

## Diagnóstico e Tratamento do Neuro-Behçet: Uma Atualização Clínica

### Diagnosis and Treatment of Neuro-Behçet: A Clinical Update

Lénia SILVA<sup>1</sup>, João CORREIA<sup>2,3</sup>, Ernestina SANTOS<sup>1,3</sup>

Acta Med Port 2023 Sep;36(9):588-594 • <https://doi.org/10.20344/amp.19734>

#### RESUMO

A doença de Behçet é uma síndrome inflamatória multissistémica recidivante, caracterizada por úlceras orais e/ou genitais recorrentes, uveítes, artrite, lesões cutâneas e envolvimento gastrointestinal e neurológico. O neuro-Behçet corresponde ao envolvimento do sistema nervoso e é uma das complicações mais graves da doença de Behçet. Ocorre em 3% a 30% dos casos e categoriza-se em doença parenquimatosa (mais frequente) ou não-parenquimatosa. A manifestação mais comum do neuro-Behçet parenquimatosa é a meningoencefalite com acometimento do tronco cerebral, sendo que os doentes se apresentam com neuropatias cranianas, encefalopatia, síndromes sensitivo-motoras, epilepsia ou mielite. A principal manifestação não-parenquimatosa é a trombose venosa cerebral. O neuro-Behçet apresenta uma evolução maioritariamente subaguda, com remissão em semanas, ou com progressão clínica, em um terço dos casos. O diagnóstico é essencialmente clínico e os exames complementares auxiliam a corroborar a suspeita, a diferenciar de diagnósticos diferenciais e a excluir complicações. A ressonância magnética cerebral permite observar lesões agudas (hipo ou isointensas em T2 e hipointensas em T1) que captam contraste, e lesões crónicas caracterizadas por pequenas lesões que não captam contraste e atrofia do tronco cerebral. Na suspeita de envolvimento não-parenquimatosa deve ser realizada venoressonância magnética/tomografia computadorizada cerebral. O líquido cefalorraquidiano apresenta elevação da proteinorraquia e da pleocitose no neuro-Behçet parenquimatosa e não tem alterações no não-parenquimatosa (exceto aumento da pressão de abertura). Os surtos de doença parenquimatosa devem ser tratados com corticoterapia endovenosa em alta dose, com posterior desmame para corticoterapia oral, seguida de terapêutica biológica, habitualmente anti-TNF. O tratamento da trombose venosa cerebral é controverso, podendo consistir na associação de corticoterapia e anticoagulação. Tendo em conta a gravidade desta entidade e o facto de ser potencialmente tratável, é fundamental que seja reconhecida precocemente. Assim, foi realizada uma revisão teórica no sentido de compilar as informações mais relevantes sobre o neuro-Behçet, para auxiliar os clínicos na abordagem a este tipo de doentes.

**Palavras-chave:** Doenças do Sistema Nervoso Central/diagnóstico; Doenças do Sistema Nervoso Central/tratamento farmacológico; Síndrome de Behçet/complicações; Síndrome de Behçet/diagnóstico; Síndrome de Behçet/tratamento farmacológico

#### ABSTRACT

Behçet's disease is a relapsing multisystemic inflammatory syndrome characterized by recurrent oral and/or genital ulcers, uveitis, arthritis, skin lesions, and gastrointestinal and neurological involvement. Neuro-Behçet corresponds to nervous system involvement and is one of the most severe complications of Behçet disease. It occurs in 3% to 30% of cases and is categorized into parenchymal (most common) or non-parenchymal disease. The most common manifestation of parenchymal neuro-Behçet is meningoencephalitis with involvement of the brainstem, where patients present with cranial neuropathies, encephalopathy, sensory-motor syndromes, epilepsy, or myelitis. The main non-parenchymal manifestation is cerebral venous thrombosis. Neuro-Behçet has a predominantly subacute course, with remission within weeks, or clinical progression in one third of the cases. The diagnosis is essentially clinical and diagnostic tests help to corroborate the suspicion, distinguish from differential diagnoses, and exclude complications. Brain magnetic resonance imaging allows the identification of acute lesions (hypointense or isointense on T2-weighted and hypointense on T1-weighted sequences) contrast-enhanced, and chronic lesions characterized by non-contrast enhanced small lesions and brainstem atrophy. If non-parenchymal involvement is suspected, cerebral veno-magnetic resonance imaging /computed tomography should be performed. Cerebrospinal fluid shows elevated proteinorachia and pleocytosis in parenchymal and no changes in non-parenchymal neuro-Behçet (except increased opening pressure). Outbursts of parenchymal disease should be treated with high dose intravenous corticosteroid therapy, with subsequent switch to oral corticoids, followed by biologic therapy, usually an anti-TNF. The treatment of cerebral venous thrombosis is controversial and may consist of a combination of corticosteroids and anticoagulation. Given the severity of this entity and the fact that it is potentially treatable, it is essential to recognize it early. Therefore, a narrative review was carried out in order to collate the most relevant information on neuro-Behçet, to help clinicians manage this type of patient.

