

Doença de Behçet Casuística nacional

Behçet's disease
A national casuistic

Grupo Nacional para o Estudo
da Doença de Behçet*

Jorge Crespo*

Resumo

Criado em Janeiro de 93, o Grupo Nacional para o Estudo da Doença de Behçet é um núcleo que reúne médicos hospitalares de diversas especialidades, partilhando entre si um interesse comum por este quadro.

Com a colaboração de 59 médicos de 12 hospitais do Norte, Centro e Sul bem como da ilha da Madeira, foi possível fazer um levantamento de 241 doentes (121 homens e 120 mulheres, com idade média = $38,6 \pm 11,8$ anos), cujo diagnóstico foi confirmado de acordo com os critérios definidos pelo International Study Group for Behçet's Disease. A análise epidemiológica que se apresenta permitiu chegar às seguintes conclusões principais:

A DB é uma doença de início precoce, habitualmente entre a 2ª e a 4ª décadas de vida (idade média de início = $25,8 \pm 11,1$ anos). A aftose oral de repetição é a primeira manifestação da doença em 78% dos casos. O compromisso ocular é o mais invalidante, surgindo em 74% dos casos. No seu conjunto, 80% das manifestações são bilaterais e em 52% do total deixam sequelas. As manifestações cutâneas surgem em 82% dos casos, com destaque para a pseudo-foliculite que aparece em 62% do seu total. A aftose genital surge em 80% dos casos. O teste da patergia mostrou-se positivo em 40% das situações em que foi pesquisado. As manifestações articulares, não sendo critério diagnóstico, foram o primeiro sintoma a surgir em 7% das situações. No total, 85% dos doentes mostraram algum tipo de envolvimento articular. O diagnóstico clínico da DB é demorado ($7,0 \pm 7,5$ anos), mas conta com um atraso inevitável, devido ao tempo que tem de decorrer até aparecimento dos critérios indispensáveis, de

$4,0 \pm 4,7$ anos (limites de 0 a 21 anos). A aftose oral de repetição é muito frequente nas famílias de doentes com DB, surgindo em 42% dos familiares directos até ao 2º grau. O HLA B5 está presente em 64% dos casos em que foi avaliado, o que define um risco relativo de 4,5. Em todos os doentes B5 positivos em quem foi possível realizar o B51, este mostrou-se também positivo.

Palavras chave: doença de Behçet, epidemiologia, Portugal

Abstract

Since January 1993 a National Study Group from Portugal gathers physicians from different specialties, that share a common interest in this clinical syndrome. As a result, it was possible to obtain a population of 241 patients from the whole country (121 males / 120 females, average age = $38,6 \pm 11,8$ years), with diagnostic criteria as defined by the ISGBD. The following conclusions were reached:

BD is a condition of early onset, usually between the 2nd and 4th decades of life (average age of onset from first symptom = $25,8 \pm 11,1$ years). Recurrent episodes of oral ulceration is the presenting manifestation in 78% of cases. Ocular involvement is the most disabling complication, being observed in 74% of cases. Of these, 80% present with bilateral involvement, with permanent sequelae in 52%. Cutaneous findings are observed in 82%, with pseudofolliculitis found in 62% of the total. Genital apthae were observed in 80% of cases. A positive pathergy test was displayed in 40%. Joint disturbances, not a diagnostic criterion, was the first clinical finding in 7% of all cases. As a whole, 85% of patients showed some joint involvement. The clinical diagnosis of BD is late ($7,0 \pm 7,5$ years), but there is an inevitable delay in diagnosis of $4,0 \pm 4,7$ years (range: 0-21), due to the need to obtain and associate the necessary diagnostic criteria. Recurrent oral ulceration is a frequent finding in family members of BD patients, being observed in 42% of first and second degree relatives. HLA B5 is found positive in 60% of cases, defining a relative risk of 4,5. In all B5 positive cases, in whom B51 was tested, 100%, had a positive result.

Key words: Behçet's disease, epidemiology, Portugal

Introdução

A Doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistémica de natureza desconhecida, caracterizada pela forma tão particular como afecta o organismo, com especial relevo para as estruturas mucocutâneas e oculares.

O seu diagnóstico é baseado em critérios exclusivamen-

*Os médicos e hospitais participantes neste Grupo de Estudo encontram-se referidos no final do artigo.

*Coordenador do Grupo. Serviço de Medicina III dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 16.7.97

te clínicos que, de acordo com o International Study Group for Behçet's Disease (ISGBD), são definidos pela presença indispensável de aftose bucal de repetição (AOR) associada a mais 2 de 4 critérios: aftose genital, lesões oculares (inflamação de qualquer segmento do globo ocular ou dos vasos da retina), lesões cutâneas (pseudofoliculite, eritema nodoso, pápulo-pústulas) e teste de patergia positivo (aparecimento de pápula ou pústula cerca de 48 h. após picada asséptica da pele)¹.

Com expressão variável, ainda que sem carácter diagnóstico, encontram-se também manifestações articulares (mecânicas, inflamatórias ou mistas com as localizações e formas de expressão mais diversas), vasculares (tromboflebitides, trombozes e outras), manifestações do sistema nervoso central, gastrintestinais, pulmonares e até de outros aparelhos e sistemas, para além de sintomas e sinais gerais².

