

# Síndrome de Behçet ou úlcera de Lipschütz: desafio diagnóstico

## Behçet's syndrome or Lipschütz ulcer: diagnostic challenge

Maria de Fátima Dias de Sousa Brito<sup>1</sup>, Vera Lúcia Lopes Furtado<sup>1</sup>, Isabela Furtado Guiotti<sup>1</sup>, André Osvaldo Brito Teixeira<sup>2</sup>, Marcos Guiotti Neto<sup>3</sup>, Enzo Brito Teixeira<sup>4</sup>

### Descritores

Síndrome de Behçet; Doenças da vulva; Úlceras orais; Vasculite; Uveíte; Infecções por vírus Epstein-Barr

### Keywords

Behçet syndrome; Vulvar diseases; Oral ulcer; Vasculitis; Uveitis; Epstein-Barr virus infections

### Submetido:

16/11/2020

### Aceito:

03/03/2021

1. Maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
3. Universidade José do Rosário Vellano, Alfenas, MG, Brasil.
4. Faculdade de Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, MG, Brasil.

### Conflito de interesses:

Nada a declarar.

### Autor correspondente:

Isabela Furtado Guiotti  
Av. do Contorno, 9.494, Prado, 30110-064, Belo Horizonte, MG, Brasil.  
isabela.ifg@gmail.com

### Como citar?

Brito MF, Furtado VL, Guiotti IF, Teixeira AO, Guiotti Neto M, Teixeira EB. Síndrome de Behçet ou úlcera de Lipschütz: desafio diagnóstico. Femina. 2021;49(3):187-92.

### RESUMO

A ocorrência de úlceras genitais em adolescentes e mulheres jovens tem impacto emocional para as pacientes e seus familiares, pela frequente associação com uma possível etiologia de transmissão sexual. Porém, úlcera de Lipschütz e síndrome de Behçet não têm etiologia infecciosa e devem ser lembradas como possíveis diagnósticos diferenciais. O diagnóstico dessas duas patologias é clínico e pode ser desafiador. Dessa forma, foi realizada uma revisão na literatura com o objetivo de comparar as duas entidades. A úlcera de Lipschütz é causada por uma vasculite local e caracteriza-se pelo surgimento súbito de úlceras na vulva ou vagina inferior. Já a doença de Behçet é causada por vasculite sistêmica, com episódios de remissão e exacerbação, que pode envolver quase todos os sistemas orgânicos. Em ambos os casos, é essencial o referenciamento para reumatologia. O tratamento objetiva suprimir exacerbações, controlar a dor e prevenir infecção secundária.

### ABSTRACT

*The occurrence of genital ulcers in adolescents and young women have an emotional impact for the patient and their families, due to the frequent association of its etiology with a sexually transmitted disease. However, Lipschütz ulcer and Behçet's syndrome do not have an infectious etiology and should be remembered as a possible differential diagnoses. As the diagnosis of these two pathologies is clinical and can be challenging, a review of literature was carried out. The objective of this review of literature was to compare both diseases. Lipschütz ulcer is caused by local vasculitis and is characterized by the sudden appearance of ulcers in the vulva or lower vagina. Behçet's syndrome is caused by systemic vasculitis, with episodes of remission and exacerbation, which can affect almost all organ systems. In both cases, referral to rheumatology is essential. Treatment aims to suppress exacerbations, control pain and prevent secondary infection.*

## INTRODUÇÃO

A ocorrência de úlceras genitais em mulheres jovens, muitas ainda adolescentes, tem um impacto emocional muito grande para as pacientes e seus familiares, pela frequente associação com uma possível etiologia de transmissão sexual. Tratando-se de paciente adolescente, a garantia da confidencialidade no atendimento é um aspecto importante que deve ser observado pelo ginecologista. Além do diagnóstico diferencial com as várias infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), a úlcera de Lipschütz e a síndrome de Behçet devem ser lembradas como possíveis causas. Diferentemente das ISTs, por não terem etiologia infecciosa, o diagnóstico e o tratamento cursam de forma específica para cada patologia, não exigindo antibioticoterapia nos casos sem infecção secundária. O objetivo deste trabalho é estabelecer um roteiro clínico para

diagnóstico diferencial entre as duas etiologias, além de abordar tratamentos e seguimentos propostos.

