

## Homem com úlceras orais, febre e hiperemia conjuntival

Juliana S. Rodrigues,<sup>1\*</sup> Stephanie Cathrem F. dos Santos,<sup>1</sup> Maria Clara Amaral,<sup>1</sup> Aloysio Fonseca<sup>1</sup>

### Resumo

Homem de 27 anos, previamente saudável, foi admitido para investigação de febre intermitente, artrite migratória, úlceras orais, além de hiperemia conjuntival. Na admissão hospitalar, apresentava derrame pericárdico volumoso com restrição diastólica e sinais de insuficiência cardíaca.

**Descritores:** Febre; Úlceras orais; Hiperemia conjuntival; Doença de Behçet; Tamponamento cardíaco.

### Abstract

#### Man with oral ulcers, fever, and conjunctival hyperemia

A twenty-seven year old man, previously healthy, was admitted in our hospital for clinical investigation of intermittent fever, migratory arthritis, oral ulcers and conjunctival hyperemia. At hospital admission, he had a big pericardial effusion, with severe diastolic restriction and clinical signs of heart failure.

**Keywords:** Fever; Oral ulcer; Eye hyperemia; Behçet's disease; Cardiac tamponade.

### Resumen

#### Hombre con úlceras orales, fiebre y hiperemia conjuntival

Hombre de 27 años, previamente saludable, fue admitido para investigación de fiebre intermitente, artritis migratoria, úlceras orales y hiperemia conjuntival. En la admisión en el hospital, presentava derrame pericárdico volumoso, com restricción diastólica y sinais de insuficiência cardíaca.

**Palabras clave:** Úlceras orales; Hiperemia conjuntival; Síndrome de Behçet, Taponamiento cardíaco.

### Relato de caso

Homem, trabalha em função administrativa de 27 anos, negro, natural do Rio de Janeiro e previamente hígido, procura o Hospital Pedro Ernesto (HUPE) com história de febre, aftas orais dolorosas e poliartrite migratória de grandes articulações. A febre era de até 38 °C, intermitente, vespertina e ocorria em surtos e remissões. Os sintomas eram recorrentes e iniciaram dois anos antes da admissão hospitalar. Procurou, à ocasião, um reumatologista de outra instituição que prescreveu metotrexato, com melhora apenas do quadro articular.

Após um ano dos sintomas iniciais, surgiram

1. Departamento de Clínica Médica. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**\*Endereço para correspondência:**

Departamento de clínica médica, HUPE  
Boulevard Vinte e oito de setembro, 77  
Rio de Janeiro, RJ. CEP: 20551-030.  
E-mail: juhsrodrigues@gmail.com

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2016;15(4):371-374

doi: 10.12957/rhupe.2016.31618

Recebido em 01/08/2017. Aprovado em 05/09/2017.

pústulas cutâneas na face, uma delas evoluiu com abscesso fistulizado, resolvido após tratamento com amoxicilina por sete dias. Na mesma época, surgiram nódulos na região inguinal, axilar e região anterior dos membros inferiores, pequenos, móveis, eritematosos e dolorosos. Biópsia de um nódulo axilar foi compatível com hidradenite crônica.

Dois meses antes da internação, iniciou quadro de edema de face relacionado ao decúbito, hiperemia difusa de córnea à esquerda, acompanhada de turvação visual. Ainda, queixava-se de cansaço progressivo, evoluindo aos mínimos esforços, ortopneia, dispneia paroxística noturna e dor torácica ventilatório dependente. Negou úlceras genitais, rash malar, alterações urinárias ou quaisquer outros sintomas. Seus pais eram saudáveis. Apresentava vida sexual ativa com parceira fixa sem uso de preservativo; negou tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e viagens recentes.

Ao exame físico inicial, pressão arterial (PA) era 100x70 mmHg, frequência cardíaca (FC) 90 bpm, temperatura axilar 36,5 °C, frequência respiratória 25 irpm, estado geral regular, lúcido, orientado e colaborativo, apresentava ortopneia e não tolerava o decúbito dorsal. Bulhas hipofonéticas com ritmo cardíaco regular e turgência jugular patológica a 45 graus. Murmúrio vesicular era abolido nas bases pulmonares bilateralmente; palpação do abdome inocente e membros inferiores sem edemas. Havia lesões acneiformes na face e aftas dolorosas na cavidade oral, além de linfonodos pequenos, móveis, dolorosos palpáveis nas cadeias submandibulares, inguinais e axilares bilateralmente e cervical posterior direita.