O presente trabalho traduz o resultado do levantamento nacional feito pelo Grupo de Estudo da Doença de Behçet. Trata-se de um grupo cooperativo inter-hospitalar e multidisciplinar que, sob a égide do Núcleo de Estudos de Doenças Auto-Imunes da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna, reúne médicos das áreas de Medicina Interna, Oftalmologia, Reumatologia, Dermatologia e Imunologia, com interesse manifesto por este quadro clínico.

O primeiro caso pontual de DB descrito em Portugal remonta a 1946 (Moreira Monteiro³). Poucos anos depois, surgem mais duas referências pela iniciativa de Artur Pina, Fernando Fonseca e Francisco Branco^{4,5}. Souza Ramalho apresenta os seus primeiros casos pessoais em 1969, prosseguindo depois, com Guerra Rodrigo e outros, uma excelente divulgação da DB e dos casos que lhes eram referenciados^{6,7,8,9,10}. Mais tarde, veio a apresentar uma primeira panorâmica nacional desta doença, fazendo uma análise apenas numérica de alguns dos casos identificados fora da área Sul, chegando a uma primeira estimativa da prevalência da DB em Portugal de 1,3 doentes por 100.000 habitantes¹¹.

Outros trabalhos têm vindo a surgir, apresentados por grupos portugueses dos principais centros médicos, atestando o interesse que esta doença continua a despertar entre nós^{12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25}.

Com este trabalho alargado de levantamento individual, pensamos ter conseguido uma boa perspectiva de conjunto nacional, face ao equilíbrio apresentado na avaliação das zonas Norte, Centro, Sul e Madeira.

Doentes e métodos

O actual levantamento foi feito com base num protocolo individual que resultou do consenso de vários clínicos de hospitais de Lisboa, Porto, Coimbra, Almada e Viseu que, inicialmente, mais se interessaram por este tema. Foi depois proposto, de uma forma que procurou ser tão alargada quanto possível, a vários grupos

de trabalho de hospitais centrais e distritais, no âmbito multidisciplinar acima descrito.

Abrangeu 241 doentes com critérios de diagnóstico confirmados de acordo com as determinações do ISGBD, nos quais se avaliaram parâmetros clínicos (diagnósticos e não diagnósticos) da sua história actual, bem como os antecedentes pessoais e familiares. Foi também questionada a terapêutica utilizada, com uma avaliação da sua eficácia.

O teste da patergia foi aconselhado a ser realizado por picada na face anterior do antebraço com agulha não descartável.

Nalguns doentes pudemos contar com a avaliação dos antígenos HLA da classe I. Para estabelecer a sua correlação com a população normal, foram utilizados 2144 indivíduos aparentemente saudáveis, oriundos das regiões Norte, Centro e Sul do País, tipados para HLA nos respectivos Centros de Histocompatibilidade - Lusotransplante (ver referência no final). Este grupo era constituído, principalmente, por familiares de candidatos a transplante de medula e dadores dos painéis celulares locais. A fenotipagem dos antígenos HLA foi efectuada por métodos serológicos, recorrendo ao teste de microlinfocitotoxicidade (Terasaki e McClelland, 1964), com anti-soros específicos.

As frequências antigénicas (fa) apresentadas foram obtidas por contagem directa. As frequências génicas (fg) resultam da aplicação da fórmula: $fg = 1 - fa$.

Na análise estatística foram utilizados o teste t de Student para avaliação das diferenças de médias de valores quantitativos entre dois grupos e o teste do χ^2 para avaliação da incidência de variáveis discretas (nominais) entre dois grupos. O risco relativo foi definido pela fórmula de Haldane: $(doentes\ positivos + 1) \times (controlos\ negativos + 1) / (doentes\ negativos + 1) \times (controlos\ positivos + 1)$.

No final do artigo registam-se, para além dos médicos envolvidos neste levantamento, o número de doentes estudados pelos diversos grupos de trabalho.

Resultados

A população estudada encontrava-se distribuída por sexos e por idades de acordo com o apresentado nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1

	Masculino	Feminino	Total	M / F
Norte	42	26	68	1,6/1
Centro	35	45	80	0,8/1
Sul	38	47	85	0,8/1
Ilhas (Madeira)	6	2	8	3,0/1
Total	121	120	241	1,0/1

Distribuição da população estudada por área geográfica e sexo

Quadro 2

Norte	37,9 ± 13,0	(n.s.)*
Centro	37,8 ± 11,4	(n.s.)*
Sul	38,9 ± 11,9	(n.s.)*
Ilhas (Madeira)	41,0 ± 11,3	(n.s.)*
Total	38,6 ± 11,8	

Distribuição das médias de idade e sua variação face ao total

A idade média para o início da primeira manifestação clínica foi de 25,8 ± 11,1 anos, com 25,1 ± 11,9 anos para o sexo masculino e 26,5 ± 10,4 anos para o sexo feminino, valores que não se afastam de forma significativa da média global (Quadro 3).

Quadro 3

Masculino	25,1 ± 11,9	(n.s.)*
Feminino	26,5 ± 10,4	(n.s.)*
Global	25,8 ± 11,1*	

Distribuição por sexo das médias de idade para o início da primeira manifestação

A Fig. 1 mostra de forma clara a dispersão do início das primeiras manifestações, independentemente da sua natureza.

A frequência com que se verificaram os diferentes critérios de diagnóstico é apresentada na Fig. 2. O mais frequentemente encontrado como inaugural foi a AOR (78%), seguida das manifestações oculares (15%), genitais (13%) e cutâneas (12%) (Quadro 4).