### ÚLCERA DE LIPSCHÜTZ (QUADRO 1)

É caracterizada pelo aparecimento súbito de úlceras únicas ou múltiplas, necróticas e dolorosas na vulva ou vagina inferior.<sup>(1)</sup> A causa é desconhecida. Acredita-se que antígenos microbianos, por meio de mimetismo molecular, induzam uma resposta imune citotóxica, resultando em vasculite local,<sup>(2)</sup> ou que a úlcera seja a ma-

nifestação clínica de uma reação de hipersensibilidade a uma infecção viral ou bacteriana, com deposição de complexo imune nos vasos dérmicos, ativação do complemento, microtrombose e subsequente necrose tecidual.<sup>(1)</sup> As patologias denominadas úlceras de Lipschütz, úlceras aftosas, aftas na vulva, estomatite aftosa, *ulcus vulvae acutum*, úlceras genitais agudas (AGUs) e ulceração genital aguda reativa não relacionada sexualmente (RNSRAGU), quando em adolescentes *naives*, parecem tratar-se da mesma entidade clínica (Figuras 1 e 2).

**Quadro 1.** Comparação entre úlcera de Lipschütz e doença de Behçet

	<b>Úlcera de Lipschütz</b>	<b>Síndrome de Behçet</b>
<b>Etiologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasculite local ou reação de hipersensibilidade a uma infecção viral ou bacteriana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vasculite sistêmica que pode acometer vasos arteriais e venosos de diferentes calibres</li> </ul>
<b>Epidemiologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adolescentes e mulheres jovens (menores de 20 anos)</li> <li>Não sexualmente ativas (habitualmente virgens ou ausência de contato sexual nos três meses anteriores)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Adultos jovens de 20 a 40 anos de idade</li> <li>Esporádica na maioria dos casos, mas pode haver história familiar positiva</li> </ul>
<b>Úlcera genital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolorosa</li> <li>Tamanho: maior que 1 cm</li> <li>Aguda e súbita</li> <li>Única ou múltiplas</li> <li>Profunda e bem delimitada</li> <li>Borda vermelho-violácea</li> <li>Base necrótica coberta com um exsudado acinzentado ou uma escara aderente cinza-preta</li> <li>Localização: pequenos lábios preferencialmente</li> <li>Aparência simétrica (úlceras que se beijam)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dolorosa</li> <li>Presente em 75% das pacientes</li> <li>Tamanho: 2 a 30 mm</li> <li>Geralmente múltiplas e contíguas</li> <li>Presente em 75% das pacientes</li> <li>Base fibrosa</li> <li>Pode cursar com destruição dos lábios</li> </ul>
<b>Manifestações sistêmicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pródromos: febre, mal-estar, amigdalite, linfadenopatia</li> <li>Aftoses/lesões orais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Febre e mal-estar</li> <li>Aftas orais</li> <li>Lesões cutâneas</li> <li>Lesões oculares</li> <li>Neurológicas</li> <li>Vasculopatias</li> <li>Artrite</li> <li>Gastrointestinais</li> </ul>
<b>Evolução</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença autolimitada. A cura espontânea da ulceração genital aguda ocorre em duas a seis semanas. Geralmente não deixa cicatrizes. Recorrências foram relatadas em aproximadamente 30% a 50% dos casos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Períodos de exacerbações e remissões</li> <li>As aftas orais são recorrentes e podem curar espontaneamente em 1 a 3 semanas ou podem apresentar-se como lesões persistentes e contínuas.</li> <li>As úlceras genitais desaparecem em 2 a 3 semanas e podem deixar cicatrizes. Sua recorrência é pouco frequente.</li> </ul>
<b>Diagnóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clínico. História recente de doença do tipo influenza ou mononucleose</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clínico</li> </ul>
<b>Exames</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgM e IgG para Epstein-Barr</li> <li>Linfocitose com presença de linfócitos atípicos</li> <li>Elevação de enzimas hepáticas</li> <li>Biópsia: inespecífica e não deve ser realizada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Teste de patergia positivo</li> </ul>
<b>Diagnóstico diferencial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença de Behçet, pioderma gangrenoso, herpes simples e outras úlceras causadas por ISTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Úlcera de Lipschütz, pioderma gangrenoso, herpes simples e outras úlceras causadas por ISTs</li> </ul>
<b>Tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Banhos de assento em água morna para limpeza suave e desbridamento das úlceras</li> <li>Anestésicos tópicos e analgésicos orais</li> <li>Corticosteroides tópicos</li> <li>Corticosteroides orais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Referenciar para o reumatologista</li> <li>Corticosteroides tópicos</li> <li>Corticosteroides orais</li> </ul>
<b>Complicação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecção secundária</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecção secundária</li> </ul>



**Figura 1.** Úlcera de Lipschütz em região vulvar: lesão múltipla, maior que 1 cm, profunda, com borda vermelho-violácea e base coberta com um exsudado acinzentado. Aparência parcialmente simétrica (úlceras que se beijam)