Nos exames complementares da admissão, chama-

## Caso clínico

va atenção anemia discreta (Hb 11,2) com VGM 71,7, CHCM 30,6, HCM 22, RDW 13,6, Ferro 25, Ferritina 250, Transferrina 136 e TIBIC 217, configurando anemia de doença crônica; VHS e PCR elevados (60 e 9,6 respectivamente) e inversão albumina globulina (globulina 4,2 e albumina 3,7). Restante do hemograma, funções hepática e renal, eletrólitos, coagulograma e LDH normais. Radiografia de tórax com alargamento de mediastino, aumento da área cardíaca e velamento de seios costofrênicos bilateralmente, sem alterações no parênquima pulmonar. A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome (64 canais) evidenciou linfonodos axilares, paratraqueais e mediastinais, sendo o maior de 1,3 cm. Área cardíaca aumentada e derrame pleural bilateral volumoso, com atelectasia compressiva.

### Discussão

Com a hipótese diagnóstica de tamponamento pericárdico, solicitou-se ecocardiograma transtorácico (ECOTT) de urgência, que revelou derrame pericárdico volumoso com sinais de restrição diastólica ventricular. Foi transferido à Unidade Cardiologia Intensiva e submetido à drenagem pericárdica, confecção de janela pleural e realização de biópsia pleural e pericárdica. Houve saída de líquido pericárdico hemorrágico, predominantemente inflamatório, com oito mil leucócitos (65% mononucleares). Bacterioscopia direta por Gram, pesquisa micológica direta, culturas para germes comuns, micobactérias e fungos não isolaram micro-organismos. Além disso, dosagem de adenosina deaminase (ADA) era normal, coloração para bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) era negativa e citologia oncológica não identificou achados compatíveis com doença linfoproliferativa.

Dessa forma, diagnósticos diferenciais como tuberculose, infecções fúngicas e linfoma se tornaram menos prováveis. Hipotireoidismo e lúpus eritematoso sistêmico (LES) também foram descartados, uma vez que o Fator Antinuclear (FAN), Fator Reumatoide (FR), anti-Ro, anti-La, anti DNA dupla hélice e hormônios tireoidianos dosados eram normais. Sorologias para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites virais também foram solicitadas e não sugeriram infecções virais. Eletroforese de proteína evidenciou pico policlonal, corroborando o estado inflamatório em atividade.

Diante deste cenário, foi aventada hipótese diagnóstica de doença de Behçet (DB), especialmente após resultado histopatológico da biópsia do pericárdio e da pleura com achados sugestivos de vasculite leucocito-clástica, sem evidência de granulomas ou malignidade.

A DB é uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada como vasculite recidivante crônica com envolvimento de múltiplos sistemas. Pode se apresentar com acometimento arterial e/ou venoso, afetando vasos de qualquer tamanho e podendo cursar com complicações trombóticas.<sup>1,2</sup> Foi descrita pelo dermatologista turco Hulusi Behçet em 1937 como uma tríade clínica com úlceras orais e genitais recorrentes associadas à uveíte. A tromboflebite também pode ocorrer e é uma das quatro manifestações principais atualmente descritas para representar a clínica da DB.<sup>3,5</sup>

Por ser multissistêmico, pode evoluir com comprometimento tegumentar e osteoarticular, além de diversos órgãos e aparelhos, tais como, neurológico, cardiovascular, gastrointestinal e pulmonar. Apresenta caráter cíclico, manifestando-se através de surtos e remissões, podendo deixar sequelas graves. A DB é mais comum (e com frequência mais grave) na região que vai do Sudeste Asiático ao Mediterrâneo, sendo o país de maior prevalência a Turquia – 80 a 370 casos por 100.000 habitantes.<sup>6</sup> Geralmente afeta adultos entre 20 e 40 anos e, mais raramente, também já foi descrita em crianças.