Foi avaliada, sempre que possível, a idade de início

Quadro 4

1.ª Manifestação	
Aftose oral	78%
Manif. oculares	15%
Aftose genital	13%
Manif. cutâneas	12%
Artralgias (n.s.*)	7%

Primeira manifestação: percentagem relativa

	A O R (idade início)	M. Cutâneas (% incidência)	M. Genitais (% incidência)	M. Oculares (% incidência)	Patergia (% positividade)
Norte	28,4 ± 13,2 *	91,2 *	78,0 *	73,5 *	17 ●
Centro	24,1 ± 11,0 *	82,9 *	71,4 *	72,7 *	47 *
Sul	27,5 ± 11,1 *	74,4 *	90,5 *	76,2 *	37 *
Total	26,4 ± 11,3	82,1	80,6	74,3	40

* não significativo

● p<0,001

Diferenças regionais nos critérios de diagnóstico

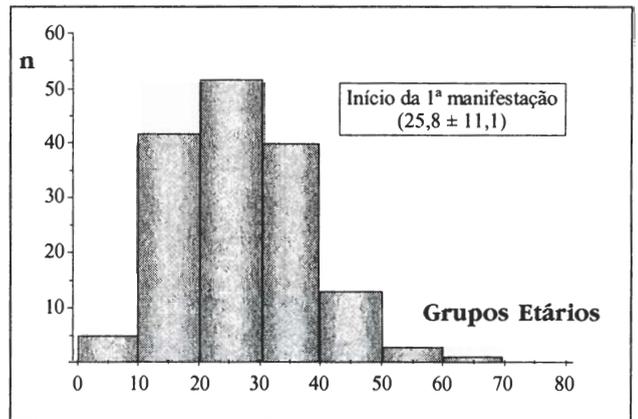


Figura 1 - Dispersão referente ao início da 1.ª manifestação

de cada um deles, tendo-se verificado que aparece mais precocemente a AOR (26,5 ± 11,3 anos), seguida das manifestações cutâneas (28,3 ± 11,3 anos), genitais (30,0 ± 10,9 anos) e oculares (31,0 ± 11,0 anos) — Fig. 3.

Foi também questionada a data de diagnóstico, correspondente ao momento em que foi claramente dito ao doente ser portador de uma DB, verificando-se um atraso de diagnóstico de 7,0 ± 7,5 anos (limites de 0 — 32).

Nem sempre, no entanto, este atraso de diagnóstico traduz dificuldade no reconhecimento da entidade clínica que dá pelo nome de DB. Na verdade, desde o aparecimento da 1ª manifestação até ao momento em que, por se associarem os critérios de diagnóstico necessários, é possível defini-la com clareza, decorre um espaço de tempo de 4,0 ± 4,7 anos (limites de 0 - 21). Este atraso inevitável está bem expresso na Fig. 4.

Analisando agora cada um dos critérios de diagnóstico, verificamos não haver diferenças significativas entre as 3 grandes zonas (Norte, Centro e Sul), quer no que diz respeito à idade de aparecimento da AOR, quer no referente às incidências de manifestações cutâneas, genitais ou oculares (Quadro 5). Só a positividade do teste da patergia foi significativamente mais reduzida no Norte do que nas outras regiões do País (p<0.001).

As manifestações cutâneas mais encontradas foram a pseudofoliculite e o eritema nodoso (Fig. 5), enquanto as manifestações oculares se localizaram predominantemente na câmara anterior (Fig. 6) e tiveram compro-