**Keywords:** Behcet Syndrome/complications; Behcet Syndrome/diagnosis; Behcet Syndrome/drug therapy; Central Nervous System Diseases/diagnosis; Central Nervous System Diseases/drug therapy

#### INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (DB) é uma condição multissistémica inflamatória crónica rara, com progressão do tipo remissão-recorrência. Não se conhece ainda a etiologia nem os mecanismos associados à sua fisiopatologia. A prevalência é relativamente maior no Médio Oriente e Mediterrâneo (na conhecida região da Rota de Seda), embora seja globalmente reportada.<sup>1</sup> Afeta maioritariamente jovens entre os 20 e 40 anos. O diagnóstico é essencialmente clínico, pois

não existem testes laboratoriais patognomónicos, obrigando a um elevado índice de suspeição. Os critérios de classificação diagnóstica da DB foram propostos pelo International Study Group for Behçet's Disease (ISGBD) em 2014, com base numa coorte de 27 países, incluindo Portugal (Tabela 1).<sup>2</sup>

As lesões mucocutâneas são os sinais mais característicos e a aftose oral é o mais sensível, reportada em 90% a

1. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Porto. Portugal.

3. Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica. Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar. Universidade do Porto. Porto. Portugal.

✉ Autor correspondente: Lénia Silva. [lenia@neurologia@chporto.min-saude.pt](mailto:lenia@neurologia@chporto.min-saude.pt)

Recebido/Received: 06/02/2023 - Aceite/Accepted: 03/05/2023 - Publicado Online/Published Online: 21/06/2023 - Publicado/Published: 01/09/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



100% dos doentes, nos estudos de populações nacionais. As aftas orais são muitas vezes o primeiro sintoma da doença, podendo preceder em 10 a 15 anos o aparecimento dos outros sintomas.<sup>3-5</sup> As úlceras/aftas genitais têm, pelo contrário, mais especificidade e, portanto, são melhores preditoras da doença. O envolvimento ocular é muito típico e específico, sendo a uveíte a manifestação ocular mais comum.<sup>6</sup> Associadamente pode existir envolvimento cutâneo (eritema nodoso, pseudofoliculite, lesões papulopustulares), vascular (envolvimento arterial e venoso, em vasos com vários calibres), articular (artralgias), gastrointestinal (úlceras esofágicas, diarreia crónica) e, ocasionalmente, neurológico. O envolvimento multiorgânico nem sempre se manifesta simultaneamente, dificultando o diagnóstico.

O teste da patergia consiste numa reação cutânea inespecífica de hipersensibilidade à picada com agulha. O resultado é positivo quando surge uma pústula, 24 a 48 horas após a picada. A adição deste teste aumenta a sensibilidade diagnóstica, embora não seja patognomónico, nem obrigatória a sua realização.<sup>2</sup> Os portadores do HLA-B51/B5 têm maior suscetibilidade para a DB e, embora não seja critério de diagnóstico, é útil para o seguimento dos doentes que ainda não completaram manifestações clínicas suficientes para se poder confirmar o diagnóstico.<sup>7-9</sup>

Neuro-Behçet (NB) corresponde ao envolvimento neurológico da DB e atinge predominantemente o sistema nervoso central (SNC).<sup>10-12</sup> Este artigo pretende rever os dados mais recentes acerca desta entidade, de modo a facilitar o diagnóstico e tratamento precoce dos doentes afetados.

## CARACTERIZAÇÃO

O acometimento neurológico da DB manifesta-se, em média, cinco anos após o início de sintomas sistémicos, mais frequentemente no sexo masculino, entre a terceira e quinta décadas de vida.<sup>13</sup> Apesar de pouco frequente, é das complicações com maior morbimortalidade e o tratamento não pode ser atrasado, sob pena da instalação de sequelas irreversíveis.<sup>14</sup>

A maioria dos estudos reporta uma prevalência inferior

**Tabela 1** – Score de pontuação para diagnóstico de doença de Behçet

Lesões oculares	2
Aftose genital	2
Aftose oral	2
Lesões cutâneas	1
Manifestações neurológicas	1
Manifestações vasculares	1
Teste de patergia positivo	1 <sup>a</sup>

Pontuação  $\geq 4$  indica diagnóstico

<sup>a</sup>: O teste de patergia é opcional e o sistema de pontuação primário não inclui este teste. Contudo, quando é realizado, deve ser adicionado um ponto extra, se for positivo (adaptação do ISGBD).

