

Obrigada por ver esta apresentação
Gostaríamos de recordar-lhe que esta
apresentação é propriedade do autor.

É-lhe fornecida pela Sociedade Portuguesa
de Pediatria no contexto do 19º
Congresso Nacional de Pediatria, para
seu uso pessoal, tal como submetido pelo
autor

© 2018 pelo autor

24 – 26 out 2018
Centro de Congressos
do Estoril

19º Congresso
Nacional
de Pediatria



DOENÇA DE BEHÇET EM IDADE PEDIÁTRICA

Mariana Rodrigues

A. H. Pediatria

Unidade de Reumatologia Pediátrica

Centro Materno Pediátrico

Centro Hospitalar Universitário São João

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

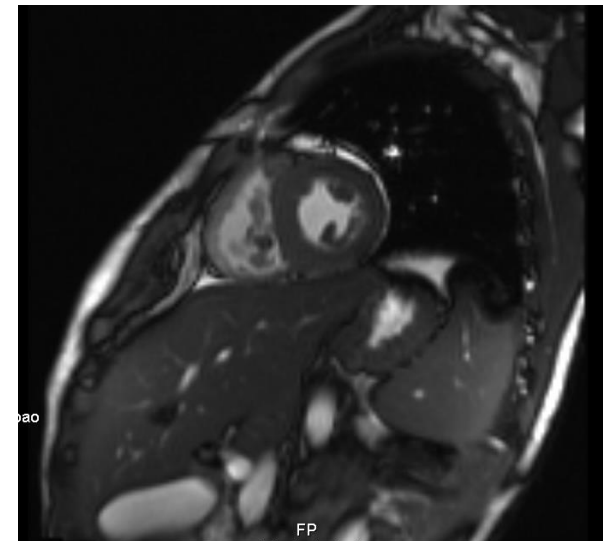
CASO CLÍNICO



- 14 anos, sexo masculino. APs: asma; AFs: primo falecido com SCID
- Internado por febre, úlceras orais e eritema nodoso → 1 úlcera escrotal → pústulas nos locais de punção venosa (patergia)
 - 3 episódios de úlceras orais *minor* nos últimos 9 meses
- **Doença de Behçet** - alta clinicamente melhorado sob PDN em baixa dose + colchicina
- 2 semanas (ambulatório): cansaço; taquicardia; sopro sistólico suave BEE alto grau 2-3/6
 - ECG: taquicardia sinusal (FC 140 bpm), em repouso
 - Ecocardiograma TT: "Coração estruturalmente normal. Massa móvel (provável vegetação) no TSVD/válvula pulmonar com ligeira aceleração, sem obstrução."
 - Hb 13.1 g/dL, Leucócitos $12.38 \times 10^9/L$ com 74% N e 16%L, plaquetas $289 \times 10^9/L$
 - PCR 90 mg/L, VS 82 mm/h
 - Hemoculturas seriadas negativas, sem resposta aos ATBs

CASO CLÍNICO

- angioRMN cardíaca / torácica
 - Várias lesões intra-cavitárias no terço médio e apical do VD, lobuladas (...) extensão longitudinal total de 4 cm, compatíveis com **trombos**.
 - No **TSVD**, em topografia subvalvular identifica-se outra lesão com 14 mm de diâmetro, com aparente protrusão para o tronco pulmonar, **compatível com vegetação / trombo**.
 - Tromboembolismo pulmonar em ramos segmentares de ambas as artérias lobares inferiores, de maior expressão à esquerda. Provável pequeno enfarte periférico com 10 mm no segmento basal posterior do lobo inferior direito.
 - Presença de **dois trombos** praticamente oclusivos na porção distal da **veia jugular interna direita**. **Trombo não oclusivo na veia cava superior** com 7 x 33 mm.



CASO CLÍNICO



- **Exérese:** processo inflamatório crónico com envolvimento do miocárdio associado a material compatível com trombo (não se encontrou evidência de etiologia infecciosa)
- **Dx:** Doença de Behçet com atingimento mucocutâneo, cardíaco e vascular
 - HLA-B51 positivo; Inibidor lúpico positivo
- **Tx:** corticoterapia, hipocoagulação, ciclofosfamida EV → azatioprina; colchicina e tx suporte
- **10 meses depois:** dor torácica *de novo* + febre, ↑ marcadores inflamatórios
 - *angioTC torácico:* novos focos de TEP
 - Iniciou infliximab → melhoria clínica, analítica e imagiológica
- **Evolução:** actualmente com 18 anos, assintomático, sem sequelas; prova de esforço normal, angioRMN sem aneurismas e com regressão praticamente completa das oclusões vasculares; mantém IFX 8/8 semanas, azatioprina e hipocoagulação

INTRODUÇÃO

- Vasculite multissistêmica que pode afectar veias (++) ou artérias de qualquer calibre; pode existir envolvimento mucocutâneo, articular, ocular, gastrointestinal, SNC e cardiovascular - *“vasculite variável”*
- Pico incidência 25–30 anos; 5.4% a 7.6% dos casos apresentam-se em idade pediátrica
- Apresentação clínica geralmente insidiosa, muito heterogénea, varia de acordo com sexo, idade, país de origem
 - Atingimento GI mais comum na Ásia, doença vascular mais comum no Médio-Oriente e bacia mediterrânica
- Os episódios de DB são frequentemente recorrentes e auto-limitados
- HLA-B51 aumenta o risco de DB 1.5 a 16 vezes

