



Revista Paulista de Pediatria

ISSN: 0103-0582

rpp@spsp.org.br

Sociedade de Pediatria de São Paulo  
Brasil

Silva, Karina; Higa, Marcelo; Terreri, Maria Teresa de S. L. R. A.; Borsato, Maria Luisa;  
Hilário, Maria Odete E.

Ulcerações orais e genitais como manifestação inicial de leucemia em criança

Revista Paulista de Pediatria, vol. 26, núm. 1, marzo, 2008, pp. 84-87

Sociedade de Pediatria de São Paulo

São Paulo, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=406038924014>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal

Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Ulcerações orais e genitais como manifestação inicial de leucemia em criança

*Oral and genital ulcerations as the initial manifestation of leukemia in a child*

Karina Silva<sup>1</sup>, Marcelo Higa<sup>1</sup>, Maria Teresa de S. L. R. A. Terreri<sup>2</sup>, Maria Luisa Borsato<sup>3</sup>, Maria Odete E. Hilário<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Alertar o pediatra para a presença de lesões aftosas orais e úlceras genitais como manifestação inicial de leucemia.

**Descrição do caso:** Menina de dez anos de idade, com quadro de úlceras orais e genitais e hipótese diagnóstica de doença de Behçet. Em virtude de leucopenia, foram realizados mielogramas que, inicialmente, demonstraram se tratar de síndrome mielodisplásica e que, posteriormente, evoluiu para leucemia mielóide aguda.

**Comentários:** Os autores alertam para a raridade da associação e para a ausência na literatura de casos na faixa etária pediátrica.

**Palavras-chave:** síndrome de Behçet; leucemia mielóide; criança.

## ABSTRACT

**Objective:** Increase awareness among pediatricians about the presence of aphthous oral lesions and genital ulcers as an initial manifestation of leukemia.

**Case description:** A ten-year-old girl, who presented oral and genital ulcers, with a diagnostic hypothesis of Behçet disease. Due to persistent leucopenia, myelograms were performed and, initially, suggested a myelodysplastic syndrome, which progressed to an acute myeloid leukemia.

**Comments:** The authors would like to alert about the rarity of this association and the absence of similar reported cases in the pediatric literature.

**Keywords:** Behçet syndrome; leukemia, myeloid; child.

<sup>1</sup>Residente de Pediatria do Hospital Professor Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Professora afiliada do setor de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM), São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup>Médica assistente do Serviço de Hemato-Oncologia Infantil do Departamento de Pediatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Professora-associada do setor de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Unifesp-EPM, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:  
Maria Teresa Terreri  
Rua Loefgreen, 2.381, apto. 141  
CEP 04040-004 – São Paulo/SP  
E-mail: tettereri@terra.com.br

Recebido em: 25/10/2007  
Aprovado em: 15/1/2008

## Introdução

A doença de Behçet é uma enfermidade multissistêmica, caracterizada por vasculite de vasos venosos e/ou arteriais de diferentes tamanhos. Ela se apresenta por meio de uma tríade composta por estomatite aftosa recorrente, úlceras genitais e irite<sup>(1)</sup> e se manifesta de forma crônica e recorrente. Alguns trabalhos relatam ocorrência de 1/20.000 na faixa etária pediátrica<sup>(2)</sup>.

Critérios diagnósticos mais específicos foram propostos em 1990 pelo Grupo Internacional de Estudo para a Doença de Behçet<sup>(3)</sup>. Os critérios maiores incluem: úlceras orais, úlceras genitais, lesões oculares, lesões cutâneas e teste da patergia. Os critérios menores são: artrite, lesões cardiovasculares, tromboflebite, alterações neurológicas, lesões gastrintestinais e história familiar. Para o diagnóstico, são necessários três critérios maiores ou dois critérios maiores mais dois menores. Entretanto, grande número de pacientes não preenche o número de critérios necessários para o diagnóstico da doença de Behçet durante a evolução, mostrando que a apresentação da forma incompleta é freqüente<sup>(2)</sup>. As úlceras orais são a manifestação mais freqüente, sendo descritas em 88 a 100% dos pacientes<sup>(4,5)</sup>. O antígeno de histocompatibilidade B5 ocorre em 50 a 84% dos casos<sup>(6,7)</sup>.