a 10%, apesar de ser variável (3% - 30%) de acordo com as séries hospitalares.<sup>9,10</sup> Numa série de um centro hospitalar do Norte de Portugal (1993 - 2013), identificaram-se 138 doentes com DB, dos quais 25 (18,1%) desenvolveram NB.<sup>11,12</sup>

O envolvimento do SNC é geralmente classificado em parenquimatoso e não-parenquimatoso. O parenquimatoso é a complicação neurológica mais comum, correspondendo a um processo inflamatório meningoencefalítico, geralmente associado a exacerbação dos sintomas sistémicos.<sup>15</sup> A clínica neurológica varia, e as manifestações mais comuns são cefaleia, sintomas ou sinais sensitivo-motores, crises epilépticas, doenças do movimento, encefalopatia, ataxia cerebelosa ou neuropatias cranianas.<sup>16</sup>

A cefaleia é o sintoma neurológico mais comum na DB, mas a maioria está relacionada com cefaleias primárias (como enxaqueca ou cefaleia de tensão), pelo que estas hipóteses devem ser sempre consideradas.<sup>17</sup> A cefaleia diretamente relacionada com o envolvimento neurológico da DB apresenta-se em cerca de 10% dos casos.<sup>9</sup> A investigação deste sintoma deverá ser aprofundada na presença de sinais de alarme, nomeadamente, cefaleia progressiva ou persistente; severa ou incapacitante; alteração do carácter habitual da dor; primeira e mais intensa cefaleia sentida pelo doente ou sinais/sintomas neurológicos associados.

As manifestações clínicas dependerão da localização das lesões inflamatórias, sendo as mais comuns no tronco cerebral, gânglios da base, via corticoespinhal e substância branca periventricular. A síndrome do tronco cerebral pode estender-se desde o mesencéfalo, gânglios da base, até ao diencéfalo. Associado às lesões cerebrais ou do tronco, ou isoladamente (menos frequente), pode existir envolvimento medular, conferindo pior prognóstico.<sup>18</sup> Neste caso, os doentes podem apresentar sinais piramidais, nível sensitivo e/ou disfunção esfinteriana. Défices neurocognitivos também têm sido associados a esta patologia, em comparação com controlos, sendo que uma revisão sistemática concluiu que os domínios mais afetados são a capacidade visuoespacial, a memória de trabalho e a aquisição de novos conhecimentos.<sup>19</sup>

As manifestações neurológicas apresentam-se comumente de forma aguda ou subaguda e podem ser seguidas de remissão, com ou sem sequelas. Num terço dos casos pode haver progressão posterior ao surto inicial (curso crónico secundariamente progressivo) e mais raramente, a clínica persiste sem melhoria desde o surto inicial (curso crónico primariamente progressivo).<sup>18</sup> Segundo uma meta-análise que comparou os tipos de evolução, verificou-se que na aguda ocorre mais frequentemente febre e pleocitose no líquido cefalorraquidiano (LCR), enquanto na crónica prevalecem alterações esfinterianas, ataxia e confusão, e a ressonância magnética (RM) cerebral revela atrofia do

tronco cerebral.<sup>20</sup>

O NB não parenquimatoso ocorre em cerca de um quinto dos casos e corresponde a doença secundária ao envolvimento vascular.<sup>21</sup> A apresentação é mais frequentemente subaguda ou crónica, embora possa ter um início agudo (< 48 h), em um terço dos casos.<sup>22</sup> O envolvimento venoso pode apresentar-se sob a forma de trombose venosa cerebral (TVC), manifestação mais comum, ou de hipertensão intracraniana sem alterações na imagem (TC/RM) cerebral, denominada hipertensão intracraniana idiopática. Os doentes apresentam-se com cefaleias, alterações visuais, papiledema, sinais neurológicos focais, oftalmoplegia ou encefalopatia.<sup>23</sup> Nestes casos é frequente o envolvimento vascular extracraniano.<sup>24</sup> A doença arterial é menos frequente e inclui trombozes agudas, disseções ou aneurismas. Estas entidades geralmente apresentam um padrão monofásico (raramente recorrem) e, portanto, conferem melhor prognóstico.

O sistema nervoso periférico também pode ser acometido, embora raramente e de forma assintomática ou com sintomas ligeiros. Existem casos reportados de neuropatia ou miopatia, com estudos de condução nervosa e biópsias a revelar neuropatia axonal não-vasculítica.<sup>25</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do NB é maioritariamente adquirido com base em achados clínicos. Os exames complementares auxiliam na distinção entre diagnósticos diferenciais e na exclusão de complicações, mas não existem testes específicos para confirmar o diagnóstico. Como os sinais e sintomas sistémicos estão geralmente presentes aquando do envolvimento neurológico, é fundamental reconhecê-los, para se ponderar este diagnóstico (Tabela 1).