EPIDEMIOLOGIA

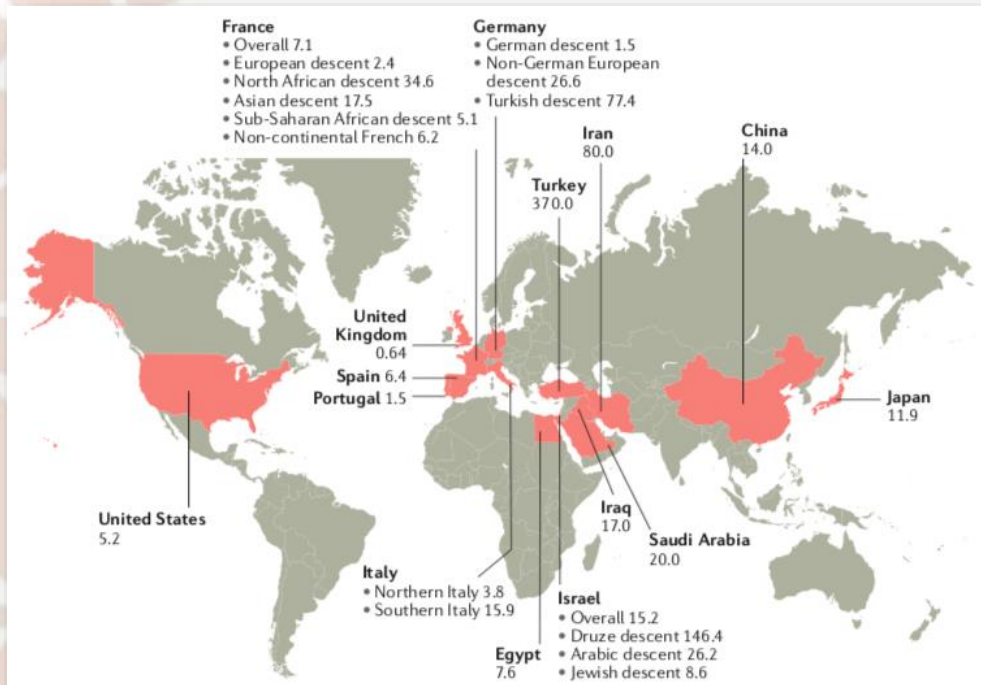


Figure 1 | **The prevalence of Behçet syndrome.** Prevalence (shown as people per 100,000 population) of Behçet syndrome is higher along the ancient Silk Route (for example, Turkey, Iran, Japan and Korea) than in other parts of the world¹²³. Prevalence also increases from north to south, with much lower figures in the United Kingdom than in Italy and Spain. Immigration patterns also seem to have an increasing influence on Behçet syndrome prevalence in Europe and have provided interesting insights. For example, studies from Germany and the Netherlands have shown that although prevalence is higher in immigrant populations than the general German or Dutch populations, this prevalence is somewhat lower than that in the countries of origin^{5,66}.

Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view.

Nat Rev Rheumatol. 2018 Jan 24;14(2):119.

- Frequente nos japoneses e populações da bacia mediterrânea e do médio-orient - “a rota da seda”

- Em idade pediátrica (*PEDBD: Koné-Paut I et al, 2016*)

- Turquia: 10 / 100.000; França 1 / 600.000 (1/3 de descendência norte-africana)
- Idade na apresentação 7.83 (± 4.39) anos
- Poucos sintomas, tempo longo para diagnóstico (3 – 5 anos)
- Elevada agregação familiar (9-42%)
- Sexo feminino = masculino (predomínio masculino nos adultos)

- **Sexo masculino** → uveíte grave, atingimento vascular, > mortalidade;
- **sexo feminino** → aftose genital e eritema nodoso

DEFINIÇÃO / CLASSIFICAÇÃO

- A definição de DB baseia-se apenas em características clínicas, as quais são comuns a outras doenças auto-inflamatórias, espondiloartropatias e algumas imunodeficiências

Table 1 International classifications criteria for Behçet's disease [11–13] - Criteria of the international study group for BD

Recurrent oral aphthosis (mandatory, seen by a physician and recurrence at least 3 times in a year)

plus at least two of

Genital ulceration (*or aphthosis, at least once*)

Skin lesions (*erythema nodosum, necrotic folliculitis and papulopustular lesions, (post adolescent, not receiving steroids)*)

Ocular lesions (*posterior uveitis, total uveitis, retinal vasculitis*)

Positive pathergy test (*done by needle prick (oblique insertion of 20- gauge needle) or intradermal saline injection and read at 48h by a physician. Positive reactions include: papula, pustula or papula with surrounding erythema*)

Table 2 International classifications criteria for Behçet's disease [11–13] - International criteria 2014

Clinical manifestations	Description	Value/item
Oral aphthosis		2
Genital ulceration		2
Ocular signs	Anterior uveitis, posterior uveitis, retinal vasculitis	2
Skin lesions	Pseudo folliculitis, skin aphthosis, erythema nodosum	1
Neurological manifestation		1
Vascular signs	Arterial thrombosis, Large vein thrombosis, phlebitis or superficial phlebitis	1
Positive pathergy test	(additional criteria)	1

Behçet's disease diagnosis is made if the score is ≥ 4

1990; sensibilidade 85%, especificidade 96%

DEFINIÇÃO / CLASSIFICAÇÃO



Table 3 Consensus classification of paediatric Behçet's disease (BD)

Item	Description	Value/item
Recurrent oral aphthosis	At least three attacks/year	1
Genital ulceration or aphthosis	Typically with scar	1
Skin involvement	Necrotic folliculitis, acneiform lesions, erythema nodosum	1
Ocular involvement	Anterior uveitis, posterior uveitis, retinal vasculitis	1
Neurological signs	With the exception of isolated headaches	1
Vascular signs	Venous thrombosis, arterial thrombosis, arterial aneurysm	1

Three of six items are required to classify a patient as having paediatric BD.

Koné-Paut I et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):958-64.

- Proposta sobretudo com intuito de investigação
- Nenhuma está validada em idade pediátrica
- O diagnóstico é frequentemente provisório, e baseado na experiência clínica do médico

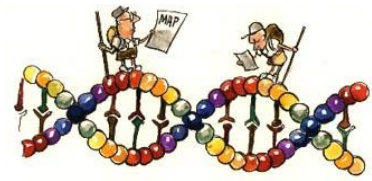
Coorte usada: 68 doentes, 90 controlos.

Sensibilidade e especificidade

PEDBD/ISG: 73.5%/52.9% e 97.7%/100%

Batu ED et al. The performance of different classification criteria in paediatric Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Nov-Dec;35 Suppl 108(6):119-123.

BASES GENÉTICAS



- ↑ taxa recorrência em irmãos e em gêmeos, casos familiares, elevada frequência na antiga “Rota da Seda” e evidência de antecipação genética
- ~12% das crianças têm história familiar
- A mais forte associação genética é com o HLA B*5101 – OR 3.49-5.78
- Estudos *genome-wide association* mostraram associação com os genes da IL-10, IL23R/IL12RB2, STAT4 e ERAP1 (em homozigotia, aumenta 3x o risco em doentes HLA-B51+, mas apenas 1.48 nos HLA-B51 negativos)
- Pessoas de origem japonesa a viver nos EUA ou de origem turca a viver na Alemanha têm menor incidência da doença do que nos países de origem → sugere um impacto ambiental na predisposição genética

BASES GENÉTICAS

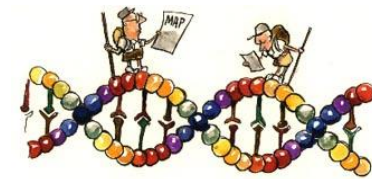


TABLE 1 | The GWAS in primary systemic vasculitides.