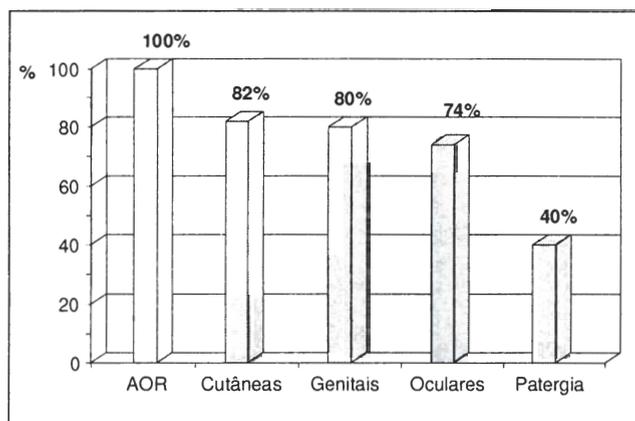


Figura 2 - Frequência de aparecimento dos critérios de diagnóstico

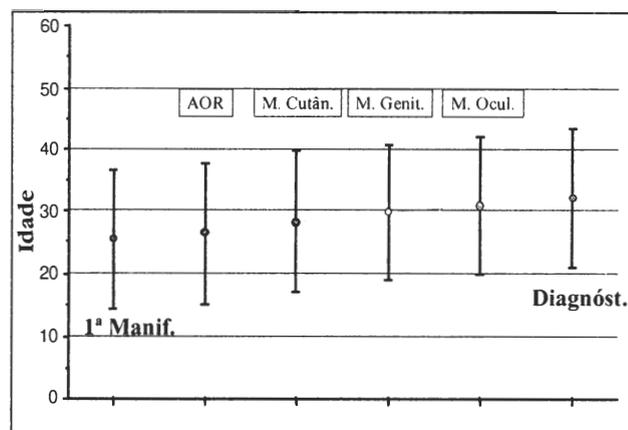


Figura 3 - Idade média de início dos critérios de diagnóstico

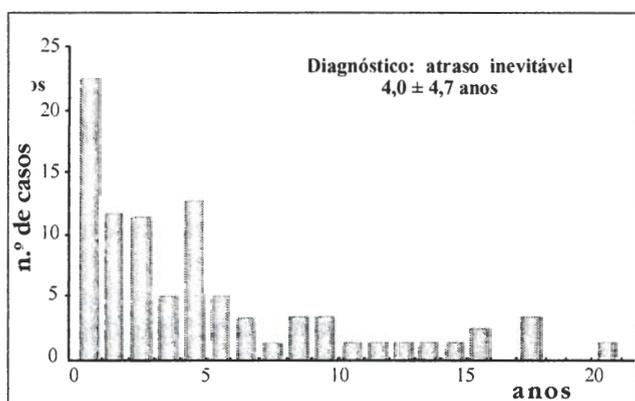


Figura 4 - Atraso inevitável no diagnóstico

misso bilateral em 80% dos casos, com sequelas registadas em 52% das afecções.

O teste da patergia foi considerado positivo em 40%

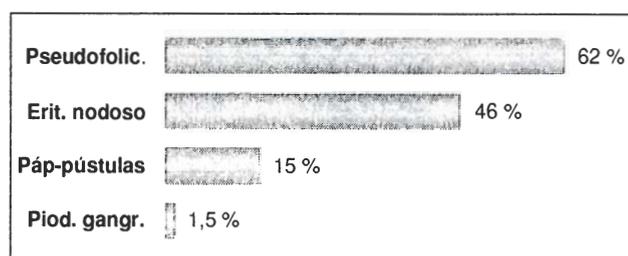


Figura 5 - Manifestações Cutâneas

dos 118/241 doentes em que foi realizado.

No referente às manifestações não diagnósticas, destacam-se as de carácter articular, surgidas em 85% dos quadros (Fig. 7). Nos casos em que foi possível caracterizar a sua natureza clínica, foram de predomínio periférico e poliarticular, repartindo-se de forma semelhante entre as de tipo inflamatório e mecânico (Quadro 6). É de destacar que, em 7% dos doentes, as artralguas foram a 1ª manifestação clínica da DB, antes do aparecimento de qualquer dos critérios considerados de diagnóstico (Quadro 4).

Nas manifestações vasculares sobressaíram as tromboflebitas superficiais (Quadro 7) e nas do SNC as cefaleias (Quadro 8). As manifestações gastrointestinais, em contexto não atribuível a complicações terapêuticas, foram pouco significativas: úlceras pépticas em 2% e diarreia em 1%.

Tivemos um particular interesse em avaliar qual a incidência de história familiar de AOR (entendida como um número de episódios de aftose oral >3/ano) nos familiares próximos (até ao 2º grau) de doentes com DB. Nos 94 casos em que foi possível ter uma resposta a esta questão, ela foi positiva em 42% (Quadro 9). Este número é particularmente significativo quando comparado com os 17% verificados na população geral²⁶.

A expressão fenotípica do HLA B5 surge associada à DB em 63,7% dos casos vs. 28,2% dos

Quadro 6

Tipo	Localização	Distribuição
Mecânicas 36 %	Perifér. 68 %	Poliart. 68 %
Inflamat. 33 %	Axiais 14 %	Monoart. 2 %
Mistas 10 %		

Manifestações articulares

Quadro 7

• Tromboflebitas superficiais	18 %
de repetição	12 %
isoladas	6 %
• Tromboses profundas	7 %
venosa	6 %
arterial	2 %
• Aneurismas	1 %

Manifestações vasculares

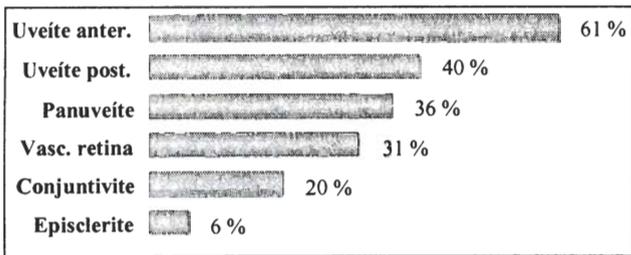


Figura 6 - Manifestações Oculares

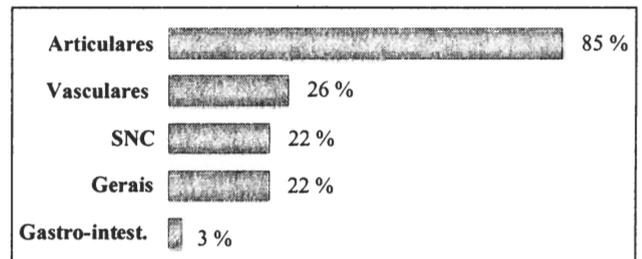


Figura 7 - Outras Manifestações (não diagnósticas)

controles, o que define um risco relativo (RR) de 4,5. São de realçar as variações regionais crescentes de Norte para Sul (RR Norte = 3,3; RR Centro = 3,7; RR Sul = 7,7 — Quadro 10).

Em estudos moleculares, é frequentemente observado que a associação HLA-doença se deve primariamente não a um antígeno HLA em particular, mas a uma família de antígenos com características estruturais comuns — os “cross reactive groups” (CREG). Assim, analisou-se o CREG B5, que é composto pelos antígenos HLA B5, B15, B18 e

B35. A nível nacional, encontrou-se também uma associação deste CREG B5 com a DB (RR = 3,2).

