivo, levou a instituição de teste terapêutico com metilprednisolona em alta dose, com boa resposta inicial. No seguimento ambulatorial foram flagradas lesões cutâneas e orais compatíveis com o diagnóstico de SB. O seguimento com ciclofosfamida e prednisona impediu a progressão do déficit neurológico, no entanto as lesões já haviam avançado o suficiente para se tornarem irreversíveis: paraplegia hiporreflexa, perda do controle esfíncteriano e baixa acuidade visual. Seis meses após o início da terapia imunossupressora houve desenvolvimento de escara glútea infectada que, aliada a incontinência fecal prévia, levou a realização de uma colostomia.



Figura 3 – Lesões pápulo-pustulosas abdominais.

DISCUSSÃO

A maioria dos casos de mielite longitudinal encontrados na literatura esteve ligada a doenças reumatológicas sistêmicas, a saber, 13 associações com lúpus eritematoso sistêmico, uma com síndrome de Sjögren e uma com síndrome de Behçet. O primeiro e, até então único, caso de mielite longitudinal secundária à SB foi relatado no Japão⁵.

A SB tem distribuição global, no entanto a variabilidade de sua distribuição sofre grande influência genética de acordo com o antígeno leucocitário humano tipo B51 (HLA-B51), o qual é muito prevalente em populações originárias da antiga “Rota da Seda” que se estende do vale do Mediterrâneo até o extremo oriente⁶. Diferentes estudos apontam para maior importância do fator genético em relação ao ambiental. Encontrou-se SB em uma

frequência de 120:100.000 em uma comunidade árabe de Israel⁷, em oposição à baixa prevalência entre judeus da mesma região.

Atualmente se aceitam os critérios diagnósticos elaborados pelo Grupo de Estudos Internacional em Doença de Behçet (ISGFBD), segundo os quais, para um diagnóstico definitivo de SB, o paciente deve apresentar ulceração oral recorrente adicionado de pelo menos dois dentre quatro sinais: ulceração genital recorrente, lesões cutâneas, lesões oculares e um teste de patergia positiva⁸.

O envolvimento neurológico, síndrome chamada de Neuro-Behçet, acontece em aproximadamente 10% dos casos, é duas a oito vezes mais comuns em homens⁹ e apresenta também maior relação de morbimortalidade quando ocorre em pacientes masculinos¹⁰.

A Neuro-Behçet tem como principal alvo o sistema nervoso central e há dois tipos de envolvimento, o parenquimatoso e o não parenquimatoso. No tipo parenquimatoso ocorre meningoencefalite, que na microscopia é vista como um infiltrado inflamatório, áreas de necrose e apoptose neuronal. O processo inflamatório provoca gliose e perda axonal¹¹. As estruturas do tronco cerebral, tálamo, núcleos da base e substância branca são afetadas em variados graus, como tem sido confirmado nas imagens por RNM, e mostram evidente atrofia¹². O início da síndrome clínica da Neuro-Behçet é comumente associado com um recrudescimento das manifestações sistêmicas e pode incluir febre, mal estar, uveíte e/ou piora das lesões mucocutâneas¹³. A cefaleia é bastante comum. As síndromes neurológicas da Neuro-Behçet parenquimatosas comumente incluem sinais e sintomas do tronco encefálico, tais como oftalmoparesia, neuropatia craniana e disfunção piramidal ou cerebelar. Pode haver envolvimento adicional do parênquima cerebral, tais como síndromes “stroke-like”, crises epiléticas, síndrome piramidal entre outras, e da medula. Sinais e sintomas meníngeos são relativamente comuns na doença parenquimatosas, secundários a meningoencefalite, no entanto, meningite isolada é bastante rara^{13,14}. A mielite transversa é uma apresentação incomum, geralmente a medula é afetada como parte de uma doença parenquimatosas difusa. O envolvimento da medula é um fator de mau prognóstico¹⁵.