A patogênese da doença de Behçet é desconhecida, mas fatores genéticos, imunes e ambientais têm sido implicados<sup>(8)</sup>. A doença é descrita na literatura associada a tumores sólidos e a malignidades hematológicas, principalmente à leucemia mielóide crônica, linfomas e síndrome mielodisplásica, algumas vezes precedendo o quadro e, outras vezes, aparecendo posteriormente ao mesmo<sup>(9-19)</sup>. A associação com leucemia mielóide aguda é raramente descrita e não foram encontrados trabalhos na literatura associando tais doenças na faixa etária pediátrica. Este fato motivou a descrição do presente caso, que apresenta uma pré-adolescente com diagnóstico de doença de Behçet em associação com leucemia mielóide aguda.

## Descrição do caso

Menina de dez anos e seis meses, branca, encaminhada ao ambulatório de Reumatologia Pediátrica por apresentar úlceras genitais recorrentes (três episódios) há dois meses. Estava em uso de cefalexina há dez dias e de prednisona 50mg/dia há 30 dias. Já havia aplicado diversos antibióticos e pomadas tópicas, mas não houve melhora. Apresentava também úlceras orais múltiplas recorrentes há cinco meses, com

dificuldade de cicatrização. Negava sintomas constitucionais, febre, alterações cutâneas ou patergia, alterações articulares ou oftalmológicas. Relatava, nos antecedentes pessoais, história de urticária e bronquite alérgica, além de tratamento, por um ano e meio, para puberdade precoce (iniciada aos nove anos de idade). O exame físico revelava apenas lesão ulcerada em região genital em cicatrização e ausência de aftas orais. À avaliação oftalmológica, não se detectou uveíte.

Os exames subsidiários mostravam: hemoglobina 11,3g/dL, 2.600 leucócitos (45 neutrófilos, 1 eosinófilo, 0 basófilos, 50 linfócitos e 4 monócitos), 340.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, velocidade de hemossedimentação de 56mm na primeira hora, proteína C reativa: 6,0mg/dL (normal: 6,0mg/dL), eletroforese de proteínas: gama-globulina: 2,01 (normal: 0,5-1,5), TGO 29, TGP 24, creatinina 0,6mg/dL, anticorpo antinuclear negativo, anti-DNA negativo, anti-ENA negativo, complemento total (CH50) 205mg/dL (normal), HLA-B5 negativo, urina I: 32.000 leucócitos. A biópsia da úlcera genital mostrou infiltrado inflamatório misto, com vasos capilares típicos proliferados de permeio, sugestivo de processo inflamatório crônico ulcerado.

A história clínica sugeriu como hipótese diagnóstica a doença de Behçet, sendo introduzida colchicina na dose 0,5mg (até 0,15mg/kg/dia) e iniciada a redução da prednisona, a qual foi retirada um mês depois. O hemograma realizado 15 dias depois revelou hemoglobina de 11,9g/dL e 3.020 leucócitos (11 bastões, 43 segmentados, 0,5 eosinófilo, 0 basófilos, 34 linfócitos, 8,5 linfócitos atípicos e 3 monócitos). Devido à persistência da leucopenia associada a lesões cutâneas, foi realizado mielograma, que mostrou hipocelularidade das três séries, havendo, na série vermelha, formas displásicas, assincronismo maturativo, pontes intercitoplasmáticas, células binucleadas e figuras de mitose. Na série granulocítica, havia escalonamento maturativo, presença de formas displásicas e 9% de blastos. A citogenética mostrou-se negativa.

A paciente permaneceu sem sintomas por dois meses, em uso de colchicina. Retornou ao ambulatório com queixas de gengivite e úlcera genital pruriginosa, após quadro de infecção de vias aéreas superiores e gastroenterocolite aguda. Foi aumentada a dose de colchicina para 1,0mg/dia (0,3mg/kg/dia) e reiniciada a prednisona 15mg/dia.

Decorrido um mês, houve piora das lesões genitais e aparecimento de furúnculos em região de axila. A dose da colchicina foi elevada para 1,5mg/dia e mantida a dose de prednisona. Devido à diarreia, foi introduzida novamente a colchicina na dose de 1,0mg/dia.

Nos seis meses seguintes, a paciente evoluiu com úlceras genitais, sem muita melhora, apesar do tratamento instituído. O hemograma mostrou poucos blastos (até 5%) e o mielograma identificou 4 a 18% de blastos. Após seis meses, a paciente mantinha úlceras genitais e o hemograma indicava anemia (Hb=9,3g/dL), leucócitos=4460 (com 31,5% de blastos) e plaquetas de 59.000. O mielograma resultou na presença de 60% de blastos pleomórficos, alguns com granulação azurófila e microvacuolização citoplasmática. A mieloperoxidase foi negativa e alfa-naftil acetato esterase positiva em 18% dos blastos. A imunofenotipagem demonstrou a presença de células de linhagem mielóide imaturas positivas para CD117, CD34, CD13 parcial, CD7, HLADR, CD33, D45 e o cariótipo foi normal.