Disease	Number of GWAS performed	Reference	The country of origin	Number of patients ^a	Genes found	Implications in treatment
IgAV/ HSP	1	(2)	Spain	285	<i>HLA-DRB1</i> (potential relevance; not genome-wide significance)	–
KD	14	(3–16)	Taiwan, Korea, and Japan	262–1,182	<i>BCL2L11, KCNN2, TIAM1, NEBL, TUBA3C, PELI1, PLCB4/PLCB1, CRP, HLA, CD40, BLK, FCGR2A, NMNAT2, HCP5, COPB2, ERAP1, NAALADL2, ZFHX3, NFKBIL1, LTA, DAB1, IGHV</i>	SLC8A1 (Ca signaling pathway): use of calcineurin inhibitors in KD
AAV	3	(21–23)	European countries and UK	492–1,986	<i>HLA-DQ, HLA-DP, SERPINA1, PTPN22, PRTN3, SEMA6A</i>	–
TA	3	(24–26)	Turkey, North America, and Japan	379–693	<i>HLA-B/MICA, HLA-DQB1/HLA-DRB1, FCGR2A/FCGR3A, IL12B, IL6, RPS9/LILRB3</i>	IL6: use of anti-IL-6 drugs IL12B: use of therapies targeting IL-12/IL-23 IL12A, IL23R-IL12RB2: use of therapies targeting IL-12/IL-23
BD	9	(27–35)	Turkey, UK, China, Korea, Japan, Thailand, Iran, Afghanistan, Lebanon, Cape Verde, Curacao, Dominican Republic, Greece, Israel, Jordan, Morocco, and Surinam	152–3,645	<i>HLA class I (especially HLA-B51), IL10, IL23R-IL12RB2, ERAP1, STAT4, GIMAP, CCR1, KLRC4, FUT2, IL12A, NAALADL2, YIPF7, KIAA1529, CPVL, UBAC2, LOC100129342, UBASH3B</i>	

AAV, ANCA-associated vasculitis; BD, Behçet's disease; GWAS, genome-wide association studies; IgAV/HSP, immunoglobulin A vasculitis/Henoch-Schönlein purpura; KD, Kawasaki disease; TA, Takayasu arteritis; IL, interleukin; CRP, C-reactive protein.

^aThe minimum and maximum number of patients were shown when there are more than one GWAS.

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

- Agentes infecciosos como *trigger* de uma resposta imune aberrante num indivíduo geneticamente predisposto ?
 - T Lehner (1997) sugere que a imunidade a proteínas *heat-shock* microbianas homólogas das proteínas *heat-shock* 65 kD mitocondriais humanas pode ser importante na patogênese
- Para além de evidência de envolvimento do sistema imune adaptativo, os neutrófilos e a inflamação mediada pela imunidade inata desempenham um papel importante
- Envolvimento da imunidade inata + ausência de autoimunidade + natureza episódica do curso da doença → doença autoinflamatória de origem multifactorial?

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

- Quando as moléculas HLA classe I (tal como o HLA-B51) se ligam a peptídeos microbianos, precisam de se dobrar
- “*unfolded protein response*” → estado de stress endoplasmático → inflamação através da via IL-23/IL-17
- Níveis elevados de IL-17 estão documentados na DB
- ERAP1 contribui para o processamento e ligação de peptídeos a moléculas MHC classe I
- A presença de SNPs críticos na ERAP1 pode conduzir a uma “*unfolded protein response*” do HLA-B51, tendo como *trigger* uma variedade de agentes infecciosos, levando a inflamação mediada pelas células Th17

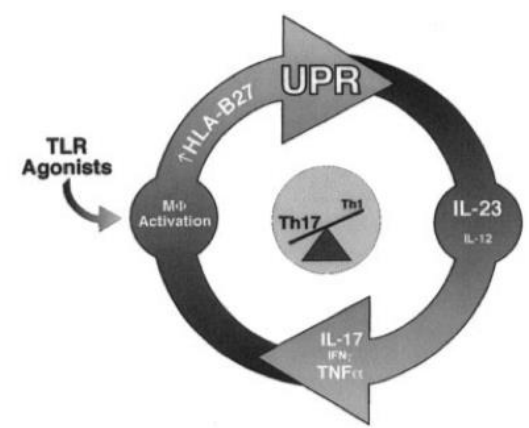


Figure 6. Proposed mechanism linking activation of the unfolded protein response (UPR) as a consequence of HLA-B27 misfolding to activation of the interleukin-23 (IL-23)/IL-17 axis. HLA-B27 up-regulation may occur initially as a result of stimulation by antigen-presenting cells with Toll-like receptor (TLR) agonists from commensal microorganisms and/or low-level interferon- γ (IFN γ) production from innate immune cells, such as natural killer cells. UPR activation is superimposed on macrophage (M ϕ) activation because of HLA-B27 misfolding, resulting in greater IL-23 production in response to TLR agonists. This, in turn, stimulates Th17 cells to produce IL-17. Th1 activation and/or double-positive IL-17/IFN γ -producing cells may help to sustain HLA-B27 expression, thus perpetuating this cycle. TNF α = tumor necrosis factor α .

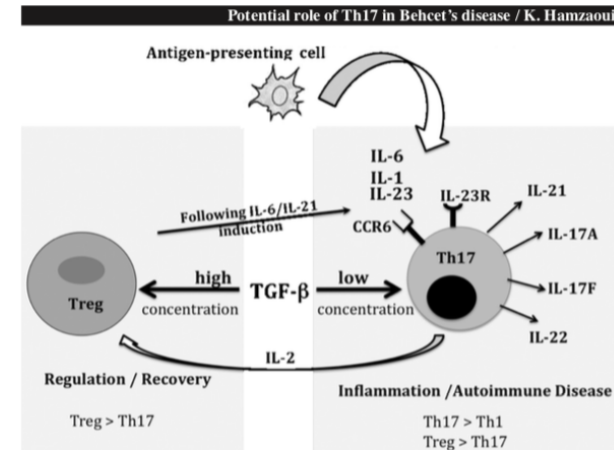


Fig. 2. Developmental pathways for the generation of pathogenic effector T Th17 cells and regulatory T cells (Treg). At the steady-state level TGF- β produced in the immune system will suppress the generation of effector T cells and induced Foxp3⁺ Treg cells, and then maintain homeostasis. However, on infection by unknown antigen (viral/bacterial antigens (HSV-1, S. Sanguis, Mykobacteries); superantigens (Staphylococcus); autoantigens (HSP60, α -crystallin, Retinal S, α -enolase))(6; 44) inducing inflammation, IL-6 produced by the activated innate immune system suppress the generation of TGF- β -induced Treg cells and induces pro-inflammatory Th17 cells. IL-1 or IL-23 drives differentiation of Th17 cells that express IL23R and CCR6. The effect of IL-1 may be enhanced by IL-23 and/or IL-6. The changes in the Treg/Th17 and Th17/Th1 ratios show the plasticity between these T cell subpopulations.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- Muito heterogênea
- Evolução habitual com exacerbações e remissões; atividade global da doença geralmente diminui ao longo do tempo



