

# Doença de Behçet e linfoma. Associação fortuita?

## *Behçet disease and lymphoma. Casual association?*

João Pedro Ferreira, Fabienne Gonçalves, João Araújo Correia, Luciana Xavier, Pedro Farrajota

### Resumo

A doença de Behçet (DB) caracteriza-se, classicamente, por uma tríade sintomática de úlceras orais recorrentes, úlceras genitais e uveíte.

A DB é sistémica, com desenvolvimento de lesões vasculíticas ou vasculopáticas nas áreas afectadas. Estas áreas podem apresentar evidência microscópica de infiltração tecidual com células T e neutrófilos.

A associação com Linfoma não-Hodgkin tem sido reportada em raros casos, não permitindo afirmar relação causal.

Reportamos um caso de Linfoma não-Hodgkin em doente com doença de Behçet, com revisão de literatura neste contexto.

Palavras-chave: doença de Behçet, linfoma não-Hodgkin, associação.

### Abstract

*Behçet disease (BD) is characterized by a triple-symptom complex of recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, and uveitis.*

*Systemic involvement of multiple organs is observed in Behçet disease, based primarily in the development of vasculitis or vasculopathies lesions in the affected areas. These areas may demonstrate microscopic evidence of inflammatory tissue infiltration with both T cells and neutrophils.*

*Association with Non-Hodgkin Lymphoma has been reported in few cases, but does not allow establishing causal relationship.*

*In this paper we report a case of Non-Hodgkin Lymphoma in a patient with Behçet disease and literature review.*

*Key words: Behçet disease, non-Hodgkin lymphoma, association.*

### INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (DB) caracteriza-se, classicamente, por uma tríade sintomática de úlceras orais recorrentes, úlceras genitais e uveíte.

Hipócrates descreveu a doença no século quinto AC, todavia, a primeira descrição da síndrome foi atribuída ao dermatologista turco Hulusi Behçet em 1924. Desde então, esta síndrome tem sido referida como doença de Behçet.<sup>1</sup>

As teorias quanto à patogénese da DB, apontam para etiologia auto-imune. Pesquisas recentes sugerem que exposição a um agente infeccioso pode despoletar uma reacção imunológica cruzada. Os agentes infecciosos propostos incluem o vírus Herpes simplex e as bactérias *Streptococcus spp*, *Staphylococcus spp* e *Escherichia coli*. Todos co-habitam na cavidade oral.

A DB é uma doença sistémica. Verifica-se presença de lesões vasculíticas ou vasculopáticas nas áreas afectadas. Estas áreas podem apresentar evidência microscópica de infiltração tecidual com células T e neutrófilos.<sup>2</sup>

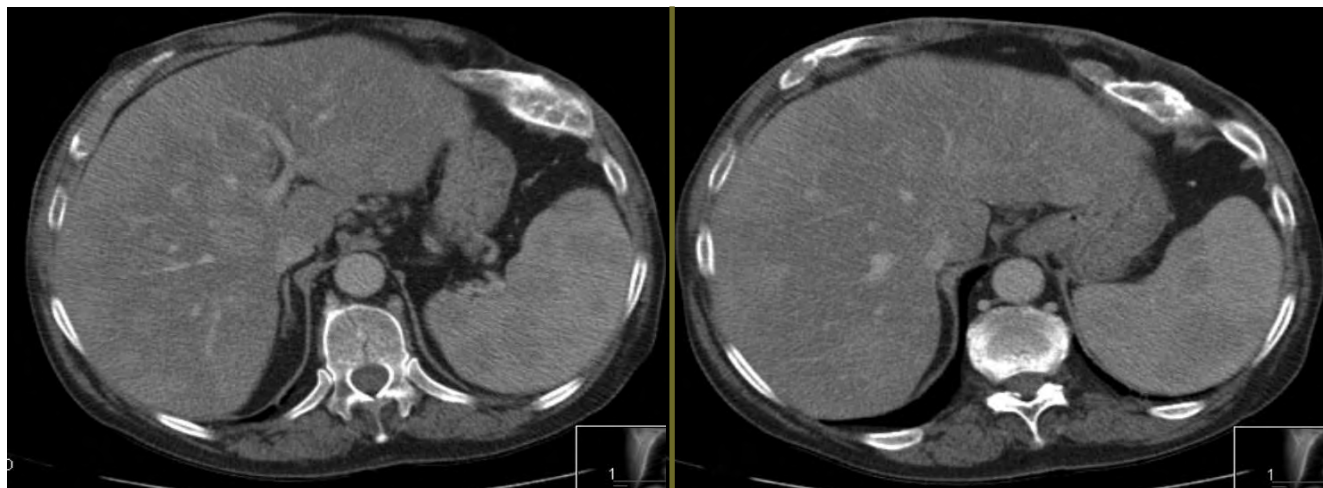
Tem sido demonstrada maior prevalência de HLA-B51 em populações da Turquia, Médio Oriente e Japão, correspondendo a maior incidência de doença de Behçet nestas populações, contudo o HLA-B51 não influencia a gravidade dos sintomas.