Foi feito o diagnóstico de leucemia mielóide aguda M0 e iniciou-se o tratamento pelo protocolo do grupo europeu (EORTIC 58872 Study), com citarabina, mitoxantrone e VP-16 na indução, seguido de consolidação com vincristina, mitoxantrone e 6-thioguanina. Após, foi feita a intensificação com citarabina em altas doses e a manutenção com citarabina SC e 6-thioguanina. Associaram-se pulsoterapias com metilprednisolona para a doença de Behçet. A paciente entrou em remissão após o primeiro mês de tratamento e permanece em remissão até o momento (após 22 meses do diagnóstico). Atualmente, está em fase de manutenção da quimioterapia. Houve cicatrização total das lesões ulceradas, sem recidiva das mesmas até o momento.

## Comentários

A ocorrência tardia de malignidade em doenças imunomediadas do tecido conectivo, como esclerodermia sistêmica, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide e lupus eritematoso sistêmico, tem sido descrita<sup>(20-23)</sup>. Entretanto, essa associação é rara. Çelik *et al* relataram 13 casos de doença de Behçet associada à neoplasia em pacientes adultos<sup>(10)</sup>. A maioria dos pacientes apresentou carcinoma de vários órgãos, dois tiveram linfoma e um teve síndrome mielodisplásica<sup>(10)</sup>. Leucemias mielóides aguda e crônica, associadas à doença de Behçet, foram descritas em alguns pacientes<sup>(10,11,14,15)</sup>. A neoplasia pode anteceder, coincidir ou ser posterior à doença de Behçet. Alguns autores questionam se a presença de HLA-B5 nos pacientes com doença de Behçet teria um efeito protetor para o desenvolvimento de neoplasia<sup>(10)</sup>. A nossa paciente apresentou tipagem negativa para esse antígeno.

No caso aqui relatado, houve inicialmente úlceras bipolares (orais e genitais), além de leucopenia. A paciente não apresentava nenhum critério menor da doença de Behçet. Apesar de não preencher o número de critérios necessário para diagnóstico da doença de Behçet, foi considerado este diagnóstico, pois são comuns as formas incompletas da doença nesta faixa etária<sup>(2,24)</sup>. A presença e a persistência de leucopenia, incomum nas vasculites primárias e em pacientes em uso de doses altas de corticosteróides, levou à investigação hematológica, sendo diagnosticada síndrome mielodisplásica.

A presença de lesões cutâneas, infecções recorrentes e de ulcerações pode estar frequentemente associada à síndrome mielodisplásica na faixa etária pediátrica<sup>(25)</sup>. Em 40% dos casos, a síndrome mielodisplásica pode evoluir para leucemia. Os mielogramas repetidos confirmam o diagnóstico, como ocorreu na paciente aqui descrita<sup>(25)</sup>. É importante salientar que o uso inicial de corticosteroide pode ter levado ao atraso no diagnóstico.

Os possíveis mecanismos de associação entre doença de Behçet e neoplasia são multifatoriais. Dentre os fatores que podem predispor ao aparecimento de neoplasias, inclui-se o uso de agentes imunossupressores como clorambucil, ciclofosfamida ou colchicina<sup>(12,13,26,27)</sup>. Entretanto, drogas imunossupressoras nem sempre foram utilizadas nos casos associados a neoplasias<sup>(14,15)</sup>. Alterações na regulação imune, deficiência de células T e proliferação excessiva de células B são capazes de desencadear a transformação maligna de células<sup>(28)</sup>. Antígenos associados ao tumor podem mediar o dano vascular por meio de formação de imunocomplexos. Além disso, pode ocorrer o efeito direto de células leucêmicas na parede vascular ou dano vascular por reação cruzada de anticorpos dirigidos para as células leucêmicas e células endoteliais<sup>(15)</sup>. A suscetibilidade genética do paciente para ambas as entidades e a influência de fatores ambientais também são razões para predispor o indivíduo à doença de Behçet e à neoplasia<sup>(29)</sup>. Por último, as manifestações da doença de Behçet podem representar uma síndrome paraneoplásica<sup>(30)</sup>. O fato de a paciente não ter apresentado novas recorrências de úlceras orais e genitais após o tratamento da neoplasia faz pensar que se trata de uma doença de Behçet como manifestação paraneoplásica da leucemia.

A maioria dos casos descritos de associação entre doença de Behçet e neoplasia ocorre entre 24 e 62 anos<sup>(15,16,18)</sup> e não existem casos descritos na literatura na faixa etária pediátrica. Formas incompletas e alterações hematológicas não típicas da doença devem alertar para outros diagnósticos, como a neoplasia.