Em 2014 foram publicadas recomendações de um consenso internacional, com critérios de diagnóstico de NB, no sentido de uniformizar a clínica.<sup>26</sup> O grupo de peritos propôs critérios 'definitivos' e 'prováveis', de acordo com os diferentes graus de certeza do diagnóstico de DB e os detalhes das manifestações neurológicas (Tabela 2).

Apesar do maior reconhecimento desta entidade, é importante lembrar que as manifestações neurológicas podem não corresponder a NB, já que doenças primárias, como a enxaqueca ou o acidente vascular cerebral, são mais frequentes. Adicionalmente, esses sinais ou sintomas podem corresponder a efeitos adversos do tratamento, como infeções ou neoplasias secundárias.

## INVESTIGAÇÃO

A RM cerebral é o exame *gold standard* para avaliar o envolvimento do SNC. Recomenda-se a utilização de contraste e realização de veno-RM para auxiliar o diagnóstico diferencial com doenças inflamatórias do SNC e para excluir TVC. As lesões cerebrais agudas e subagudas são hipo ou isointensas nas sequências em T1 e hiperintensas em T2, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) e difusão, geralmente com captação de contraste (Fig. 1). Na fase crónica, as lesões são tendencialmente menores e pode existir atrofia do tronco cerebral e lesões inespecíficas da substância branca, que não captam contraste.<sup>26</sup>

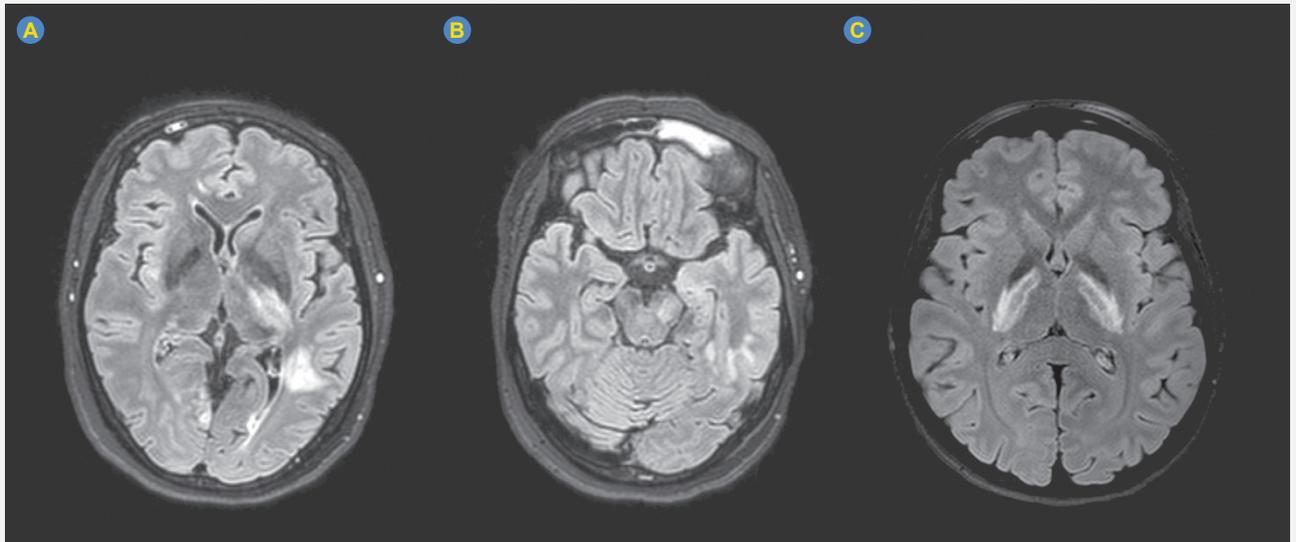
A realização de punção lombar é fundamental, tanto para suportar o diagnóstico, como para excluir infeção do SNC ou outros mimetizadores. No envolvimento parenquimatoso é frequente a elevação da proteinorraquia e da pleocitose, com glucorraquia normal, embora a ausência de alterações não exclua o diagnóstico. A presença de bandas oligoclonais com origem intratecal é pouco frequente, embora possa existir em até 17% dos casos. A interleucina-6 no LCR correlaciona-se com a atividade da doença pelo que poderá ser útil na monitorização do NB parenquimatoso, especialmente na ausência de outros sinais inflamatórios.<sup>27</sup> No NB não-parenquimatoso, o LCR tende a ser normal, com exceção de aumento da pressão de abertura. Pela baixa especificidade e sensibilidade, não existem marcadores sistémicos que auxiliem o diagnóstico. Tanto a proteína C reativa como a velocidade de sedimentação podem estar elevadas, mas têm valor limitado no diagnóstico.