A prevalência de DB em Portugal é de 2,4 casos por 100.000 habitantes, semelhante à dos países europeus da bacia mediterrânica.<sup>3</sup>

Embora a tríade diagnóstica seja mencionada classicamente, os critérios de diagnóstico têm vindo a ser alterados. Em 1990, o *International Study Group (ISG) for Behçet's Disease* propôs como critério inicial de diagnóstico a ocorrência de pelo menos 3 episódios de ulceração oral herpetiforme ou aftosa num período de 12 meses. Para confirmar o diagnóstico, pelo menos 2 dos seguintes critérios têm de ser demonstrados: 1) úlceras genitais recorrentes; 2) lesões oftálmicas, incluindo uveíte posterior, anterior ou vasculite da retina; 3) lesões cutâneas, incluindo lesões eritema nodoso like, papulares, pústulares ou acneiformes; 4) resultados positivos em teste de patergia, caracteriza-

Serviço de Medicina Interna, Unidade A, do Centro Hospitalar do Porto (CHP)

Recebido para publicação a 09.12.10  
Aceite para publicação a 28.09.11



Lesões focais sólidas hepáticas e esplênicas.

FIG. 1 e 2

do pela formação de pápula eritematosa ou pústula ( $\geq 2$  mm de maior diâmetro) que aparece na primeiras 48h após picada na face anterior do antebraço.

A associação com Linfoma não-Hodgkin tem sido reportada em raros casos, não permitindo afirmar relação causal.

Reportamos um caso de Linfoma não-Hodgkin em doente com doença de Behçet, com revisão de literatura neste contexto.

### CASO CLÍNICO

Homem de 75 anos, agricultor e sapateiro, autónomo, com doença de Behçet (critérios: úlceras orais e genitais recorrentes e uveíte anterior) com mais de 30 anos de evolução. Assintomático sob corticoterapia crónica em baixa dose (Deflazacorte 6 mg/dia). Durante os primeiros 2 anos após o diagnóstico fez Colquicina (1 mg/dia), com redução de crises aftosas, mas sem resolução satisfatória. Não fez terapêutica imunossupressora.

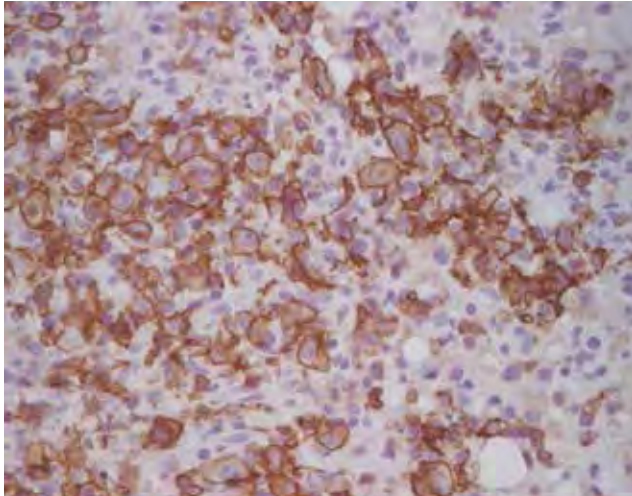
Nos 6 meses que antecederam a admissão inicia sintomas B de *Ann Arbor* (perda ponderal  $>10\%$  do peso corporal, febre recorrente e suores nocturnos), sensação de enfartamento com náuseas pós-prandiais e dispneia de agravamento progressivo.