Em relação ao antígeno HLA A3, que foi referido estar associado a efeito protector para manifestações oculares¹⁶, encontrámos um RR de 0,4 quando comparados os doentes sem estas manifestações (A3 em 21,7%) e com elas (A3 em 10,1% — Quadro 11). Apesar de se confirmar algum efeito desta natureza, não deixam de surgir casos com expressão ocular manifesta, por vezes grave, em doentes A3 positivos.

Ao analisar as diferenças fenotípicas nas manifestações clínicas da DB, verificou-se que 85,9% dos doentes com aftose genital apresentaram um dos antígenos do CREG B5, contra 58,1% daqueles sem esta manifestação, o que representa um RR de 4,4. Nenhuma outra manifestação pareceu apresentar RR valorizável, na associação com o antígeno B5 ou o CREG B5.

Em todos os doentes B5 positivos em quem foi possível avaliar o seu “split” B51, este mostrou-se também positivo.

Por fim, foram também avaliados os fármacos utilizados nestes doentes, tendo-se obtido 149/241 respostas. São de destacar a colchicina para tratamento da AOR, os corticóides sistémicos para controlo das agudizações globais, lesões oculares e do SNC, a ciclosporina (mais do que o clorambucil e a azatioprina) para tratamento das uveítes e a talidomida

Quadro 8

• Cefaleias	12 %
• AVC	5 %
• Meningite asséptica	4 %
• Meningoencefalite	3 %

Manifestações do S. N. C.

Quadro 9

	n	A.O.R. na Família	
D. B.	94	42 %	
Controle *	200	17 %	p < 0,0001

* Medicina 3 - H.U.C.

DB e aftose oral recorrente na família

Quadro 10

HLA	Região Norte			Região Centro			Região Sul			Nacional		
	Behçet	Controlo	RR	Behçet	Controlo	RR	Behçet	Controlo	RR	Behçet	Controlo	RR
HLA-A3	20,8	20,4	1,0	12,5	17,9	0,7	10	23	0,4	14,4	20,4	0,7
HLA-B5	62,5	33,7	3,3	57,1	26,4	3,7	71,4	24,4	7,7	63,7	28,2	4,5
CREG B5	70,8	52,9	2,2	84,9	55,6	4,5	81	52,6	3,8	78,9	53,7	3,2

Prevalência HLA face às manifestações clínicas e história familiar

Quadro 11

NACIONAL	Aftose Genital			Manif. Oculares			Manif. Cutâneas			Patergia			Hist. Familiar		
	s/	c/	RR	s/	c/	RR	s/	c/	RR	s/	c/	RR	s/	c/	RR
HLA-A3	0,0	16,7		21,7	10,1	0,4	14,3	14,3	1,0	15,6	11,8	0,7	12,1	15,4	1,3
HLA-B5	48,4	59,4	1,6	52,8	57,3	1,2	57,7	64,2	1,3	56,4	57,1	1,0	50,9	53,8	1,1
CREG B5	58,1	85,9	4,4	85,7	76,1	0,5	86,4	85,1	0,9	84,1	86,4	1,2	71,1	73,1	1,1

Prevalência HLA face às manifestações clínicas e história familiar

para tratamento das manifestações mucocutâneas resistentes.

Discussão

O presente levantamento, não podendo ser exaustivo, procurou reunir à sua volta os principais grupos nacionais que se têm mostrado activos no estudo desta doença.

Nem todos os dados dos doentes incluídos resultam do preenchimento individual do protocolo pré-estabelecido. Algumas séries haviam já sido apresentadas em bloco, mas, sempre que tal se mostrou possível, os seus dados globais foram incluídos neste estudo.

A média das idades de início da DB é idêntica ao referido em todos os outros estudos internacionais, qualquer que seja a área geográfica de onde provenham ou a data da sua realização. No que diz respeito ao sexo dos indivíduos afectados, é também generalizada esta tendência para uma igual distribuição. É curioso referir que estudos mais antigos²⁷ sugeriam uma maior prevalência no sexo masculino a nível do Médio Oriente (3 a 11/1) e Japão (1,7/1), por oposição a uma maior prevalência feminina nos países ocidentais (0,4 a 0,6/1). Porém, à medida que as séries apresentadas foram passando a ter maior significado e a abranger a real generalidade da população, tem sido constante esta tendência para se observar uma igual repartição entre os sexos. É ainda possível encontrar esta discrepância em estudos recentes, mas de séries manifestamente reduzidas, quando comparadas com a análise de 3153 casos no Irão²⁸ (1,13/1), 3648 doentes no Japão²⁹ (0,98/1) ou 1127 na Turquia³⁰ (1,18/1).

Já claramente diferente dos países do Médio e Extremo Orientes para os ocidentais é a prevalência populacional. É conhecida a correlação desta doença com a Rota da Seda³¹, acreditando-se que a sua disseminação desde a bacia mediterrânica até à China e ao Japão através dos árabes, romanos, bizantinos e mongóis, que percorriam aqueles caminhos terrestres e marítimos, ainda que não seja possível determinar a sua origem, foi muito semelhante ao sucedido com a paramiloidose familiar portuguesa. O gene (algures mutante) foi ficando pelo caminho, com manifesto predomínio no sentido Leste. Assim se compreendem diferenças de 15/100.000 habitantes como a verificada no Japão ou de 37/100.000 na Turquia, para 0,7/100.000 como verificado na Grã-Bretanha²⁷. A nossa prevalência verificada de 2,4/100.000 habitantes encontra-se próxima da dos países europeus da bacia mediterrânica³².