Em 2016, foram propostos novos critérios diagnósticos (Tabela 1) pela International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) a partir de dados obtidos em estudos multinacionais. A sensibilidade (S 87-96%) destes é mais alta se comparada à dos critérios do International Study Group, mantendo uma especificidade razoável (89-97%). Para considerar diagnóstico de DB pelo escore de pontos, a pontuação deve ser igual ou maior que três pontos.<sup>7</sup>

Além destes dados, diagnósticos diferenciais mais prováveis devem ser excluídos.<sup>8</sup>

Na primeira avaliação estavam presentes úlceras orais e pseudofoliculite (Figura 1) totalizando 2 pontos,

**Tabela 1. Critérios diagnósticos pela International Criteria for Behçet's Disease**

Critérios	Pontuação
Úlcera genital	2 pts
Lesões oculares – uveíte/vasculite a. retina	2 pts
Úlcera oral	1 pt
Lesões vasculares – flebite/TVP/aneurisma /trombose arterial	1 pt
Lesões de pele – eritema nodoso ou pseudofoliculite	1 pt
Patergia	1 pt

insuficientes para fechar o diagnóstico, sendo então pesquisados os demais achados.

O teste da patergia, que representa uma hiper-reatividade da pele após um trauma com agulha, foi negativo, corroborando com a literatura epidemiológica, que refere baixa prevalência deste fenômeno em pacientes nas Américas.<sup>9</sup> Vale frisar que este teste tem sensibilidade variável e reprodutibilidade inconstante, porém a patergia positiva se situa entre os critérios para o diagnóstico de DB, sendo importante para estabelecê-lo.<sup>10</sup>

Durante a internação, o paciente não demonstrou alterações em atividade no exame oftalmológico nem úlceras genitais. O envolvimento pulmonar ocorre em 5% a 10% dos casos de DB e é observado principalmente em homens jovens, como o nosso paciente. A hemoptise é um sintoma predominante neste contexto, sendo associada a pior prognóstico. Outros sintomas incluem dispneia, dor pleurítica e tosse. Derrame pleural é incomum e geralmente secundário à síndrome de veia cava superior, infarto pulmonar ou à doença infecciosa após início do tratamento imunossupressor. Apenas 1,5% dos pacientes com envolvimento pulmonar apresentam aneurismas de artéria pulmonar, com ou sem trombose, condição esta de extrema gravidade clínica e que deve ser ativamente investigada.<sup>3,11-14</sup>

Neste contexto, foram realizadas angiotomografias de tórax e abdome, que não evidenciaram falhas de enchimento arterial ou venoso nos segmentos estudados, incluindo veia cava superior e inferior. Para complementar investigação etiológica do edema de face do paciente, foi solicitado ecodoppler venoso colorido, o que revelou trombose venosa na veia jugular interna direita, já com recanalização, além de tromboflebite na veia braquial esquerda, uma das quatro manifestações clínicas mais características e último critério utilizado



Figura 1. Paciente com úlceras orais e pseudofoliculite

para o diagnóstico de DB.

Em relação às manifestações cardíacas da doença, as principais descritas são: miopericardite, disfunção valvular, doença coronária (trombose, aneurisma, ruptura) e formação de trombo intracardíaco. A mortalidade neste grupo pode chegar a 20% nos casos graves. A destruição inflamatória das estruturas elásticas das paredes dos vasos resulta na formação de aneurismas e pseudoaneurismas, embora sejam raros.<sup>5,11,15-17</sup> Nos pacientes com acometimento cardíaco, a coronariografia deve ser evitada ao máximo pelo alto risco de formação de pseudoaneurismas no local de punção e formação de trombos intracardíacos.<sup>18</sup>

As manifestações pulmonares e envolvimento cardiovascular ocorrem em menos que 10% dos pacientes com DB, sendo o acometimento simultâneo extremamente incomum.<sup>4,15</sup>

O tratamento da DB tem baixo nível de evidência científica, tendo como base apenas a opinião de especialista. A base do tratamento farmacológico tem sido o uso de antiinflamatórios, corticosteroides e imunossupressores (ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, colchicina, agentes antifator de necrose tumoral - talidomida e lenalidomida). A escolha com relação à associação de medicações depende da manifestação clínica do paciente e da gravidade da doença. A colchicina tem se mostrado efetiva, principalmente nos casos de pericardite.