Na semana que antecedeu a admissão refere edema súbito e dor no membro inferior direito.

À entrada sem alteração do estado mental, hemodinamicamente estável, apirético, taquipneico, com dor abdominal despertada à palpação profunda, bordo

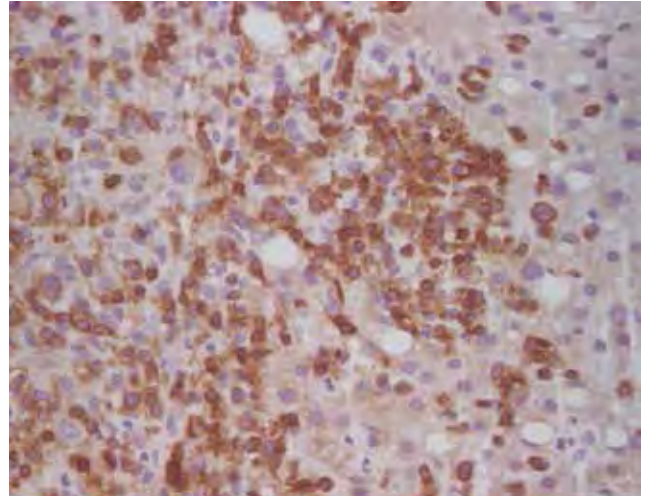
hepático palpável dois dedos abaixo da grade costal em inspiração profunda, baço não palpável, sem sinais de irritação peritoneal; edema do membro inferior direito até à raiz da coxa; adenopatia não dolorosa com cerca de 2 cm de maior diâmetro, móvel com consistência de borracha, palpável no triângulo posterior do pescoço. Analiticamente salientava-se insuficiência respiratória hipoxémica, anemia hipoproliferativa normocrómica e normocítica (Hgb 11,7 g/dL), linfopenia ( $170 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), trombocitopenia ligeira ( $105 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), elevação de transaminases (AST/ALT:253/205 UI/L), aumento de desidrogenase láctica (679 UI/L) e beta-2 microglobulina (3475 ng/mL). Estudo imunológico sem particularidades. Marcadores víricos (hepatite B, C, Epstein-Barr e VIH) negativos. Ecografia abdominal mostrava inúmeras lesões hipocóicas afectando fígado, baço e gânglios no hilo hepático condicionando ligeira hepatoesplenomegalia. Angio-TAC toraco-abdomino-pélvico mostrava tromboembolismo pulmonar central e extensa trombose venosa (ilíaca e femoral) direita; conglomerado adenopático mediastínico anterior; múltiplas lesões focais sólidas hepáticas e esplênicas (Fig.1 e 2). Ecocardiograma não evidenciava disfunção ventricular direita.

Optou-se por realização de biopsia de lesão hepática, cujo estudo anátomo-patológico é compatível com linfoma não Hodgkin (LNH) B de grandes células (Fig. 3, 4 e 5- imunohistoquímica; 6- hematoxilina e eosina). Sem alterações sugestivas de envolvimento medular ou de sangue periférico por doença linfopro-