FEBRE |

Febre recorrente frequente (44%); é sinal de alerta para atingimento vascular ou neurológico grave, mas também observada em surtos de aftose oral (*PFAPA-like*)



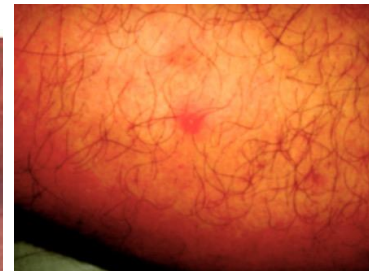
MUCOCUTÂNEO | Úlceras orais recorrentes (o sintoma mais frequente)

- Discretas, redondas ou ovais, base pseudomembranosa amarelo-cinza e halo eritematoso; lábios, língua, bochecha, palato; desaparecem sem deixar cicatriz; podem ser únicas, múltiplas, herpetiformes, *minor* ou *major*, dolorosas

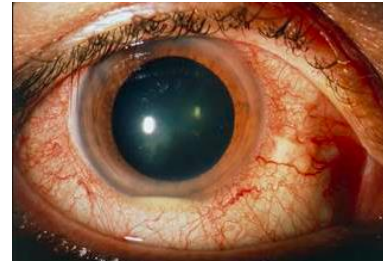


APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- Úlceras orais recorrentes
 - As *minor* cicatrizam em 7-10 dias, as major podem durar semanas
 - Podem ser a única manifestação de DB durante 6-7 anos até surgir outro sintoma
- **Úlceras genitais** | 55 – 83 (80-90% adultos); idade média 11.23 ± 4.32 anos; geralmente com margens irregulares; localização típica na vulva e escroto (glande, prepúcio, perianal; vagina); deixam frequentemente cicatriz
- **Outros** | pseudofoliculite, lesões acneiformes, eritema nodoso (++) nádegas e MIs), ...
 - Pele irritável com traumatismos ligeiros, punções, barbear...
 - Teste patergia (agulha 24G → pústula em 24 a 48 h)



APRESENTAÇÃO CLÍNICA



- **MUSCULOESQUELÉTICO |**

- 50% dos adultos com oligo ou poliartrite
- 20-40% das crianças com algum atingimento, mais frequentemente artralgias (joelhos, tornozelos, cotovelos, punhos); atingimento axial em 17% (26/156) e periférico em 47% (74/156), com curso recorrente e geralmente oligoarticular
- Miosite focal, multifocal e generalizada – muito raro

- **OCULAR |**

- Uveíte bilateral posterior com vasculite retiniana é a manifestação mais típica: panuveíte frequente
- Uveíte anterior pode ser mais frequente <10 anos, com agregação familiar
- Idade média de início 10.94 ± 3.62 anos, mais comum no sexo masculino
- Sintoma na apresentação em ~10%, menos tendência para úlceras orais
- Complicações mais comuns: sinéquias posteriores, carataras, edema macular cistóide

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- NEUROLÓGICO |

- Frequência em idade pediátrica 15-30% (50% se consideradas cefaleias isoladas)
- Nesta faixa etária, as mais frequentes são a **trombose dos seios venosos** e **parésia de pares cranianos** (sobretudo VI)
- Idade média ~**13 anos**, atingindo sobretudo **rapazes** com início precoce da doença.

Topcuoglu OM, Topcuoglu ED, Altay CM, Genc S. Imaging pearls of pediatric Behçet's disease. Eur J Radiol. 2017 Sep;94:115-124.

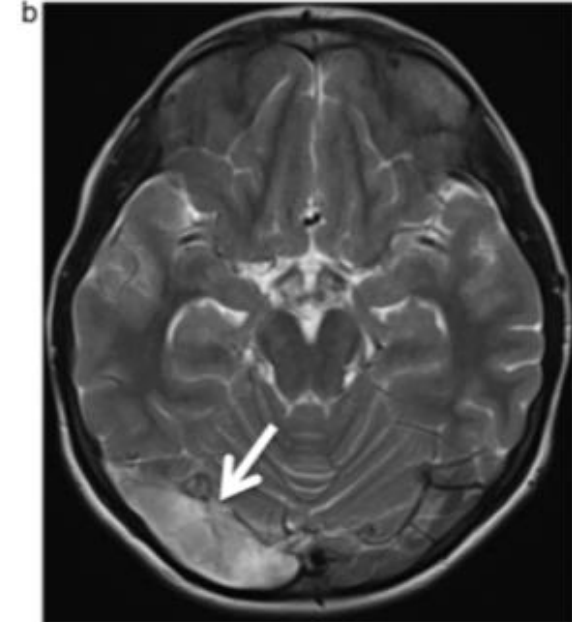
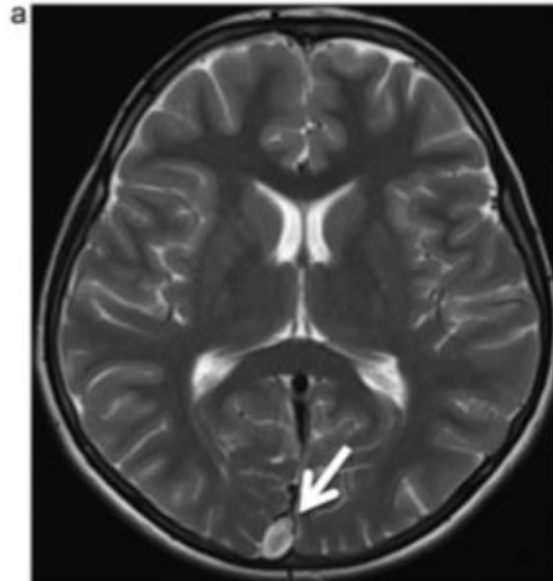


Fig. 8. Acute headache and bilateral papilledema in a 12-year-old boy with Behçet's disease. Axial T2-weighted (A and B) images reveal thrombi in the superior sagittal (arrow in A) and right transverse (arrow in B) sinuses.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

• NEUROLÓGICO |

- A apresentação pode ser **aguda** ou **crônica progressiva**
- Agudas: meningite asséptica recorrente, meningoencefalite;
LCR: ↑proteíno-rraquia, pleocitose. Lesões parenquimatosas: tronco cerebral; múltiplas lesões hiperintensas em T2 no tronco cerebral, gânglios da base e substância branca são achados típicos na RMN
- Cefaleias agudas, papiledema bilareral e hemiparesia + sinais de envolvimento do tronco (ataxia, síndrome piramidal ou extra-piramidal), epilepsia, atingimento de pares cranianos
- Lesões crônicas progressivas são parenquimatosas e vasculares – pert. neuropsiquiátricas, perda memória, depressão, ansiedade, síndrome pseudobulbar, défices sensoriomotores... geralmente irreversíveis