**Figura 2.** Úlcera de Lipschütz em região oral

### **PACIENTE-PADRÃO**

Meninas adolescentes ou mulheres jovens não sexualmente ativas que relatam o início repentino de uma ou várias ulcerações vulvares.<sup>(3)</sup>

### **HISTÓRIA CLÍNICA**

A maioria das pacientes relata sintomas prodrômicos semelhantes a influenza ou mononucleose, incluindo febre, mal-estar, amigdalite e linfadenopatia, além de aumento dos níveis de enzimas hepáticas. Algumas pacientes têm histórico de aftose oral e/ou lesões orais concomitantes no momento da apresentação. Aproximadamente metade dos pacientes teve ou desenvolverá úlceras aftosas orais.<sup>(4)</sup>

Lesões clássicas: as AGUs, isolada ou múltiplas, são geralmente grandes,<sup>(3)</sup> maiores que 1 cm, profundas, com uma borda vermelho-violácea e uma base necrótica coberta com um exsudado acinzentado ou uma escara aderente cinza-preta.<sup>(1)</sup> As úlceras envolvem os pequenos lábios preferencialmente, mas podem atingir grandes lábios, períneo, vestíbulo e parte inferior da vagina. Uma aparência parcialmente simétrica é característica (úlceras que se beijam). Os sinais associados incluem edema labial e linfadenopatia inguinal.<sup>(5)</sup>

### **CURSO DA DOENÇA**

É autolimitado. A cura espontânea da ulceração genital aguda ocorre em duas a seis semanas.<sup>(2)</sup>

### **DIAGNÓSTICO**

Clínico e de exclusão, após rigorosos:

- Anamnese cuidadosa e abordagem da queixa principal englobando tempo de evolução das úlceras, informações sobre queixas genitais e sistêmicas (febre, mal-estar, amigdalite e linfadenopatia), relato de recorrência, história sexual cuidadosa, inclusive possíveis abusos sexuais. Especial atenção aos sintomas oculares, neurológicos e gastrointestinais para diagnóstico diferencial com síndrome de Behçet;<sup>(1)</sup>
- Exame físico: incluir a pele, mucosa genital, oral e ocular e linfonodos. A presença de hepatoesplenomegalia também deve ser avaliada.<sup>(1)</sup>

### **Crítérios diagnósticos clínicos:**

- Adolescente ou mulher jovem, habitualmente virgem;
- História recente de doença do tipo influenza ou mononucleose;
- Primeiro episódio de ulceração genital aguda;
- Idade < 20 anos;
- Presença de uma ou múltiplas úlceras profundas, bem delimitadas e dolorosas, com base necrótica nos pequenos lábios ou grandes lábios;
- Padrão bilateral de “beijo”;
- Ausência de histórico sexual ou ausência de contato sexual nos três meses anteriores;
- Ausência de imunodeficiência;
- Curso agudo, com início abrupto e cicatrização dentro de seis semanas.

### **Testes laboratoriais:**

- IgM e IgG para vírus Epstein-Barr (EBV), marcadores de infecção aguda, presentes desde o início da doença clínica e persistentes por três meses;<sup>(1)</sup>

- Hemograma: avaliar linfocitose com presença de linfócitos atípicos;<sup>(1)</sup>
- Testes de função hepática;<sup>(1)</sup>
- Herpes-vírus simplex (HSV): reação em cadeia da polimerase (PCR) para HSV a partir de swabs de úlcera ou teste de anticorpo de fluorescência direta (DFA);<sup>(1)</sup>
- Biópsia: biópsias de úlceras vulvares agudas geralmente são inespecíficas e incluem necrose do epitélio com infiltrado dérmico polimórfico de neutrófilos e células mononucleares CD8+. Justifica-se a realização somente para descartar outras patologias, como pioderma gangrenoso. Nos casos de úlceras genitais associadas à infecção por EBV, os achados mais frequentes são arterite e venulite linfocítica, endarterite obliterante, trombose, adenite sebácea e um infiltrado predominantemente linfocítico.<sup>(1)</sup>

### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Doença de Behçet, pioderma gangrenoso, herpes simples e outras úlceras causadas por ISTs.<sup>(5)</sup>

### TRATAMENTO

A cura da ulceração genital aguda geralmente ocorre em duas a seis semanas, sem cicatrizes. Paciente e familiares devem receber esclarecimentos quanto à natureza da doença, especialmente que não é infecciosa nem IST. Até o desaparecimento, o objetivo do tratamento é a prevenção de infecção secundária e o controle da dor.<sup>(1)</sup> Preconizam-se:

- **Cuidados gerais:** banhos de assento em água morna para limpeza suave e desbridamento das úlceras;
- **Controle da dor:**
  - Para ulceração superficial pequena e dor leve, anestésicos tópicos e analgésicos orais geralmente fornecem controle adequado da dor. Solução viscosa de lidocaína a 2% ou geleia ou pomada a 5% pode ser aplicada localmente várias vezes ao dia;
  - Para ulcerações superficiais e dor moderada, pode ser usado corticosteroide clobetasol pomada a 0,05% duas vezes ao dia até melhorar, além de analgésicos tópicos e orais;
  - Múltiplas úlceras necróticas profundas e pacientes com dor intensa que não é controlada por anestésicos tópicos e analgésicos orais podem se beneficiar de um curso curto de corticosteroides orais. Prednisona na dose de 0,5 a 1 mg/kg por dia pode ser administrada por 7 a 10 dias e depois diminuída nas duas semanas seguintes;
  - Pacientes com suspeita de infecção bacteriana ou celulite vulvar devem ser tratadas com antibióticos sistêmicos.

### PROGNÓSTICO

Recorrências foram relatadas em aproximadamente 30% a 50% dos casos.<sup>(3)</sup>

### SÍNDROME DE BEHÇET (QUADRO 1)

Doença de Behçet é um distúrbio multissistêmico raro, que classicamente consiste na tríade úlceras orais, úlceras genitais e uveíte,<sup>(2,6)</sup> mas sabe-se que envolve quase todos os sistemas orgânicos. Acredita-se que a maioria das manifestações clínicas seja em decorrência de vasculite, que pode acometer vasos arteriais e venosos de diferentes calibres (Figuras 3 e 4).



**Figura 3.** Síndrome de Behçet em região vulvar: lesões múltiplas, contíguas e demarcadas de forma acentuada, com bases fibrosas



**Figura 4.** Síndrome de Behçet em região oral

## PACIENTE-PADRÃO

Geralmente afeta adultos jovens de 20 a 40 anos de idade,<sup>(5)</sup> sendo pouco frequente em crianças. A maioria dos casos da síndrome de Behçet é esporádica, embora tenham sido relatadas famílias com múltiplos membros afetados, o que é conhecido como agrupamento familiar, e ter um parente de primeiro grau com a síndrome de Behçet aumenta o risco para a doença.<sup>(7)</sup>

## HISTÓRIA CLÍNICA

- **Aftas orais:** a cura de úlceras orais é tipicamente espontânea, dentro de uma a três semanas. As lesões podem ser recorrentes. No entanto, algumas pacientes terão úlceras presentes continuamente. São tipicamente as primeiras a chegar e as últimas a sair no curso da doença. Elas podem se tornar menos comuns após cerca de 20 anos de doença. O aparecimento das úlceras orais e genitais pode estar associado a febre, mal-estar e artrite.<sup>(7)</sup>
- **Lesões urogenitais:** úlceras vulvares são as lesões genitais mais específicas da síndrome de Behçet, ocorrendo em 75% ou mais dos pacientes. As úlceras têm aparência semelhante à das aftas orais e geralmente são dolorosas.<sup>(7)</sup> A recorrência é menos frequente do que nas ulcerações orais. Na área vulvar, as lesões são de 2 a 30 mm, podendo ser individuais e perfuradas, mas geralmente são múltiplas, contíguas e demarcadas de forma acentuada, com bases fibrosas e danos consideráveis que podem levar à formação de fenestração parcial ou completa e destruição dos lábios. A queixa apresentada pode ser dispareunia, quando há recorrência de úlceras genitais múltiplas, muito sensíveis, que levam de duas a três semanas para cicatrizar. A formação de cicatrizes é frequente para lesões genitais.<sup>(2)</sup>
- **Manifestações sistêmicas:**
  - **Lesões cutâneas:** presentes em 75% das pacientes. Podem ser acneiformes, erupções pápulo-vesiculopustulares, pseudofoliculite, nódulos, eritema nodoso (paniculite septal), tromboflebite superficial, lesões do tipo pioderma gangrenoso;<sup>(7)</sup>
  - **Uveíte:** presente em 25% a 75% das pacientes, é a manifestação oftalmológica dominante da síndrome, tipicamente bilateral e episódica. Pode não se resolver completamente entre os episódios;<sup>(5)</sup>
  - **Neurológicas:** presentes em menos de 10% das pacientes. Cursam com encefalopatia, hemiparesia, convulsões, psicose e alterações cognitivas, trombose venosa cerebral, síndrome da hipertensão intracraniana e acidente vascular cerebral;<sup>(7)</sup>

- **Vasculopatias:** trombose venosa, doença arterial e aneurisma da artéria pulmonar;
- **Artrite:** acomete 50% das pacientes; não erosiva, assimétrica, presente em grandes e médias articulações;
- **Gastrointestinais:** dor abdominal, diarreia e sangramento.