Os compromissos cutâneo, genital e ocular encontram-se com taxas dentro do espectro habitual da sua distribuição na DB²⁸⁻³⁵.

O teste da patergia foi considerado positivo em 40% dos doentes, mas só foi possível encontrar referência à sua concretização em 49% dos casos. A metodologia utilizada para realizar este teste, tão específico da DB, parece muito im-

portante para avaliar a sua positividade, pois verifica-se que esta é dependente do tipo de agulha utilizada^{36,37,38}. Dilsen encontra diferenças, no mesmo grupo de doentes, de 40% para 70%, quando se utilizam agulhas de tipo descartável ou de gume embotado. Não foi possível avaliar qualquer diferença entre a positividade do teste efectuado com agulhas de tipo descartável versus de gume embotado, pelo facto de o tipo utilizado não ser referenciado na maior parte dos casos. Talvez se encontre aqui a justificação para que, de entre os critérios de diagnóstico, apenas o teste da patergia não se tenha mostrado uniforme de Norte a Sul do País.

É interessante verificar o desfazamento ocorrido entre as diversas manifestações de DB, o que deve fazer com que, na presença de dados mais chamativos como a AOR ou as uveítes de repetição, se não deixem de questionar as outras manifestações, pois muitas vezes acabam por vir a surgir mais tarde, ainda que de forma discreta ou pontual, mas já capazes de estabelecer o diagnóstico. Sendo um quadro raro, é nossa convicção que muitas formas menos agressivas de DB passam despercebidas precisamente por este atraso relativo no aparecimento das diferentes manifestações.

No sentido de um diagnóstico mais precoce, estamos em crer que, na ausência de uma clara e reconhecível manifestação ocular quando estejam presentes dois outros critérios, a constatação de uma actividade inflamatória subclínica nos meios aquosos do olho, feita através de meios como o Laser-Flare ou a fluorfotometria, poderá constituir outro dado adicional de grande suspeição para o diagnóstico de DB^{19,20}.

Julgamos mesmo que algumas situações poderão nunca passar de formas incompletas em que só a sensibilidade clínica fará pensar numa doença deste tipo. A constatação do antigénio HLA B5 (ou de outro da família do CREG B5), em casos semelhantes, poderá ser mais um dado de suspeição de uma forma desta doença ainda em fase não completamente definida.

De facto, tal como em muitos outros estudos, a associação da DB com o HLA B5 é bem clara^{11,25,39}.

Gostaríamos, ainda, de salientar a frequência da AOR isolada na família dos doentes com DB (42%). Quando comparada com o verificado numa população normal (17%), a diferença é altamente significativa ($p < 0,0001$), o que vem reabrir a questão de saber se AOR e DB poderão traduzir formas de expressão diferente de um mesmo mecanismo de susceptibilidade imunológica.

Conclusões

A DB é um quadro raro, mas existe. É preciso pensar nela, particularmente quando confrontados com situações de uveítes de repetição ou quando queixas de afrose oral recorrente se começam a associar a outra manifestação clinicamente diagnóstica.

A sua prevalência em Portugal (2,4/100.000) parece, na sequência deste estudo, ser superior ao imaginado ainda que, estamos certos, estes números traduzam uma realidade subavaliada.

É fundamental ter em conta o atraso inevitável das suas manifestações, que faz com que o quadro clínico definitivo possa só estar presente, por vezes, vários anos depois da queixa inaugural (4,0 ± 4,7 anos, com limites de 0 a 21 anos). Por razões não esclarecidas, a relação M/F é de 1,6/1 no Norte e de 0,8/1 no Centro e Sul.

A AOR, presente (por definição da DB) em todos os doentes, foi a manifestação inaugural em 78% dos casos. O compromisso cutâneo verificou-se em 82% e o genital em 80% dos casos. O compromisso ocular está presente em 75% dos doentes de forma geograficamente homogênea e constitui, sem dúvida, a mais invalidante das manifestações com 50%, a deixar sequelas de qualquer natureza, muitas vezes traduzidas por ambliopia. É bilateral em 80% dos casos, o que realça ainda mais esta característica. O teste da patergia foi positivo em 40%, mas efectuado em pouco menos de metade dos casos. O facto de as manifestações artrálgicas surgirem como primeira manifestação em 7% dos casos e se apresentarem em 85% do total faz com que esta doença assuma, por vezes, características reumáticas relevantes, a ponto de traduzirem a principal queixa do doente e de poderem ser confundidas com outras patologias.

De salientar a frequência da AOR na família dos doentes com DB (42%), facto que deve levantar questões de terreno de susceptibilidade imunológica.

O HLA B5 está presente, de forma global, em 63,7% dos casos, atestando a importância deste antígeno como marcador de susceptibilidade para a DB, em provável desequilíbrio de ligação com o gene da doença⁴⁰. O risco relativo desta associação é crescente de Norte para Sul.