A clínica, neuroimagem e alterações no LCR são geralmente suficientes para assumir o diagnóstico, sendo rara

Tabela 2 – Critérios para o diagnóstico de neuro-Behçet, segundo as recomendações do *consensus* internacional

<b>NB definitivo</b> (cumprir os três seguintes critérios)
1. Cumpre os critérios para diagnóstico de DB (pelo ISGBD)
2. Apresenta síndrome neurológica (com sinais neurológicos objetivos) reconhecida como causada pela DB e suportada por alterações típicas em um dos: <ol style="list-style-type: none"> <li>Neuroimagem</li> <li>LCR</li> </ol>
3. Não existe outra melhor explicação para a clínica neurológica
<b>NB provável</b> (cumprir um dos dois seguintes critérios, na ausência de outra melhor explicação para a clínica neurológica)
1. Apresenta síndrome neurológica sugestiva, com manifestações típicas de DB mas que não cumprem os critérios do ISGBD
2. Apresenta síndrome neurológica não-característica num doente que cumpre os critérios para DB (pelo ISGBD)

Adaptação de Kalra S, et al<sup>26</sup>



**Figura 1** – Exemplos de ressonância magnética cerebral em doentes com neuro-Behçet. Áreas de hipersinal em T2 e T2/FLAIR em topografia justacortical e nas coroas radiadas (A), na amígdala temporal e cabeça do hipocampo à esquerda, com atingimento profundo da cápsula interna e transição tálamo-mesencefálica à esquerda (B), núcleos lentiformes e tálamos bilateralmente (C).

a necessidade de realizar biópsia cerebral. Os achados anatomopatológicos também não são patognomónicos, mas existem achados comuns descritos na literatura. Na fase aguda/subaguda encontram-se sinais de perivasculite, com infiltração perivascular de linfócitos, neutrófilos e, raramente, eosinófilos, com ou sem sinais de necrose. Em fases mais tardias, a infiltração inflamatória é menos evidente e predomina a perda axonal e gliose.<sup>28</sup>

Estudos neurofisiológicos também podem auxiliar o diagnóstico em determinadas situações. A eletromiografia pode ser útil para caracterização dos raros casos de suspeita de neuropatia ou miopatia associadas à DB. Apesar do eletroencefalograma não apresentar alterações específicas, pode ser vantajoso no diagnóstico diferencial com outras entidades, nomeadamente encefalites víricas.<sup>9</sup> Os potenciais evocados visuais podem ser úteis para determinar eventual envolvimento subclínico do nervo ótico e, adicionalmente, comprovar o benefício do tratamento.<sup>29</sup>

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico diferencial inclui doenças inflamatórias do SNC, nomeadamente esclerose múltipla (EM), infeções do SNC, síndromes uveomeningíticas (lúpus eritematoso sistémico, sarcoidose, síndrome de Sjögren), síndrome antifosfolípida, acidente vascular cerebral em idade jovem ou linfoma primário do SNC.<sup>21</sup>

A EM é a principal hipótese diagnóstica tendo em conta a similaridade da idade de início, o tipo de evolução e as lesões inflamatórias na RM cerebral. Assim, na presença de atipias para EM, especialmente se sintomas sistémicos,

deve considerar-se a hipótese de NB. Enquanto este se manifesta frequentemente com cefaleias, sintomas motores, disartria pseudobulbar e alterações cognitivo-comportamentais, na EM predominam sintomas sensitivos, nevrite ótica, oftalmoplegia internuclear, ataxia e/ou disartria cerebelosa.<sup>30</sup> Relativamente à neuroimagem, no NB identifica-se, por vezes, atrofia do tronco cerebral e lesões cerebrais maioritariamente subcorticais, enquanto na EM predominam lesões medulares e as cerebrais têm um padrão periventricular mais característico. O LCR pode auxiliar a diferenciação pela presença de bandas oligoclonais, que são raras no NB.<sup>31</sup> Apesar do neurolúpus também poder apresentar lesões da substância branca, é raro envolver os gânglios da base ou o tronco cerebral. Manifesta-se com sintomas neuropsiquiátricos, alterações mnésicas e crises epiléticas, mais frequentemente do que no NB.<sup>32</sup> Nestes casos, deve-se descartar síndrome antifosfolípida primária ou secundária associada.