Devido ao risco de formação de trombos vasculares, a anticoagulação também pode ser usada em alguns casos, porém ainda sem um consenso sobre o medicamento de escolha. Seu uso deve ser feito com cautela devido à possibilidade da presença de aneurismas pulmonares, cujo sangramento seria catastrófico.

O tratamento cirúrgico nos pacientes com envolvimento pericárdico e pleural deve ser considerado nos casos de urgências ou quando não há resposta à medicação, como foi o caso do nosso paciente, que se apresentava com uma emergência médica.<sup>1,3-5,11,13,15</sup>

Após estabilização hemodinâmica do paciente e investigação diagnóstica, optamos pelo início de terapia imunossupressora com ciclofosfamida devido à gravidade do quadro. O teste tuberculínico (PPD) realizado antes do início da pulsoterapia foi forte reator, e iniciou-se tratamento para tuberculose latente com isoniazida. Após três meses em uso de isoniazida, teve início a pulsoterapia, e foram realizados, até o momento, cinco ciclos, dose cumulativa de 3,8 g de ciclofosfamida. O paciente apresentou melhora de todos os sintomas, queda dos marcadores inflamatórios

e não apresentou complicações ou efeitos colaterais do tratamento até o momento.

## Conclusão

O paciente relatado foi diagnosticado com DB manifestada com vasculite primária de pleura e pericárdio, cursando com derrame pericárdico de grande monta, em iminência de tamponamento cardíaco. Foram excluídos: trombose de VCS, infarto pulmonar e derrame infeccioso, uma vez que a vasculite primária é extremamente rara.<sup>4</sup> O tamponamento cardíaco é uma emergência médica que foi imediatamente abordada e resolvida. O acometimento concomitante cardíaco e pulmonar pela DB é incomum e geralmente está associado a um pior prognóstico, caso em que se indica tratamento com imunossupressão.<sup>3,4,11-13,16</sup> Para tanto, infecções latentes devem ser pesquisadas e adequadamente tratadas, especialmente em locais onde a prevalência é alta, como no Rio de Janeiro. O aneurisma de artéria pulmonar deve ser pesquisado em todos os pacientes com acometimento pulmonar, tendo em vista a alta mortalidade associada.<sup>3</sup>

## Referências

1. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, et al. One year in review 2016: Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Oct;34(6 Suppl 102):10-22.
2. Alpsoy E. Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *J Dermatol*. 2016 Jun;43(6):620-32.
3. Sullivan EJ, Hoffman GS. Pulmonary vasculitis. *Clin Chest Med*. 1998 Dec;19(4):759-76.
4. Choi JY, Sung-Hwan K, Seung-Ki K, et al. A 30-year-old female Behçet's disease patient with recurrent pleural and pericardial effusion and elevated adenosine deaminase levels: case report. *Journal of Thoracic Disease*. 2016 Jul; 8(7):E547-E551.
5. Cocco G, Gasparyan AY. Behçet's Disease: an Insight from a Cardiologist's Point of View - The Open Cardiovascular Medicine Journal. 2010;(4):63-70.
6. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2010 Dec;12(6):429-35.
7. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338-47.
8. Suzuki KA, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med*. 2004 Sep;4(1):10-20.
9. Dinç A, Karaayvaz M, Caliskaner AZ, et al. Dermographism and atopy in patients with Behçet's disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2000 Nov-Dec;10(6):368-71.
10. Antonieta RSM, Porto FCL, Barreto RV, et al. 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.
11. Tunaci A1, Berkmen YM, Gökmen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 1995 Jan;164(1):51-6.
12. Oz N1, Sarper A, Erdogan A, et al. Video-Assisted Thoracic Surgery for the Management of Pleural and Pericardial Effusion in Behçet's Syndrome. *Tex Heart Inst J*. 2000;27(3):304-6.
13. Choi JY, Kim S-H, Kwok S-K, et al. A 30-year-old female Behçet's disease patient with recurrent pleural and pericardial effusion and elevated adenosine deaminase levels: case report. *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(7):E547-E551.
14. Geri G1, Wechsler B, Thi Huong du L, et al. Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):25-34.
15. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Behçet's Syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Aug;38(1):1-12.
16. Cevik C, Otahbachi M, Nugent K, et al. Coronary artery aneurysms in Behçet's disease. *Cardiovasc Revasc Med*. 2009 Apr-Jun;10(2):128-9.