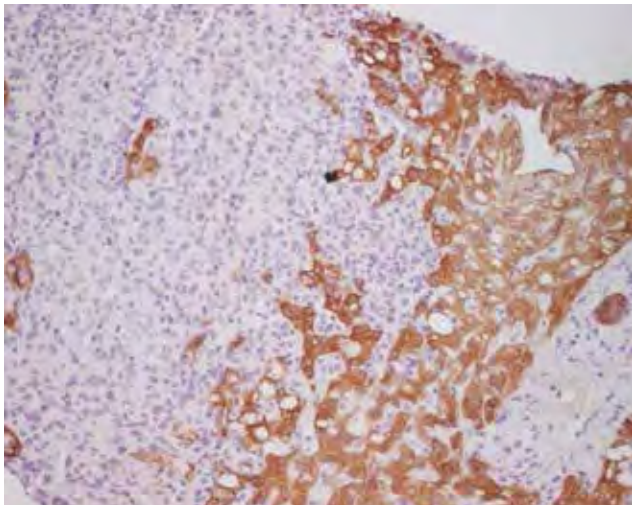
Imunoreatividade para CD20 em grandes células.

FIG. 3



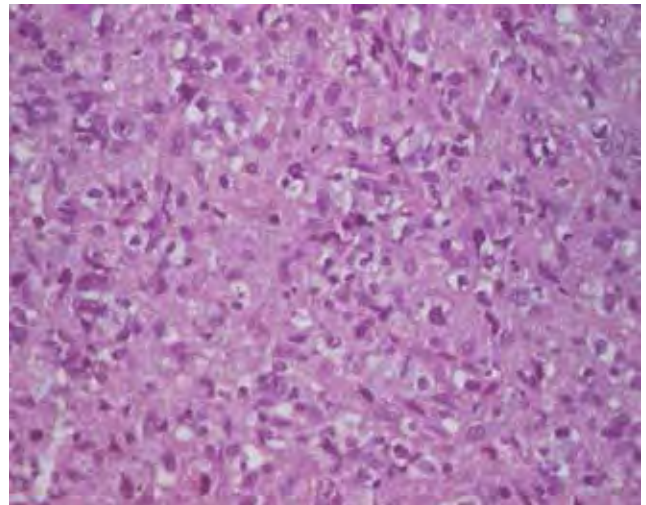
Imunoreatividade para CD3 observada em linfócitos - infiltrado de natureza reactiva.

FIG. 4



Imunoreatividade dos hepatócitos para CAM 5.2 (citoqueratinas de baixo peso molecular) - fronteira entre a neoplasia e as trabéculas hepatocitárias.

FIG. 5



Neoplasia de grandes células dispostas em "toalha", observando-se figuras de mitose.

FIG. 6

liferativa (imunofenotipagem/anatomia patológica).

Resumindo, estado pró-trombótico em contexto de LNH B de grandes células, estágio IV-B: IPI 4 (ECOG 1). Iniciado ciclo de quimioterapia (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisolona), sem Antraciclina devido a idade e insuficiência respiratória; Enoxaparina em dose terapêutica e meia compressiva. Verificada resolução progressiva de insuficiência respiratória e dimi-

nuição franca de edema do membro inferior direito.

Teve alta mantendo bom estado geral e com capacidade de realização de todas as actividades da vida diária. Continua esquema de quimioterapia em ambulatório.

#### DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os LNH são um grupo heterogêneo de neoplasias

linfoproliferativas, com diversos padrões de comportamento e resposta à terapêutica.<sup>1</sup> Habitualmente originam-se nos tecidos linfóides e disseminam para outros órgãos. Ao contrário da doença de Hodgkin, os LNH são muito menos previsíveis e têm maior predileção para disseminar em sítios extra-nodais. O prognóstico depende do tipo histológico, estágio e terapêutica instituída. A maioria (i.e. 80-90%) dos LNH tem origem em células B.<sup>4</sup>

Os LNH podem dividir-se em dois grandes grupos de prognóstico – indolentes e agressivos. Os linfomas indolentes têm um prognóstico relativamente bom, com sobrevida média de 10 anos. A maioria dos linfomas indolentes tem morfologia nodular ou folicular. Os LNH de tipo agressivo, têm pior prognóstico, contudo um número significativo destes doentes (cerca de 30%) podem curar-se com quimioterapia.<sup>4</sup>

De modo geral, a sobrevida média aos 5 anos é de aproximadamente 50-60%. A maioria das recorrências ocorre nos primeiros 2 anos de tratamento.