A evidência de sintomas constitucionais, uveíte e lesões mucocutâneas também relembram a sarcoidose. A neuro-sarcoidose apresenta-se comumente com neuropatias cranianas e síndrome meníngea, embora possa envolver qualquer parte do SNC.<sup>33</sup> Algumas infeções, como a tuberculose e a brucelose, também são incluídas no diagnóstico diferencial pois podem apresentar-se com quadros subagudos a crónicos, caracterizados por meningite e manifestações orais, mucocutâneas e/ou gastrointestinais.<sup>34</sup>

Outras síndromes mais raras também devem ser consideradas em determinados casos atípicos, nomeadamente a síndrome de Cogan, que corresponde a uma vasculite

de grandes vasos com envolvimento predominantemente ocular e vestibulo-auditivo, mas também vascular e com sintomas constitucionais.<sup>35</sup> A síndrome de Susac é uma doença imune rara que afeta a microcirculação sistêmica, caracterizando-se pela tríade clínica: encefalopatia, hipoaúscia neurosensorial e alterações visuais.<sup>36</sup>

## TRATAMENTO

Os modos de abordagem terapêutica são diferentes dependendo do tipo de envolvimento do SNC, da experiência de cada centro e/ou da gravidade de cada caso. A maioria das recomendações fundamentam-se em estudos observacionais controlados, já que não existem ensaios clínicos randomizados nesta área.

Segundo as recomendações da EULAR 2018, os surtos com envolvimento parenquimatoso tratam-se com corticoide em alta dose (metilprednisolona endovenosa 1 g/dia durante sete dias), seguido de prednisolona oral (1 mg/kg/dia durante um mês e posterior desmame de 5 – 10 mg a cada 10 - 15 dias, durante dois a três meses).<sup>37</sup> Visto que os efeitos imunossupressores das terapêuticas modificadoras de doença (TMD) podem durar três a seis meses para atingir o pico de eficácia, recomenda-se um desmame progressivo e lento da corticoterapia. A altura para o início das TMD não está claramente definida. No entanto, estas terapêuticas são essenciais para controlar o processo inflamatório, prevenir ou reduzir o risco de recidivas, minimizar a exposição à corticoterapia e ajudar a controlar os outros sintomas sistêmicos. Recomendam-se vários tipos de imunossupressores, nomeadamente a azatioprina, preferível pelo menor risco de efeitos adversos e maior acessibilidade. A dose inicial corresponde a 1 - 1,5 mg/kg/dia, que pode ser gradualmente aumentada a cada cinco a sete dias, até à dose terapêutica máxima (2,5 mg/kg/dia). Os imunossupressores alternativos são o metotrexato (12,5 – 25 mg/semana) ou micofenolato de mofetil (dose inicial de 1000 mg/dia e manutenção de 2000 – 3000 mg/dia). A Comissão Nacional Japonesa para Doença de Behçet de 2020 recomenda preferencialmente a colchicina (1 - 2 mg/dia) no primeiro surto, após avaliação do risco-benefício individual, devendo ser introduzida na fase de desmame da corticoterapia, e mantida durante cinco anos. Este fármaco é considerado mais benéfico na prevenção de novos surtos que os outros imunossupressores, como a azatioprina.<sup>38</sup>

Os anticorpos monoclonais anti-TNF devem ser considerados como primeira opção na doença grave (com fatores de pior prognóstico) ou refratária.<sup>39,40</sup> O infliximab provou ser o mais eficaz na DB com envolvimento ocular refratário e neurológico e é aquele com mais dados na literatura.<sup>39</sup> As recomendações japonesas também consideram o uso concomitante de infliximab em doentes com reduzida resposta a altas doses de corticoide.<sup>38</sup> Apresenta

uma resposta clínica favorável em mais de 80% dos casos e uma redução do risco de recidiva e da progressão para incapacidade.<sup>41,42</sup> O tratamento é administrado via endovenosa (5 mg/kg) nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada 8 semanas. O adalimumab e o etanercept são alternativas ao infliximab, administrados via subcutânea, 40 mg bimensal e 50 mg semanal, respetivamente.<sup>10</sup> A ciclofosfamida é outra alternativa, com formulação oral (1 – 3 mg/kg/dia) ou endovenosa (500 – 1000 mg/m<sup>2</sup> mensal) durante seis a nove meses.<sup>43</sup>

Estudos recentes têm demonstrado benefício com inibidores da interleucina-1 (em particular a anakinra), no tratamento das manifestações mais severas (oculares e neurológicas), nomeadamente nos casos refratários aos fármacos de primeira linha.<sup>44</sup> A ciclosporina é recomendada no tratamento da DB com envolvimento ocular, mas deve ser evitada no NB, pois associa-se a neurotoxicidade, podendo acelerar o desenvolvimento de sintomas neurológicos nestes doentes.<sup>21,45</sup>