Lista dos médicos e hospitais participantes no Grupo Nacional de Estudo da DB com indicação do número de casos enviados

Norte (68): *H. S.º António* (24): Barbosa Leão (M), Paulo Torres (O), Carlos Vasconcelos (M), João Correia (M), Elga Freire (M). *H. S.º João* (44): Jorge Palmares (O), Domingos Araújo (R), J. Castro Correia (O), M.F. Coutinho (O), L. Delgado (I), João Pinto (M)

Centro (80): *H. U. Coimbra* (75) Jorge Creso (M), Rui Proença (O), Borges Alexandrino (M), Manuel Veríssimo (M), João Ribeiro (M), Alves Moura (R), Conceição Reis (R), Armando Malcata (R), Jorge Silva (R), Emanuel Jesus (M), Óscar Mota (M), Carlos Filipe (M), Anabela Sá (M), Armando Carvalho (M), Ermida (M), José Ávila (M), Teresa Veloso (M), Júlia Veríssimo (O), Eduardo Silva (O), Campos Figueiredo (O). *H. D. Leiria* (4): Amália Pereira (M). *H. D. Viseu* (1): Marina Bastos (M), Fernando Girão (M).

Sul (85): *H. S.ª Maria* (48): Viana Queiróz (R), Miranda Rosa (R), J. P. Freitas (D), Paula Alcântara (M). *H. S.ª Ant.º Capuchos* (19): Santos Castro (M), R. Mesquita da Cunha (M), A. Bayão Horta (M). *H. S.º Francisco Xavier* (11): Luís Campos (M), Ana Lince (M). *H. S.ª Marta* (4): Teresa Eliseu (M), Manuela Coelho (M), Paulo Chinopa (M). *H. Garcia de Orta* (2): Ana França (M), Álvaro Carvalho (M), Pedro Gonçalves (M), Luísa Sequeira (M). *H. D. Santarém* (1): Marouço (M), Geraldine Barba (M)

Madeira (8): *C. H. Funchal* (8): Augusto Barros (M), Herberto T. Jesus (R), Caldeira Ferreira (M), Camacho de Freitas (M), Duarte Correia (M), Herculano Freitas (M), Jorge Martins (M).

Especialidades: M - Medicina; O - Oftalmologia; R - Reumatologia; D - Dermatologia; I - Imunologia.

Agradecimentos

Queremos reconhecer a colaboração prestada pelo Lusotransplante através dos seus Centros de Histocompatibilidade do Centro (Dr.ª. Henriqueta Brêda Coimbra e Dr. Paulo Santos), Norte (Dr. Armando Mendes e Dr.ª. Paula Xavier) e Sul (Prof. Dr. AG da Palma Carlos e Dr.ª. Maria do Rosário Sancho), bem como pelo Centro de Imunologia da Faculdade de Medicina de Coimbra (Prof. Dr. MA Santos Rosa e Dr.ª. Maria Filomena Oliveira), para a obtenção das tipagens HLA e disponibilidade dos dados da população normal.

Fica ainda um agradecimento muito especial ao Dr. Paulo Santos (Centro de Histocompatibilidade do Centro) pela sua análise HLA-doença, quer no que diz respeito à detecção dos dados relevantes, quer na exclusão da análise de outros limitados por baías. Para ele vai também o nosso reconhecimento pelo facto de ter conseguido, pela primeira vez a nível nacional, a reunião das tipagens individuais HLA do Norte, Centro e Sul, indispensáveis para a análise do CREG B5.

Bibliografia

1. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's Disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
2. International Study Group for Behçet's Disease. Evaluation of Diagnostic ("Classification") Criteria in Behçet's Disease: Toward Internationally Agreed Criteria. *Behçet's Disease - Basic and Clinical Aspects* (Marcel Dekker, Inc) 1991: 11-39.
3. Monteiro M. Síndrome Óculo-Buco-Genital de Behçet. *Bol Soc Oftalmol* 1946;5:125-135.
4. Pina A, Fonseca F, Branco F. Síndrome de Behçet. *J Med* 1952;19:1131.
5. Fonseca F, Pina A, Gander G, Branco F. Um caso de um Síndrome de Behçet. *Clin Contemp* 1952;70:36-41.
6. Souza-Ramalho P. Manifestações e aspectos novos da Doença de Behçet. *Anais do 2º Congresso Luso-Hispano-Brasileiro de Oftalmologia*. Rio de Janeiro 1972;2:134.
7. Souza-Ramalho P, Guerra-Rodrigo F. Vascular permeability and