A incidência de LNH parece ter vindo a aumentar aproximadamente 3% ao ano, contudo estes dados podem ser confundidores pela constante evolução nos meios auxiliares de diagnóstico. Actualmente os LNH correspondem a 5% de novas neoplasias em homens e 4% em mulheres.

Há várias etiologias propostas para os LNH: anormalias genéticas com translocações cromossómicas ou rearranjos moleculares; factores ambientais (pesticidas, herbicidas, tintas, petróleo, plásticos e produtos sintéticos); exposição a quimioterapia ou radioterapia; vírus (p.e. vírus Epstein-Barr, HTLV-1, HHV-8); estados de imunodeficiência (adquirida e congénita); patologias do tecido conectivo, incluindo síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, tiroidite linfocítica crónica e lúpus eritematoso sistémico; linfomas do tracto gastrointestinal em doentes com doença celíaca e doença inflamatória intestinal; linfoma MALT gástrico, observado frequentemente em associação com infecção a *Helicobacter pylori*.<sup>4</sup>

No caso particular da doença de Behçet, raramente se associa a neoplasias malignas. Na maioria dos casos a natureza auto-imune da doença e/ou imunossupressão farmacológica têm sido identificados como factores causais.<sup>5-12</sup>

Há 53 casos descritos na *Pubmed* de DB associada a linfoma. Encontram-se 30 resultados quando o cruzamento é feito com LNH de células B grandes. No CHP não há outro caso descrito.

As meta-análises realizadas não encontram evidência que a exposição a corticoesteróides ou anti-inflamatórios não esteróides sejam factores de risco para LNH.<sup>7</sup>

A associação de DB com NHL é rara e não permite inferir relação. Contudo devemos estar atentos à possibilidade da sua ocorrência. ■

## Bibliografia

1. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. May 5 1990;335(8697):1078-1080.
2. Emmi L, Brugnolo F, Salvati G et al. Immunopathological aspects of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13(6):687-691.
3. Jorge Crespo et al. Doença de Behçet - Casuística Nacional. *Rev Port Med Int.*, 1997; 4(4):225-232.
4. American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society, American College of Surgeons. Non-Hodgkin's lymphoma. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbrow JW, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven 1997:289-294.
5. Adamantides B. A case of recurrent hypopyon iritis. *Medical Society of Athens* 1930;586-593.
6. Cengiz M, Altundag MK, Zorlu AF et al. Malignancy in Behçet disease: a report of 13 cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2001;20(4):239-244.
7. S. Bernatsky, J.L. Lee, E. Rahme. Non-Hodgkin's lymphoma-meta-analyses of the effects of corticosteroids and nono-steroidal anti-inflammatories. *Rheumatology* 2007; 46:690-694.
8. Ahn JK, Oh JM, Lee J, Koh EM, Cha HS. Behçet's disease associated with malignancy in Korea: a single center experience. *Rheumatol Int*. 2010;30(6):831-835.
9. Houman MH, Ben Ghorbel I, B'Chir-Hamzaoui et al. Intestinal lymphoma associated with Behçet disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001;152(6):415-418.
10. J GYamamoto T, Tamura M, Hamazu T et al. Intestinal Behçet's disease associated with non-Hodgkin's lymphoma. *Gastroenterol*. 1997;32(2):241-245.
11. Kaklamani VG, Tzonou A, Kaklamani PG. Behçet's disease associated with malignancies. Report of two cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(4 Suppl 38):S35-41.
12. Abe T, Yachi A, Yabana T et al. Gastric non-Hodgkin's lymphoma associated with Behçet's disease. *Intern Med*. 1993;32(8):663-667.