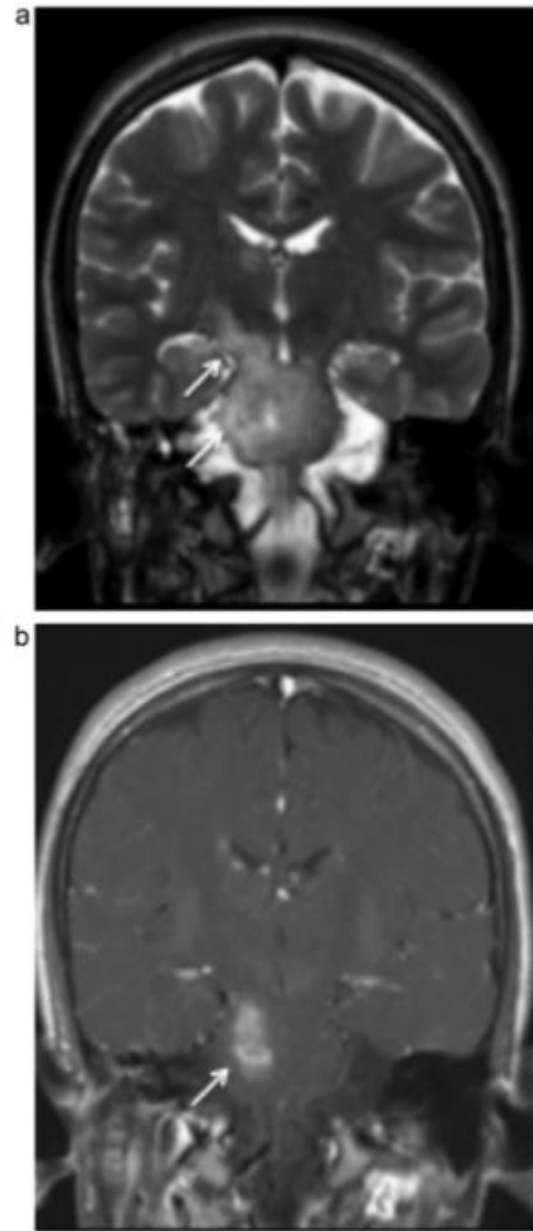


Fig. 9. Seizure and left hemiparesis in a 16-year-old boy with Behçet's disease. Coronal T2-weighted (A) image shows diffuse and expansile T2 signal increase in the midline posterior region (arrows). Contrast-enhanced coronal T1-weighted image shows heterogeneous enhancement in the pons and mesencephalon (arrows).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- **VASCULAR** | pode afetar qualquer vaso de qualquer calibre; aneurismas ou oclusões
- 5-20% em idade pediátrica; ++ sexo masculino; devem pesquisar-se outros factores predisponentes (trombofilias, anticorpos antifosfolipídicos) 
- Tromboses atingem sobretudo veias dos MIs > veia cava > artéria pulmonar (AP) → rara mas com elevada mortalidade – série recente mostrou associação de trombose ou aneurisma da AP com trombose venosa periférica e trombos intracardíacos

Ozen S, Eroglu FK. Pediatric-onset Behçet disease. Curr Opin Rheumatol. 2013 Sep

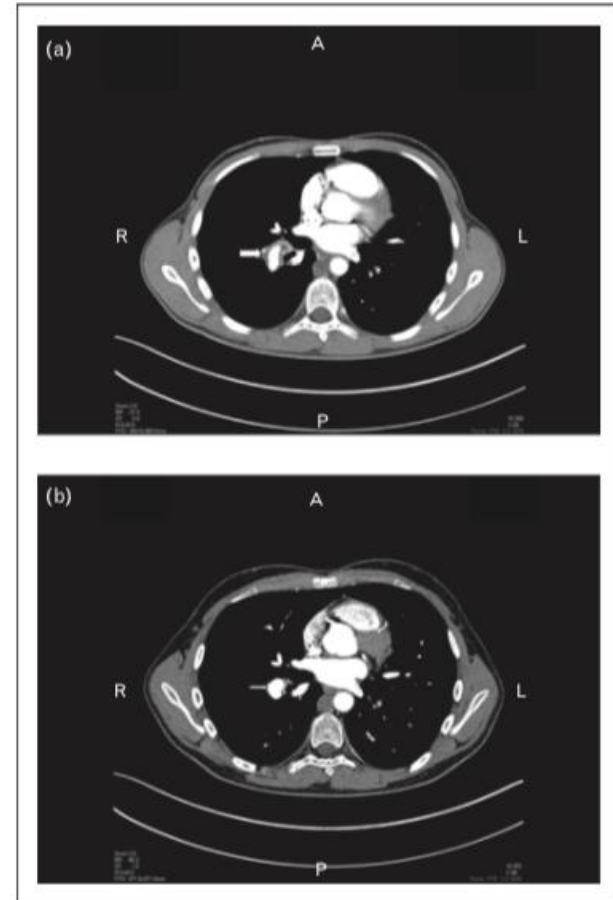


FIGURE 1. (a) CT angiogram of a child with BD shows large right inferior pulmonary artery aneurysm with the inflammation of the vessel wall (thick arrow). (b) Four months after immunosuppressive treatment (steroids, cyclophosphamide pulses and IFN- α), vessel wall inflammation of the aneurysm has markedly regressed (thin arrow). Reproduced by courtesy of B. Oguz, MD. BD, Behçet disease; CT, computed tomography.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- **DIGESTIVO** | em idade pediátrica, ~40%, essencialmente dor ou desconforto abdominal
 - Úlceras GIs, hemorragia, perfuração ...
 - Atingimento mais frequente e grave no Japão e Coreia; íleo e cólon são os locais mais frequentemente atingidos
 - As lesões podem ser histologicamente indistinguíveis das de DII
 - As úlceras digestivas são geralmente numerosas, focais, redondas e bem delimitadas
- **GENITOURINÁRIO** | Raro; amiloidose, glomerulonefrite, aneurismas artéria renal, trombose veia renal, nefrite intersticial ...
 - Orquite, epididimite, uretrite e cistite estéril (muito raros)

