



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Comunicação breve

Dermatoscopia no teste cutâneo da patergia: série de casos de pacientes com suspeita de Doença de Behçet



Maria Antonieta Rios Scherrer^a, Lúcia Porto Fonseca de Castro^b,
Vanessa Barreto Rocha^{a,*} e Leonardo Pacheco^a

^a Ambulatório de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 9 de novembro de 2013

Aceito em 12 de junho de 2014

Palavras-chave:

Doença de Behçet

Técnicas e procedimentos
diagnósticos

Vasculite

R E S U M O

A doença de Behçet é uma doença multissistêmica que consiste de diferentes combinações de manifestações oculares, mucocutâneas, neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinais e outras. Seu diagnóstico se fundamenta em critérios clínicos, em que o teste da patergia positivo recebe um ponto. Apresenta-se uma série de casos com 26 pacientes suspeitos, tendo o teste da patergia da pele sido realizado em 23 deles. Os resultados foram avaliados em 48 horas, tendo sido considerados como negativos diante da ausência de pápula e positivos na presença de pápula ou pústula. Os resultados positivos foram divididos pelo tamanho da pápula e efetuou-se uma dermatoscopia para medir e observar seus aspectos clínicos. Após as leituras, foi realizada uma biópsia, com anotação dos aspectos histopatológicos. O teste foi negativo em 2 (8,7%) e positivo em 21 (91,3%) pacientes. Apresentam-se os resultados e a revisão da literatura.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

The dermatoscopy in the skin pathergy testing: case series in patients with suspected Behçet's Disease

A B S T R A C T

Behçet's disease is a multisystemic disease consisting of a varying combination of ocular, mucocutaneous, neurologic, cardiovascular, gastrointestinal and other manifestations. Its diagnosis is based on clinical criteria, in which a positive pathergy test scores 1. A case series with 26 suspected patients is presented, and the skin pathergy test was performed in 23. The results were read in 48 hours, and they were considered negative when without papule, and positive with a papule or pustule. Positive results were divided by papule size, and dermatoscopy was done to measure and observe its clinical aspects. After the readings, a

Keywords:

Behçet disease

Diagnostic techniques
and procedures

Vasculitis

* Autor para correspondência.

E-mail: vanessabarreto@oi.com.br (V.B. Rocha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.06.003>

0482-5004/© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

biopsy was performed, with annotation of histopathological aspects. The test was negative in 2 (8.7%) and positive in 21 (91.3%) patients. The results and the literature review are presented.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A doença de Behçet (DB) está classificada entre as vasculites.¹ Foi inicialmente definida como uma tríade de estomatite aftosa recorrente, aftas genitais e uveíte recidivante em 1937 por Hulusi Behçet. É considerada uma doença multissistêmica que consiste de uma combinação variável de manifestações oculares, mucocutâneas, neurológicas, cardiovasculares, gastrintestinais, e outras.²⁻⁷

Seu diagnóstico se fundamenta em critérios clínicos. Os novos critérios internacionais para a Doença de Behçet encontram-se entre os mais recentemente revistos. O diagnóstico de DB se compõe de uma soma de três ou mais pontos, de acordo com um sistema de pontuação. O teste da patergia positivo recebe 1 ponto (tabela 1).⁸

Patergia é uma hiper-reatividade da pele em seguida a um trauma com agulha. Esse fenômeno foi descrito pela primeira vez em 1937 e é considerado patognomônico, embora possa ser observado em casos de pioderma gangrenoso, eritema elevatum diutinum e de outras dermatoses neutrofílicas, como a síndrome de Sweet e a síndrome da alça cega.⁹ Foi relatado que cerca de 8% de pacientes com doença intestinal inflamatória exibem esse fenômeno.¹⁰

Apesar de sua elevada especificidade, a resposta cutânea patérgica tem sensibilidade variável e reprodutibilidade inconstante, o que limita seu uso. Independentemente disto, o fenômeno é usado em muitos conjuntos de critérios de classificação/diagnóstico.^{1,9,11,12}

Métodos

Estruturamos uma série de casos com 26 pacientes com suspeita de DB (23 mulheres e três homens) encaminhados a

uma clínica particular para serem testados para fenômeno da patergia.

Dos 26 encaminhados, o teste da patergia foi realizado em 23 pacientes, visto que três (dois homens e uma mulher), já com diagnóstico estabelecido de DB, não concordaram em ser testados. Oito pacientes não apresentavam atividade da doença (presença de sintomas ou sinais) durante o teste, contrastando com 15 que exibiam atividade. Por ocasião do teste, cinco pacientes estavam em tratamento (recebendo menos de 20 mg de prednisona).