## CURSO DA DOENÇA

A cura de úlceras orais é tipicamente espontânea dentro de uma a três semanas. As lesões geralmente são recorrentes e algumas pacientes terão úlceras presentes continuamente. Não se trata de doença inflamatória crônica e persistente, sendo mais comum a apresentação de ataques recorrentes de inflamação aguda.<sup>(3)</sup>

## DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito com base nos achados clínicos. Critérios diagnósticos clínicos: na ausência de outras doenças sistêmicas, a presença de aftas orais recorrentes (pelo menos três vezes em um ano) mais duas das seguintes características clínicas:<sup>(7)</sup>

- Aftas genitais recorrentes (ulceração aftosa ou cicatrização);
- Lesões oculares (incluindo uveíte anterior ou posterior ou vasculite retiniana);
- Lesões na pele (incluindo eritema nodoso, pseudofoliculite, lesões papulopustulares ou nódulos acneiformes);
- Um teste de patergia positivo: a patergia é definida por uma pápula de 2 mm ou mais de tamanho, desenvolvendo 24 a 48 horas após a inserção oblíqua de uma agulha de calibre de 20 de 5 mm na pele, geralmente realizada no antebraço. A sensibilidade do teste permanece relativamente alta.

## TESTES LABORATORIAIS

Não há exames laboratoriais patognomônicos na síndrome de Behçet.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Úlcera de Lipschütz, pioderma gangrenoso, herpes simples e outras úlceras causadas por ISTs.<sup>(5)</sup>

## TRATAMENTO

É essencial o encaminhamento da paciente para um serviço de reumatologia, que deverá ser o responsável pelo tratamento da síndrome. Apesar de ser uma doença sistêmica, o ginecologista costuma ser o primeiro profissional procurado e é quem faz a primei-

ra abordagem das lesões genitais. O tratamento tem como objetivo suprimir as exacerbações inflamatórias recorrentes e, assim, evitar danos irreversíveis aos diversos órgãos afetados.<sup>(8)</sup> Utilizam-se corticosteroides tópicos potentes (clobetasol a 0,05%) aplicados nas lesões três a quatro vezes ao dia, até a melhora da dor. Úlceras genitais refratárias aos corticosteroides tópicos, ou quando várias lesões estão presentes, exigem glicocorticoides sistêmicos. Prednisona 15 mg/dia (ou o equivalente a outros glicocorticoides) é considerada uma dose inicial apropriada para doença mucocutânea (na ausência de outras manifestações da doença), com redução gradual da dose para 10 mg/dia após uma semana, com retirada gradativa em três semanas, se houver boa resposta.

## PROGNÓSTICO

A síndrome de Behçet normalmente tem um curso crescente e decrescente, caracterizado por exacerbações e remissões. A maior morbimortalidade vem da doença arterial ou venosa neurológica, ocular e de vasos grandes.<sup>(7)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Sidbury R. Acute genital ulceration (Lipschütz ulcer) [Internet]. 2020 [cited 2020 May 5]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/acute-genital-ulceration-lipschutz-ulcer?search=1>
2. Vulvovaginal Disorders: an algorithm for basic adult diagnosis and treatment [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 6]. Available from: [https://vulvovaginaldisorders.com/atlas\\_topic/apthous-ulcers/](https://vulvovaginaldisorders.com/atlas_topic/apthous-ulcers/)
3. Cardial MF, Campaner AB, Santos AL, Speck NM, Barbosa MT, Martins CM. Manual de diagnóstico e condutas em patologia do trato genital inferior. São Paulo: Atheneu; 2018.
4. Margesson LJ, Haefner HK. Vulvar lesions: differential diagnosis based on morphology [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vulvar-lesions-differential-diagnosis-based-on-morphology?search=4>
5. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Ginecologia de Williams. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
6. Fleisher GR. Etiology and evaluation of dysuria in children and adolescents [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/etiology-and-evaluation-of-dysuria-in-children-and-adolescents>
7. Smith EL, Yazici Y. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet syndrome [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-behçet-syndrome>
8. Smith EL, Yazici Y. Treatment of Behçet syndrome [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-behçet-syndrome>