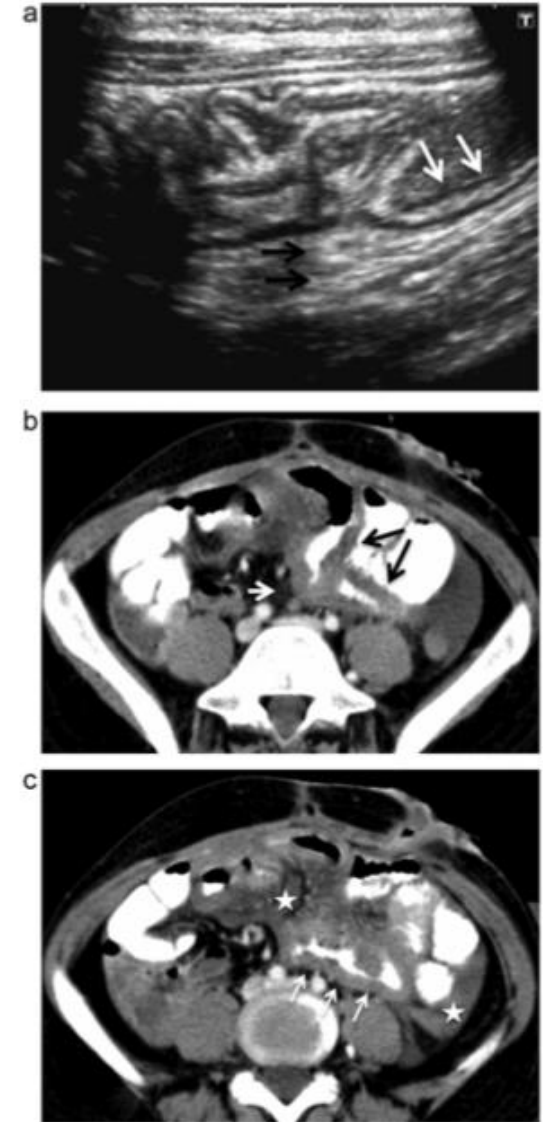
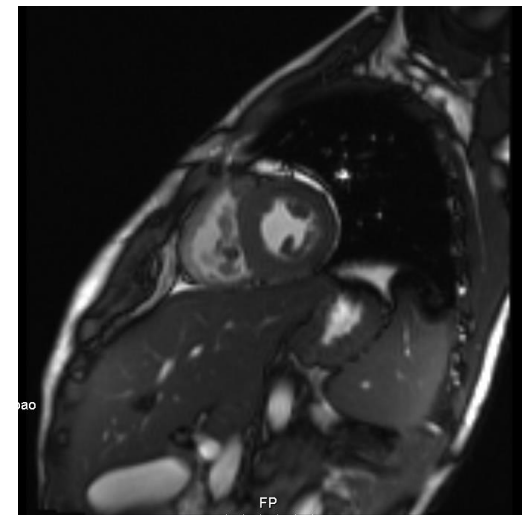


Fig. 7. Diarrhea and abdominal pain in a 16-year-old boy with Behçet's disease. Axial ultrasonography image (A) shows bowel wall thickening (white arrows) and increased mesenteric echogenicity (black arrows). Contrast-enhanced abdominal CT scans (B and C) show mass-like wall thickening in the distal ileal segments (long arrows in B and C) and fat stranding (short arrow in B) adjacent to involved bowel. There is also free fluid (stars in C) in the left paracolic gutter and between intestinal loops.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

- OUTROS |
 - O envolvimento pulmonar afecta primariamente as artérias pulmonares, mas podem ocorrer lesões parenquimatosas (nódulos e cavidades); derrame pleural e linfadenopatias mediastínicas podem ocorrer; fundamental excluir causas infecciosas
 - A vasculite pode envolver a aorta, seios de Valsalva, coronárias
 - A pericardite é comum (recorrente, hemorrágica ou derrame de pequeno volume assintomático). Ocasionalmente podem observar-se miocardite e trombos intracardíacos



APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Table 4 Frequencies of clinical characteristics of BD in children compared to adults

	Paediatric series					Adult series	
Clinical features in %	Karıncaoglu [4]	Krause [37]	Koné- Paut [7]	Atmaca [35]	Koné-Paut + [13]	Alpsoy E [38]	Krause [37]
N = patients	33	19	65	110	156	661	34
Oral aphthosis	100	100	96	100	100	100	100
Genital aphthosis	82	31.6	70	83	55	58.3	88.2
Cutaneous signs		89.5	92	76			82.4
Erythema nodosum	52	36.8	40	37	22.7	44.2	26.5
Pseudo folliculitis	51	8/19	58	39	43	55.4	ND
Pathergy test +	37	41.2	-	45.5	NS	37.8	57.1
Ocular signs	35 ^b		60		45	29.2	Approx 50 %
Anterior uveitis		47.4		31	30.1		47.1
Posterior uveitis		42.1	36	9 %	28		8.8
Retinal vasculitis		10.5			16.7		
Arthralgia/arthritis	40	47.4	56	22	41	33.4	17.6
Gastro intestinal	4.8	36.8	14	NS	4.49	1.6	11.7
Neurological ^a	7.2 ^a	26.3	15	3.6 ^a	5 ^a	3 ^a	5.8 ^a
Vascular	9.6	10.5	15	3.6	15.38	4.4	26.5
Family history of BD	19	ND	15	12	24.4	ND	ND
Age first symptom (years)	12.3 (1–16)	6.9 ± 3.9	8.4 (0–16)	11.6 (1–16)	7.83 ± 4.39	ND	30.4 ± 8

^aOther than headaches ^buveitis without details + in this study patients were classified by an international expert committee, independently of the international criteria

MCDTs NO DIAGNÓSTICO

- Os reagentes de fase aguda podem estar normais, excepto quando existe serosite, atingimento SNC ou vasculite 
- Níveis elevados de antígeno do factor von Willebrand e baixos de trombomodulina → atividade vasculite
- Não há presença de autoanticorpos
- A ausência do antígeno HLA-B51 não exclui DB, cuja frequência varia de população para população; não há correlação com a gravidade da doença
 - Num estudo português (Bettencourt *et al*, 2008) presente em 22,6% de indivíduos saudáveis (vs 40,6%)
 - Associação com aumento relativo de 7-13% na prevalência de úlceras genitais, atingimento ocular e cutâneo, e numa redução de 30% de envolvimento gastrointestinal
- Infiltração neutrofílica em biópsias de pele e ocular
- Líquido sinovial: predominância de neutrófilos e glicose baixa