Cada paciente testado sofreu seis picadas de agulha 21G descartável por via intradérmica no mesmo ponto na pele do antebraço, após a limpeza do local com swab embebido em etanol 70%. Quarenta e oito horas após, os resultados foram lidos pelo mesmo observador.

Os resultados foram considerados negativos se não houvesse pápula e apenas a marca de agulha ou eritema; e positivos se houvesse formação de pápula ou pústula cercada por eritema. A dermatoscopia foi realizada com o objetivo de medir a reação e observar seus aspectos clínicos.

Depois das leituras, foi obtida uma biópsia (coloração por hematoxilina-eosina – HE). Em alguns casos, foi utilizado mais de um ponto de múltiplas punções (dois testes cutâneos) para escolha da maior pápula para biópsia.

Resultados

Entre os pacientes, 23 eram mulheres e 3 homens. A idade variou de 11 a 72 anos (média \pm DP; 33,11 \pm 14,73 anos).

Todos os pacientes (100%) exibiam lesões orais; em seguida, lesões genitais, observadas em 12 (46,1%), lesões oculares em 10 (38,5%), lesões de pele em 10 (38,5%), e envolvimento articular e neurológico em 13 (50%) e dois (7,7%) pacientes, respectivamente (tabela 2).

O teste da patergia foi negativo em dois pacientes com DB (8,7%) e positivo em 21 (91,3%). Entre os testes positivos, quatro (17,4%) mediam <1 mm, 16 (69,5%) mediam entre 1-2 mm e um (4,3%) media >2 mm. Estes resultados não foram correlacionados com a atividade ou o tratamento da doença.

Tabela 1 – Critérios internacionais revisados para doença de Behçet

| Critério | Escore (ponto) |
|---|----------------|
| Aftosa oral | 1 |
| Manifestações cutâneas (lesões semelhantes ao eritema nodoso, lesões papulopustulosas ou pseudofoliculite, nódulos acneiformes) | 1 |
| Lesões vasculares (trombose venosa e arterial, aneurisma) | 1 |
| Fenômeno da patergia (teste) | 1 |
| Aftosa genital | 2 |
| Lesões oculares | 2 |
| Doença de Behçet, três ou mais pontos. | |

Tabela 2 – Manifestações clínicas em 26 pacientes sob suspeita de DB

| Manifestação clínica | Número absoluto (%) |
|----------------------|---------------------|
| Oral | 26 (100) |
| Genital | 12 (46) |
| Ocular | 10 (38) |
| Cutânea | 12 (46) |
| Artrítica | 13 (50) |
| Neurológica | 2 (7,6) |

Tabela 3 – Variantes analisadas no TCP realizado em 23 pacientes: diâmetro, dermatoscopia, histopatologia, presença de tratamento no momento do teste

| Negativo | Patergia | | | | | | Histopatologia | | | | | | Tratamento por ocasião do teste | |
|----------|-------------------------------|-------|--------|---------------|---------|-----------|----------------|------------|---------|-----------|-------------|--------|---------------------------------|-----|
| | Positivo – Diâmetro da pápula | | | Dermatoscopia | | | | | | | | | Com | Sem |
| | Mca AGU | <1 mm | 1-2 mm | >2 mm | Pap/pus | Pap/crost | Mca agu | Infnfperiv | Fibrina | Extreritr | Infnfinters | Outros | | |
| 2 | 4 | 16 | 1 | 15 | 6 | 2 | 19 | 16 | 13 | 10 | 43 | 5 | 18 | |

Pap/pust, pápula/pústula; Pap/crost, pápula/crosta; Mca agu, marca da agulha; Infnfperiv, infiltração inflamatória perivascular; Fibrina, deposição de material fibrinóide; Extreritr, extravasamento de eritrócitos; Infnfinters, infiltração inflamatória intersticial.
 Presença de neutrófilos ou eosinófilos: microabscessos, leucocitoclasia, edema, necrose, detritos nucleares, vasculite e lesão vascular.

A dermatoscopia revelou marcas de agulha e um leve eritema nos testes negativos (2 pacientes) e pápula/pústula ou lesões exulcerocrostosas circundadas por uma área eritematosa e/ou edemaciada nos testes positivos (21 pacientes) (tabela 3). Este foi um instrumento válido, sobretudo para mensurar e examinar os aspectos inflamatórios das pequenas lesões (<2 mm). A figura 1 ilustra o aspecto dermatoscópico de um teste da patergia.