O tratamento da TVC acarreta algumas controvérsias.<sup>46</sup> Por um lado, é recomendada a utilização de corticoterapia, dada a hipótese de que é o processo inflamatório que leva à aderência do trombo no vaso. No entanto, não existem dados definitivos sobre o benefício em adicionar imunossupressores nestes casos, tendo em conta a baixa probabilidade de recidiva. A hipocoagulação, sendo o tratamento *standard* da TVC com outras etiologias, é recomendada por um período curto (três a seis meses). Alguns centros iniciam tratamento com heparina de baixo peso molecular ou heparina não-fracionada (cinco dias) e no terceiro dia sobrepõem a varfarina, até obtenção do INR alvo (2,5 - 3) e posterior suspensão da heparina.<sup>47</sup> Algumas recomendações sugerem a exclusão de doença vascular extracraniana, nomeadamente aneurismas sistêmicos, para evitar complicações da hipocoagulação.<sup>23</sup> Certos peritos sugerem exclusão de trombofilias, após suspensão da hipocoagulação, para aferir a necessidade de manutenção da terapêutica a longo prazo.<sup>10</sup>

## PROGNÓSTICO

Os fatores de pior prognóstico incluem o envolvimento parenquimatoso do SNC, a extensão das lesões, as alterações inflamatórias do LCR (elevação da pleocitose), as recidivas (essencialmente quando associadas ao desmame da corticoterapia) e a progressão precoce da doença.<sup>48,49</sup> A presença de disfunção cognitiva, alteração esfinteriana, sinais piramidais e do tronco cerebral estão associados a maior incapacidade.<sup>22</sup> Embora o prognóstico seja predominantemente melhor em pacientes com TVC, estes podem ter morbimortalidade significativa devido ao envolvimento sistêmico mais grave.<sup>50</sup> Fatores como o sexo, a presença de outras manifestações sistêmicas da DB e a idade de

início dos sintomas não parecem influenciar o prognóstico.<sup>51</sup> A taxa de mortalidade destes doentes pode atingir 8% a 10%, de acordo com os estudos.<sup>13,51</sup> Não existem escalas validadas para avaliar a incapacidade dos doentes com NB e as que existem ainda necessitam de melhorias.<sup>52</sup>

## CONCLUSÃO

O NB consiste numa das manifestações mais graves e incapacitantes da DB, e deve, portanto, ser sempre considerado na presença de clínica neurológica associada a história de úlceras genitais ou orais, uveíte ou outros sintomas sistémicos. Apesar de relativamente rara, é uma entidade potencialmente tratável, pelo que a sua suspeição é fundamental para evitar sequelas irreversíveis, em caso de atraso no tratamento. Esta entidade pode apresentar vários tipos de manifestação, desde formas praticamente assintomáticas até evolução progressiva com disfunção neurológica incapacitante. Assim, deve ser incluída no diagnóstico diferencial de doenças inflamatórias, infecciosas ou desmielinizantes do SNC.

O reconhecimento de fatores de mau prognóstico é fundamental na decisão terapêutica. O envolvimento parenquimatoso, especialmente se existir acometimento do tronco cerebral, e alterações do LCR podem justificar terapêuticas mais agressivas. A imunomodulação com terapêutica biológica é indicada nos casos de refratariedade ou pior prognóstico.

## REFERÊNCIAS

- Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61:600-4.
- Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, 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;28:338-47.
- Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's syndrome and nervous system involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:35.
- Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis.* 2010;13:367-73.
- Kim DY, Choi MJ, Cho S, Kim DW, Bang D. Changing clinical expression of Behçet disease in Korea during three decades (1983-2012): chronological analysis of 3674 hospital-based patients. *Br J Dermatol.* 2014;170:458-61.
- Khairallah M, Accorinti M, Muccioli C, Kahloun R, Kempen JH. Epidemiology of Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2012;20:324-35.
- Kiafar M, Faezi ST, Kasaeian A, Baghdadi A, Kakaie S, Mousavi SA, et al. Diagnosis of Behçet's disease: clinical characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses. *BMC Rheumatol.* 2021;5:2.
- de Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. *HLA-B51/B5* and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1287-96.
- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8:192-204.
- Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behçet's disease: an update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;39:101906.
- Domingos J, Ferrão C, Ramalho J, Rodrigues T, Moreira B, Santos E, et al. Characteristics of Neuro-Behçet's disease in a case-series from a single centre in northern Portugal. *Eur Neurol.* 2015;73:321-8.
- Barros R, Santos E, Moreira B, Carvalho L, Marques I, Pereira C, et al. Características clínicas e padrões de envolvimento neurológico da doença de Behçet numa série de 15 doentes. *Sinapse.* 2006;6:15-20.
- Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, le Thi Huong Boutin D, et al. Long-term outcome of Neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1306-14.
- Dutra LA, Gonçalves CR, Braga-Neto P, Pedrosa JL, Gabbai AA, Barsottini OG, et al. Atypical manifestations in Brazilian patients with neuro-Behçet's disease. *J Neurol.* 2012;259:1159-65.
- Uygunoğlu U, Siva A. Nervous system involvement in Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31:32-9.
- Uygunoğlu U, Siva A. An uncommon disease included commonly in the differential diagnosis of neurological diseases: neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci.* 2021;426:117436.
- Haghighi AB, Aflaki E, Ketabchi L. The prevalence and characteristics of different types of headache in patients with Behçet's disease, a case-control study. *J Headache Pain.* 2008;48:424-9.
- Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, Baykal B, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur J Neurol.* 2007;14:729-37.
- Fisher CA, Bernard C. A systematic review of neurocognitive functioning in Behçet's disease. *Neuropsychol Rev.* 2019;29:498-521.
- Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E, Yamane T, Kawagoe T, et al. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:10196.
- Riera-Mestre A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Ferrer I,