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Manifestação	Frequentemente confundida com...	Na Doença de Behçet
Úlceras orais	Estomatite aftosa recorrente PFAPA	Mais dolorosas, mais frequentes e mais numerosas Ocasionalmente com úlceras <i>major</i> (>1 cm) com ocasional envolvimento de palato mole e orofaringe
Lesões papulopustulares	Acne vulgar	Presente na porção superior do tórax e extremidades Pode ser idade não típica para acne
Úlceras genitais	Artrite reativa, infecções por HSV e outras DTS, síndrome hiper-IgD	Deixam cicatriz Mais frequentemente nos lábios e escroto Raramente: glande, vagina ou cervix
Lesões eritematonodulares	Eritema nodoso de numerosas causas	Lesões múltiplas, dolorosas e recorrentes Locais atípicos: face, nádegas, pescoço e antebraços Deixam pigmentação residual Evidência de vasculite em biópsia
Uveíte não granulomatosa	Diversas causas de uveíte infecciosa e não infecciosa	Mais frequentemente do sexo masculino Envolvimento bilateral e recidivas frequentes com atingimento sobretudo posterior
Trombose de veias dos MIs	Idiopática; trombofilias	Mais frequentemente do sexo masculino Envolvimento bilateral, recidivas frequentes com recanalização incompleta e formação de colaterais Envolvimento de veias superficiais e profundas

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Manifestação	Frequentemente confundida com...	Na Doença de Behçet
Trombose seios venosos cerebrais	Idiopático; DII; trombofilias	Mais frequentemente adolescentes do sexo masculino Início subagudo frequente Enfartes venosos raros Elevação marcadores inflamatórios Raro manifestar-se com défices focais e crises
Envolvimento parenquimatosos SNC	Doenças desmielinizantes, sarcoidose, linfoma, tuberculose	Envolvimento predominante do tronco e/ou gânglios da base Lesões grandes e confluentes, estendendo-se desde o tronco até ao diencefalo e ggs base Atrofia do tronco é quase patognomónica
Atingimento da artéria pulmonar, aneurismas arteriais periféricos ou aorta abdominal	Arterite Takayasu D. Kawasaki	Mais frequentemente do sexo masculino Trombose uniforme, geralmente múltipla (AP) Solitária nos aneurismas periféricos e da AA Oclusões geralmente trombóticas Estenoses ou oclusões com espessamento concêntrico da parede NÃO são compatíveis com DB Aneurismas da artéria pulmonar são quase patognomónicos

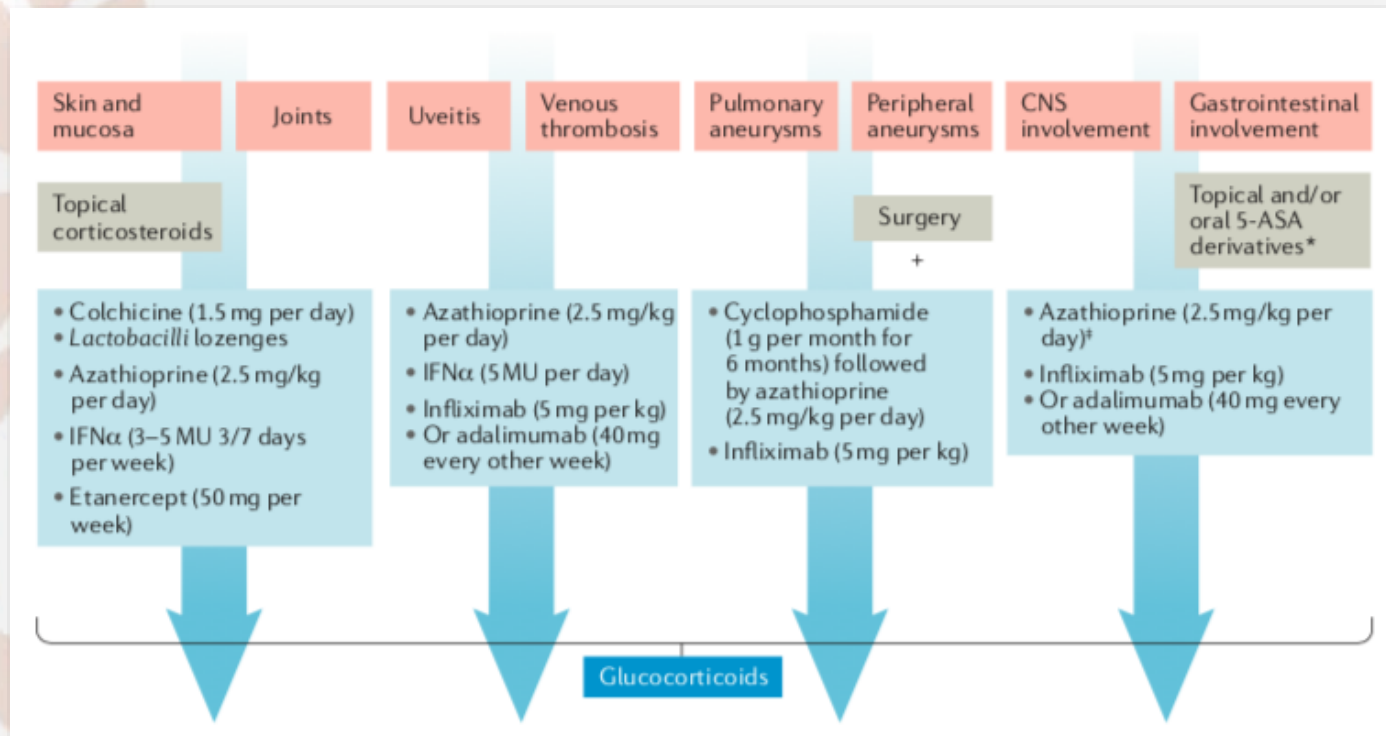
EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO



- A evolução é recorrente e imprevisível
- Em idade pediátrica permanece frequentemente activa, com sintomas novos a surgirem com o tempo; em idade adulta os sintomas geralmente diminuem ao longo do tempo 
- Numa coorte retrospectiva de 817 crianças e adultos, seguidos durante uma mediana de 7.7 anos, a taxa de mortalidade foi de 5%: doença vascular (43.9%), neoplasia (14.6%), atingimento SNC (12.2%) e sépsis (12.2%). 
- A mortalidade associou-se com idade mais jovem (15–25 anos), sexo masculino, atingimento arterial e um número elevado de exacerbações

TRATAMENTO

- Todos os doentes devem ser orientados para consulta de Reumatologia Pediátrica
- O tratamento é individualizado de acordo com as manifestações clínicas



Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Jan 24;14(2):119.