## Referências bibliográficas

- Behçet H. Über rezidivierende Aphthose durch ein virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7.
- Uziel Y, Brik R, Padeh S, Barash J, Mukamel M, Harel L *et al*. Juvenile Behçet's disease in Israel. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:502-5.
- Autoria não referida. Criteria for diagnosis of Behçet's disease – International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M *et al*. Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998;25:1566-9.
- Vaiopoulos G, Kaklamani VG, Markomichelakis N, Tzonou A, Mavrikakis M, Kaklamani P. Clinical features of juvenile Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:256-9.
- Bahabri SA, al-Mazyed A, al-Balaa S, el-Ramahi L, al-Dalaan A. Juvenile Behçet's disease in Arab children. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:331-5.
- Sarıca R, Azizlerli G, Köse A, Disci R, Övül C, Kural Z. Juvenile Behçet's disease among 1784 Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1996; 35:109-11.
- Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (Suppl 24); S6-12.
- Houston KA, O'Duffy JD, McDuffie FC. Behçet's disease associated with a lymphoproliferative disorder, mixed cryoglobulinemia, and an immune complex mediated vasculitis. *J Rheumatol* 1978;5:217-23.
- Çelik K, Barista I, Tekuzman G, Kansu E, Kırız S, Calgüneri M. Behçet's disease: advantageous against development of neoplasia? *Ann Rheum Dis* 1996;55:648.
- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's Disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
- Abe T, Yachi A, Yabana T, Ishii Y, Tosaka M, Yoshida Y *et al*. Gastric non Hodgkin's lymphoma associated with Behçet's disease. *Intern Med* 1993;32:663-7.
- Kawamoto S, Terada H, Niikura H, Kumasaka T, Saiki S. Hodgkin's disease associated with Behçet's disease. *Rinsho Ketsueki* 1992;33:211-5.
- Tassies D, Cervantes F, Feliu E, Cabal G, Martínez Orozco F, Rozman C. Behçet's disease with an onset prior to the appearance of chronic myeloid leukemia. *Med Clin (Barc)* 1992;99:67-8.
- Kaloterakis A, Stavrianeas NG, Karagianni IN, Filiotou A, Katoulis AC, Varelzides A *et al*. Adamantiades-Behçet's disease coexisting with acute myeloblastic leukaemia. *Br J Dermatol* 1997;137:317-8.
- Oishi S, Koga B, Sasaki M, Umeda T, Sato T. Pheochromocytoma associated with Behçet's disease. *Jpn J Clin Oncol* 1989;19:283-6.
- Harada K, Ohtsuru K, Nakayama K, Takagi S, Sugita Y, Torigoe R. Intracranial primary malignant lymphoma following Behçet's disease – case report. *No To Shinkei* 1992;44:1029-33.
- Takishita N, Horiuchi T, Hato T, Fujita S, Kobayashi Y. Myelodysplastic syndrome complicated with Behçet's disease. *Ehime Igaku* 1991;11:39-43.
- Senel S, Kaya E, Aydogdu I, Erkut MA, Kuku I. Rheumatic diseases and chronic myelogenous leukemia, presentation of four cases and review of the literature. *Rheumatol Int* 2006;26:857-61.
- Black KA, Zilko PJ, Dawkins RL, Armstrong BK, Mastaglia GL. Cancer in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1130-3.
- Canoso JJ, Cohen AS. Malignancy in a series of 70 patients with SLE. *Arthritis Rheum* 1974;17:383-8.
- Sela O, Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:77-87.
- Moritomo H, Ueda T, Hiyama T, Hosono N, Mori S, Komatsubara Y. The risk of cancer in rheumatoid arthritis patients in Japan. *Scand J Rheumatol* 1995;24:157-9.
- de Albuquerque PR, Terreri MT, Len CA, Hilário MO. Doença de Behçet na infância. *J Pediatr (Rio J)* 2002;78:128-32.
- Lasky J, Sakamoto KM. Topics in pediatric leukemia--myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood. *MedGenMed* 2005;7:21.
- Michels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood* 1985;65:1364-72.
- Hamza H. Cancer complicating Behçet's disease treated with chlorambucil. *Ann Rheum Dis* 1986;45:789.
- Primi D, Hammarström L, Smith CI. Genetic control of lymphocyte suppression. I. Lack of suppression in aged NZB mice is due to aB cell defect. *J Immunol* 1978;121:2241-3.
- Grufferman S. Multiple primary malignancy as a model for the study of cancer occurrence in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 1985;78:65-8.
- 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 (Suppl 38):S35-41.