- Pujol R, Vidaller A. Clinicopathologic features and outcomes of neuro-Behçet disease in Spain: a study of 20 patients. *Eur J Intern Med.* 2010;21:536-41.
22. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçı B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *The Neuro-Behçet Study Group. Brain.* 1999;122:2171-82.
  23. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol.* 2011;258:719-27.
  24. Shi J, Huang X, Li G, Wang L, Liu J, Xu Y, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: a retrospective case-control study. *Clin Rheumatol.* 2018;37:51-7.
  25. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E, et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease. *Neurologist.* 2007;13:225-30.
  26. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol.* 2014;261:1662-76.
  27. Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, Yeşilot N, Yentür SP, Kürtüncü M, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine.* 2008;44:373-6.
  28. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2008;267:41-7.
  29. Mahgoub MY, Elmohamady MN. Consistency of visual evoked potential in extraocular manifestations of Behçet disease and impact of corticosteroid treatment. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38:43-6.
  30. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980;43:210-3.
  31. Saruhan-Direskeneli G, Yentür SP, Mutlu M, Shugaiv E, Yesilot N, Kürtüncü M, et al. Intrathecal oligoclonal IgG bands are infrequently found in neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31:S25-7.
  32. Haghighi A, Haza S. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Iranian experience. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010;13:108.
  33. Culver D, Ribeiro Neto M, Moss B, Willis M. Neurosarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38:499-513.
  34. Mai NT, Thwaites GE. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculous meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30:123-8.
  35. Singer O. Cogan and Behçet syndromes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41:75-91.
  36. Triplett JD, Qiu J, O'Brien B, Gopinath S, Trewin B, Spring PJ, et al. Diagnosis, differential diagnosis and misdiagnosis of Susac syndrome. *Eur J Neurol.* 2022;29:1771-81.
  37. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:808-18.
  38. Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, Okada M, Takeno M, Kuwana M, et al. Recommendations for the management of neuro-Behçet's disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. *Intern Med.* 2020;59:2359-67.
  39. Herrero-Morant A, Martín-Varillas JL, Castañeda S, Maíz O, Sánchez J, Ortego N, et al. Biologic therapy in refractory neuro-Behçet's disease: a multicentre study of 41 patients and literature review. *Rheumatology.* 2022;61:4427-36.
  40. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the different phenotypes of Behçet's syndrome. *Front Immunol.* 2019;10:1-9.
  41. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun.* 2015;62:67-74.
  42. Zeydan B, Uygungoglu U, Saip S, Demirci ON, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation.* 2016;3:e258.
  43. Alpsoy E, Leccese P, Emmi G, Ohno S. Treatment of Behçet's disease: an algorithmic multidisciplinary approach. *Front Med.* 2021;8:624795.
  44. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, Cimaz R, Cantini F, Viapiana O, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1281-6.
  45. Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology.* 1999;106:586-9.
  46. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy - the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30:735-40.
  47. Borhani Haghighi A. Treatment of neuro-Behçet's disease: an update. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:565-74.
  48. Kotan D, Sağ S, Doğan Güngen B, Polat P. A rare case of neuro-Behçet's disease presenting with limbic encephalitis. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2017;63:351-4.
  49. Acar-Özen NP, Tuncer A. Prognosis of neuro-Behçet's syndrome. In: *Neuro-Behçet's disease.* Cham: Springer International Publishing; 2021. p.151-62.
  50. Uygungoglu U, Siva A. Behçet's syndrome and nervous system involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18:35.
  51. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol.* 2001;248:95-103.
  52. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Uçar D, Hamuryudan V. Behçet's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40:1461-71.