Na Neuro-Behçet não parenquimatosas ocorrem complicações vasculares ligadas a um estado pró-trombótico sistêmico que afeta grandes veias cerebrais e, por vezes, artérias. Cerca de um quinto dos pacientes com Neuro-Behçet apresenta a doença não parenquimatosas; cuja principal manifestação clínica é a trombose venosa cerebral⁹. A incidência dessa complicação é maior naqueles pacientes que já apresentaram trombose venosa previamente¹⁶. Raramente a Neuro-Behçet não parenquimatosas apresenta hipertensão intracraniana, sem evidência de trombose nos exames de imagem¹⁷. O tratamento é o mesmo para pacientes com hipertensão intracraniana idiopática.

O diagnóstico de Neuro-Behçet é feito pelas características clínicas do paciente. As investigações subsidiárias visam afastar outras causas para os sintomas neurológicos; particularmente neoplasias e complicações infecciosas do tratamento da doença devem ser afastadas. O diagnóstico é definido com um quadro clínico compatível com uma das síndromes conhecidamente secundárias à SB e após afastar as hipóteses alternativas, não existe um teste diagnóstico para Neuro-Behçet¹⁸.

Não existem estudos controlados ou comparativos sobre o tratamento da Neuro-Behçet. Há consenso entre especialistas que a

maioria dos casos responde bem ao curso de metilprednisolona por via venosa seguida por corticosteroides orais¹⁹. Considera-se o uso de agentes imunossupressores ou antagonistas do fator de necrose tumoral dependendo da gravidade do quadro. Pacientes com lesões hemisféricas ou no tronco cerebral apresentam boa recuperação. Aqueles com lesões medulares, contudo, não respondem muito bem e tem uma recuperação mais lenta¹⁵. Ainda não se sabe se o uso precoce de imunossupressores é útil. Estudos retrospectivos sugerem que apenas um terço dos pacientes apresenta recaídas ou cronificação da doença^{14,18}.

O mecanismo da trombose na Neuro-Behçet não parenquimatosa não é bem conhecido e há muita controvérsia sobre a escolha terapêutica, se imunossupressores ou anticoagulantes. Um consenso de especialistas recomenda o uso de corticosteroides¹⁹. As complicações vasculares devido a trombose venosa cerebral secundária à SB são menos graves e carregam menor risco de morbidade associada do que em outros grupos de pacientes.

O conhecimento da fisiopatologia e das possibilidades terapêuticas da Neuro-Behçet cresceu na última década, embasado principalmente em estudos retrospectivos. Os estudos prospectivos encontram muita dificuldade devido à raridade do transtorno.

REFERÊNCIAS

- Demirkesen C, Tuzuner N, Mat C, et al. Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behcet syndrome. *Am J Clin Pathol* 2001;116(3):341-6.
- Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behcet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32(3-4):178-88.
- Dilsen N. History and development of Behcet's disease. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63(7-8):512-9.
- Behçet H. Über rezidivierende aphthöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
- Fukae J, Noda K, Fujishima K, et al. Subacute longitudinal myelitis associated with Behcet's disease. *Intern Med* 2010;49(4):343-7.
- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol* 1982;100(9):1455-8.
- Jaber L, Milo G, Halpern GJ, et al. Prevalence of Behcet's disease in an Arab community in Israel. *Ann Rheum Dis* 2002;61(4):365-6.
- Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990;335(8697):1078-80.
- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8(2):192-204.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82(1):60-76.
- Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 2008;267(1-2):41-7.
- Lee SH, Yoon PH, Park SJ, et al. MRI findings in neuro-behçet's disease. *Clin Radiol* 2001;56(6):485-94.
- Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al. Neurological complications in Behcet's syndrome. *Brain* 1999;122(Pt 11):2183-94.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122(Pt 11):2171-82.
- Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, et al. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behcet's disease. *Eur J Neurol* 2007;14(7):729-37.
- Tunc R, Saip S, Siva A, et al. Cerebral venous thrombosis is associated with major vessel disease in Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63(12):1693-4.
- Akman-Demir G, Bahar S, Baykan-Kurt B, et al. Intracranial hypertension in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 1996;3(1):66-70.
- Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al. Behcet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248(2):95-103.
- Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67(12):1656-62.