2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome

Hatemi G, et al. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:808–818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225

TRATAMENTO

	Overarching principles and recommendations	Level of evidence*	Strength of recommendation †
Overarching principles	▶ BS is a condition that typically runs a relapsing and remitting course and the goal of treatment is to promptly suppress inflammatory exacerbations and recurrences to prevent irreversible organ damage. ▶ A multidisciplinary approach is necessary for optimal care. ▶ Treatment should be individualised according to age, gender, type and severity of organ involvement and patient's preferences. ▶ Ocular, vascular, neurological and gastrointestinal involvement may be associated with a poor prognosis. ▶ Disease manifestations may ameliorate over time in many patients.	NA	NA
1. Mucocutaneous involvement	Topical measures such as steroids should be used for the treatment of oral and genital ulcers. Colchicine should be tried first for the prevention of recurrent mucocutaneous lesions especially when the dominant lesion is erythema nodosum or genital ulcer (IB). Papulopustular or acne-like lesions are treated with topical or systemic measures as used in acne vulgaris (IV).	IB/IV	A/D
	Leg ulcers in BS might be caused by venous stasis or obliterative vasculitis. Treatment should be planned with the help of a dermatologist and vascular surgeon.	IV	D
	Drugs such as azathioprine, thalidomide, interferon-alpha, TNF-alpha inhibitors or apremilast should be considered in selected cases.	IB	A
2. Eye involvement	Management of uveitis of BS requires close collaboration with ophthalmologists with the ultimate aim of inducing and maintaining remission. Any patient with BS and inflammatory eye disease affecting the posterior segment should be on a treatment regime such as azathioprine (IB), cyclosporine-A (IB), interferon-alpha (IIA) or monoclonal anti-TNF antibodies (IIA). Systemic glucocorticoids should be used only in combination with azathioprine or other systemic immunosuppressives (IIA).	IB/IIA	A/B
	Patients presenting with an initial or recurrent episode of acute sight-threatening uveitis should be treated with high-dose glucocorticoids, infliximab or interferon-alpha. Intravitreal glucocorticoid injection is an option in patients with unilateral exacerbation as an adjunct to systemic treatment.	IIA	B
10. Joint involvement	Colchicine should be the initial treatment in BS patients with acute arthritis. Acute monoarticular disease can be treated with intra-articular glucocorticoids. Azathioprine, interferon-alpha or TNF-alpha inhibitors should be considered in recurrent and chronic cases.	IB	A

2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome

Hatemi G, et al. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:808–818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225

TRATAMENTO

3. Isolated anterior uveitis	Systemic immunosuppressives could be considered for those with poor prognostic factors such as young age, male sex and early disease onset.	IV	D
4. Acute deep vein thrombosis	For the management of acute deep vein thrombosis in BS, glucocorticoids and immunosuppressives such as azathioprine, cyclophosphamide or cyclosporine-A are recommended.	III	C
5. Refractory venous thrombosis	Monoclonal anti-TNF antibodies could be considered in refractory patients. Anticoagulants may be added, provided the risk of bleeding in general is low and coexistent pulmonary artery aneurysms are ruled out.	III	C
6. Arterial involvement	For the management of pulmonary artery aneurysms, high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide are recommended. Monoclonal anti-TNF antibodies should be considered in refractory cases. For patients who have or who are at high risk of major bleeding, embolisation should be preferred to open surgery.	III	C
	For both aortic and peripheral artery aneurysms, medical treatment with cyclophosphamide and corticosteroids is necessary before intervention to repair. Surgery or stenting should not be delayed if the patient is symptomatic.	III	C
7. Gastrointestinal involvement	Gastrointestinal involvement of BS should be confirmed by endoscopy and/or imaging. NSAID ulcers, inflammatory bowel disease and infections such as tuberculosis should be ruled out.	III	C
8. Refractory/severe gastrointestinal involvement	Urgent surgical consultation is necessary in cases of perforation, major bleeding and obstruction. Glucocorticoids should be considered during acute exacerbations together with disease-modifying agents such as 5-ASA or azathioprine. For severe and/or refractory patients, monoclonal anti-TNF antibodies and/or thalidomide should be considered.	III	C
9. Nervous system involvement	Acute attacks of parenchymal involvement should be treated with high-dose glucocorticoids followed by slow tapering, together with immunosuppressives such as azathioprine. Cyclosporine should be avoided. Monoclonal anti-TNF antibodies should be considered in severe disease as first-line or in refractory patients.	III	C
	The first episode of cerebral venous thrombosis should be treated with high-dose glucocorticoids followed by tapering. Anticoagulants may be added for a short duration. Screening is needed for vascular disease at an extracranial site.	III	C

CONCLUSÕES

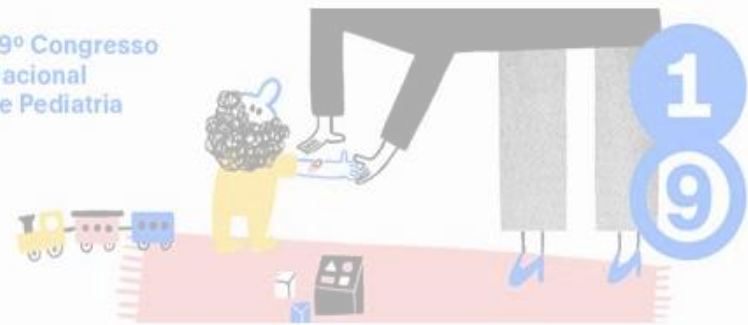
- A Doença de Behçet em idade pediátrica é rara mas provavelmente subdiagnosticada
- A apresentação clínica é semelhante à do adulto, com algumas particularidades como a distribuição igual entre sexos, a elevada proporção de trombose dos seios venosos como complicação neurológica e a preponderância dos factores genéticos (antecedentes familiares e fenómeno de antecipação genética)
- O diagnóstico pode ser difícil pela paucidade de sintomas na apresentação; por outro lado, uma vez que as manifestações clínicas são muito heterogéneas, o diagnóstico diferencial pode ser vasto e complexo
- É fundamental um elevado grau de suspeição nos casos que se apresentam *de novo* → papel fulcral do pediatra geral... "nem todas as aftas são Behçet"

CONCLUSÕES

- A publicação de uma proposta de critérios de classificação em idade pediátrica foi um passo fundamental para permitir uniformização e planeamento de ensaios clínicos
 - Melhor reconhecimento da patologia e consequente diminuição do atraso diagnóstico
 - A validação de critérios é sempre difícil em doenças raras
- Aguarda-se a criação de uma escala de atividade da doença e a avaliação das melhores estratégias terapêuticas em idade pediátrica
- Os estudos pan-genómicos continuarão a ajudar-nos a compreender melhor a patofisiologia e a personalizar as opções terapêuticas caso a caso
 - Provavelmente não há “uma” Doença de Behçet, mas sim “várias” (Síndrome de Behçet)

24 - 26 out 2018
Centro de Congressos
do Estoril

19º Congresso
Nacional
de Pediatria



You've never heard of Behcet's disease?
Well join the club,
most of my doctors
haven't either.



someecards
user card



OBRIGADA

mariana.j.rodrigues@gmail.com