Os principais achados histopatológicos dos 23 pacientes biopsiados foram: infiltração perivascular inflamatória em 19 (82,6%), deposição de material fibrinóide em 16 (69,5%), extravasamento de eritrócitos em 13 (56,5%) e infiltrado inflamatório intersticial em 10 (43,5%) pacientes. Outras alterações detectadas foram: presença de neutrófilos ou eosinófilos, microabscessos, leucocitoclasia, edema, necrose, detritos nucleares, vasculite e danos das paredes vasculares (tabela 3).

Após o teste, o diagnóstico final foi: 20 pacientes (77%) cumpriam os critérios do *International Study Group* (ISG) para o diagnóstico de DB (tabela 1) e seis (23%) que não o fizeram, foram classificados como sob suspeita de DB.

Discussão

A patergia positiva se situa entre os critérios para o diagnóstico de DB. Portanto, o estudo deste fenômeno é importante,

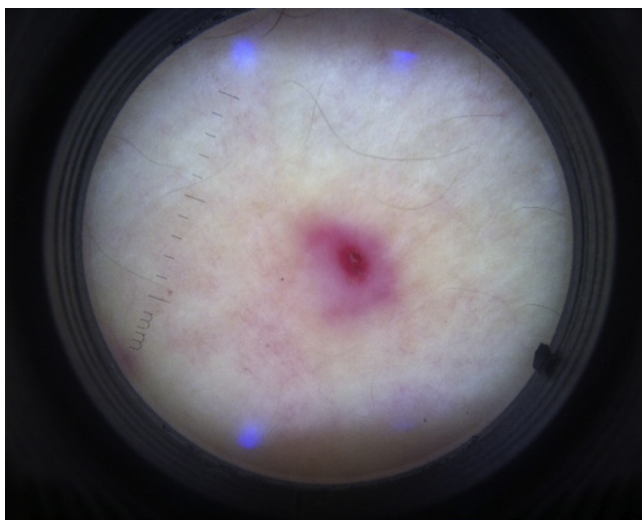


Figura 1 – Aspecto dermatoscópico de um teste da patergia.

não só para estabelecer o diagnóstico, mas também para compreender a doença.

Embora sua etiologia ainda seja desconhecida, a disfunção endotelial é uma característica saliente em DB. A trombomodulina (TM) é um receptor ligado à membrana de trombina nas células endoteliais vasculares, que ativa a proteína C e inativa a trombina. TM é regulada negativamente por citocinas inflamatórias, conduzindo a um estado pró-coagulante do endotélio. TM também é expressa pelos queratinócitos espinhosos. Altos níveis sanguíneos de TM exibiram robusta correlação com teste cutâneo para patergia (TCP) positivo, sugerindo que esta determinação pode ser uma alternativa para o TCP.^{8,11}

TCPs positivos têm sido relatados em grande frequência pela maioria dos países ao longo da Rota da Seda, mas a sensibilidade está declinando com o passar do tempo.^{1,9} Em um estudo recente, a sensibilidade do fenômeno da patergia diminuiu gradualmente em pacientes iranianos, de 64,2% para 35,8%, e a razão para tal permanece obscura; no entanto, a especificidade aumentou de 86,6% para 98,4%. Portanto, as probabilidades de obter um teste positivo diminuíram, e um teste positivo é quase sinônimo de DB, com uma probabilidade de 98,4% (especificidade).⁹ Um estudo recentemente publicado, que tratou do impacto de um TCP positivo no desempenho dos conjuntos de critérios de classificação/diagnóstico para DB, revelou que, sem o teste, a sensibilidade da maioria destes conjuntos diminuiu em 1,9 até 35%. Por outro lado, a especificidade melhora em 0,1-4,7%. No geral, os conjuntos de critérios revelam perda de precisão, demonstrando que este parâmetro é necessário para aumentar o poder dos critérios de classificação/diagnóstico existentes.¹²

Desconhecemos os mecanismos subjacentes à patergia. Aparentemente, a lesão cutânea causada pelas picadas de agulha na pele do paciente desencadeia uma resposta inflamatória cutânea que é mais proeminente e extensa do que a observada na pele normal. Sugere-se que uma liberação aumentada e aberrante de citocinas pelos queratinócitos ou por outras células da epiderme ou da derme resulta em infiltração perivascular, o que é observado na biópsia da pele.⁸