- ultrastructural changes in Behçet's Disease. Proceedings of the VIII European Conference on Microcirculation, Aberdeen (Karger 1973):364.
8. Souza-Ramalho P, Guerra-Rodrigo F, Magalhães A, Silveira J, d'Almeida M, Miranda C. Behçet's Disease in Portugal. A review of 17 cases. International Symposium on Behçet's Disease - Istambul 1977.
 9. Souza-Ramalho P, Guerra-Rodrigo F, Magalhães A, d'Almeida M, Silveira J. Doença de Behçet. Rev Soc Port Oftalmol 1978;4:33.
 10. Souza-Ramalho P, d'Almeida M, Freitas J, Pinto J. Behçet's Disease in Portugal. Acta Med Port 1991;4:79-82.
 11. Souza-Ramalho P, d'Almeida M, Freitas J, Pinto J. Incidence and Clinical Aspects of Behçet's Disease in Portugal. Behçet's Disease - Basic and Clinical Aspects (Marcel Dekker, Inc) 1991;291-298.
 12. Pinto J. Síndrome de Behçet - revisão da literatura e experiência pessoal. Aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos. Rev Soc Port Oftalmol 1980;6:57-70.
 13. Pinto J, Freitas J, Jorge J, Souza-Ramalho P. Follow-Up of 60 cases of Behçet's Syndrome. Behçet's Disease - Basic and Clinical Aspects (Marcel Dekker, Inc) 1991;313-319.
 14. Ribeiro J, Crespo J, Reis C, Moura J. Doença de Behçet. Entidade não rara entre nós. J Med 1991;2412:4-13.
 15. Mesquita da Cunha R, Bayão Horta A, Santos Castro A. Doença de Behçet: Experiência de um Serviço de Medicina Interna entre 1982 e 1991. Acta Med Port 1992;11:571-574.
 16. Freire E, Correia J, Barbosa Leão M, Vasconcelos C, Torres P, Branco H, Martins da Silva B. Behçet's Disease. Report on the Experience in an Internal Medicine Department. Behçet's Disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's Disease. Paris - Jun/93 (Elsevier Science Publishers) 1993:201-206.
 17. Crespo J, Ribeiro J, Jesus E, Moura A, Reis C, Porto A. Behçet's Disease. Particular features at the Central Zone of Portugal. Behçet's Disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's Disease. Paris - Jun/93 (Elsevier Science Publishers) 1993:207-210.
 18. Patto J, Monteiro L, Forte G, Silva J. Doença de Behçet. Aspectos clínicos. Rev Port Reumatol 1995;59:1502-1515.
 19. Proença R, Crespo J, Veríssimo A, Campos A, Cunha-Vaz J. Blood-Ocular barrier dysfunction in Behçet's Disease without ocular involvement. Rev. Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:554.
 20. Proença R, Crespo J, Veríssimo A, Campos A, Cunha-Vaz J, When to stop cyclosporine-A therapy in ocular Behçet's Disease. Rev. Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:559.
 21. Vaz Patto J, Parente M, Medeira M, Micaelo M, Neto A, Vilar A, Gil Forte J, Ribeiro da Silva J. Behçet's Disease. Clinical Laboratory and Therapeutic evaluation of 39 patients. Rev Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:539.
 22. Alves I, Arantes R. Síndromas óculo-muco-cutâneos - contributo para o diagnóstico diferencial. Bol Hosp S. Marcos 1996;1:41-45.
 23. Ramalho H, Gomes A, Maciel I. Um caso de Aftose Oral recorrente. O juvenil 1996;11:73-75.
 24. Monteiro L, Cunha AS, Brás ML, Pereira MC, Patto JV, Sila JR. Avaliação psicológica de um grupo de doentes com Doença de Behçet. Rev Por Reumatol 1996;7: 1809-1814.
 25. Lima SC, Castanheira R, Dias C, Gomes M, Ribeiro T. Doença de Behçet. Rev Port Reumatol 1997;8:1865-1867.
 26. Ribeiro J, Jesus E, Bettencourt V, Aragão A, Mota C, Gouveia F, Crespo J. Aftose Oral Recorrente. (Trabalho não publicado) 1992.
 27. Teter M, Hochberg M. Diagnostic Criteria and Epidemiology of Behçet's Disease. Behçet's Disease: A contemporary Synopsis (Futura Publishing Company, Inc) 1988:9-27.
 28. Shahram Fea. The 1996 survey of Behçet's Disease in Iran. Study of 3153 cases. Rev Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:538.
 29. Sakane T. Behçet's Disease in Japan - Overview. Rev. Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:537.
 30. Sarica Rea. The course of disease activity among 1127 turkish adult Behçet's patients. Rev Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:536.
 31. Chapoutot-Remadi M. Major Trade Routes and the "Silk Road". Rev. Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:509-511.
 32. Valesini G, Pivetti Pezzi P, Catarinelli G, Accorinti M, Priori R. Clinical manifestations of Behçet's Disease - Basic and Clinical Aspects (Marcel Dekker, Inc) 1991:279-289.
 33. Zouboulis Cea. Adamantiadis-Behçet's Disease in Germany - Data of the German Registry in 1996. Rev Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:538.
 34. Hamza M. Behçet's Disease in Tunisia. Rev Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:538.
 35. Benamour S, Bennis R, Amraoui A. A study of 285 Cases of Behçet's Disease. Behçet's Disease - Basic and Clinical Aspects (Marcel Dekker, Inc) 1991:259-267.
 36. Dilsen N, Konice M, Aral O, Aykut S. Standardization and evaluation of the skin pathergy test in Behçet's Disease and controls. Recent Advances in Behçet's Disease (Royal Society of Medicine International Congress and Symposia Series) 1986:169.
 37. Dilsen N, Konice M, Aral O, Inanç M, Gull A, Ocal L. Important implications of skin pathergy test in Behçet's Disease. Behçet's Disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's Disease. Paris - Jun/93 (Elsevier Science Publishers) 1993:229-233.
 38. Chams C, et al. Longitudinal study of the pathergy phenomenon in Behçet's Disease. Rev Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:554.
 39. Zouboulis C, Buttner P, Djawari W, Kirch W, Keitel W, Keyserlingk-Eberius W, Orfanos C. HLA class I antigens in German patients with Adamantiadis-Behçet's Disease and correlation with clinical manifestations. Behçet's Disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's Disease. Paris - Jun/93 (Elsevier Science Publishers) 1993:175-180.
 40. Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behçet's Disease. Rev Rhum (Engl. Ed) 1996;7-8:520-527.