O fenômeno da patergia foi detectado com maior frequência em pacientes HLA-B51, especialmente em alguns países.^{1,8}

O antebraço é o local mais frequentemente positivo, sendo geralmente escolhido para a realização do teste.^{6,8,9,12}

Alguns estudos demonstraram que o uso de uma agulha romba re-utilizável esterilizada aumenta a frequência e a intensidade do TCP. A introdução de agulhas descartáveis causou diminuição no teste. A patergia também está relacionada ao diâmetro da agulha. O uso de agulhas 20G descartáveis resultou em TCP positivos em 62,5%, mas o resultado caiu para 35,8% com a utilização de agulhas 26G. Outros autores recomendam o teste com uma agulha 25G ou 21G inserida por via intradérmica, perpendicular ou diagonalmente à pele.^{1,6,8,9,12-14}

Portanto, a intensidade da reação foi mais importante com o uso de agulhas mais calibradas (20G). A injeção fisiológica intracutânea, um método usado por alguns investigadores, foi a menos sensível.⁸

Não há consenso com relação ao número necessário de puncturas de agulha. Alguns estudos utilizaram múltiplas picadas, que é considerado importante para aumentar o percentual de positivos de um TCP; já outros usaram apenas uma ou duas picadas.^{1,3,8,9,13,14}

Na maioria das vezes, os investigadores fizeram a leitura 24-48 horas após o teste, que é considerado positivo se for observada uma pápula eritematosa > 2 mm de diâmetro, ou uma pústula. Outros autores relataram resultados positivos com a mera presença de uma pápula ou pústula, sem menção do seu tamanho. Assim, a percentagem de testes positivos difere de um estudo para outro, não só por causa de fatores étnicos, mas também por este último motivo.^{1,3,5,6,8,9,13,14}

Com o objetivo de investigar as reações, os resultados do TCP foram divididos com base no tamanho da pápula; e uma biópsia foi obtida mesmo nos casos em que a pápula media menos do que 2 mm de diâmetro

A maior frequência foi observada entre 1-2 mm, tendo sido baixa a frequência na detecção de testes maiores do que 2 mm (4,3%).

Por outro lado, os exames histológicos revelaram aspectos importantes, mesmo quando os tamanhos eram menores do que 1 mm. Por essa razão, todos os resultados com presença de uma pápula foram considerados positivos. Em um estudo realizado no Brasil, 91,6% de 24 pacientes tiveram TCP negativo, mas a histopatologia do local do teste da patergia revelou aspectos inflamatórios em 83,3% dos casos.¹³

Apesar de alguns autores não recomendarem a biópsia do TCP, fizemos o exame histopatológico, pois, de acordo com nossos resultados, esse exame confirmou o processo inflamatório, demonstrando resultados importantes para complementação do teste.^{8,13}

O fenômeno da patergia não é constante durante o curso da doença. Ocasionalmente, o grau de positividade pode se correlacionar com a atividade da doença.^{1,2,12} Os relatos não confirmam a relação entre patergia e manifestações clínicas, havendo necessidade de estudos longitudinais para o estabelecimento dessa hipótese.^{2,12}

Há claras controvérsias com relação aos achados histopatológicos do TCP, uma vez que sua metodologia é variável, e o teste é avaliado após diferentes lapsos de tempo. Além disso, um estudo comparou as avaliações histopatológicas e clínicas, tendo concluído que a investigação histopatológica não foi mais sensível do que a observação clínica, mas nesta série o teste foi considerado positivo se medisse mais do que 2 mm.^{2,8,13}

Em nossa série, foi descrita uma variedade de achados histopatológicos, mas a infiltração perivascular e a deposição de material fibrinóide foram os mais frequentes, confirmando a literatura.

O padrão de expressão de moléculas de adesão na reação de patergia sugeriu que uma lesão epidérmica direta seria a causa da inflamação cutânea. Pode ocorrer o desenvolvimento de uma fase intensa de indução de inflamação cutânea independente de antígeno, mediante o aumento da liberação de citocinas pelos queratinócitos, que, mais tarde, poderia ser amplificada pelo efeito da infiltração de células mononucleares ativadas.

Além disso, o quadro imunohistológico da reação de patergia sugeriu uma resposta imune mediada por células.

Fatores étnicos e a metodologia transversal dos vários estudos realizados em diversos países também podem influenciar os achados histopatológicos.^{2,8,13}

Por vezes, a inflamação cutânea – devido à lesão da epiderme provocada pelas perfurações com a agulha – é tão leve que o TCP é considerado negativo. No entanto, quando as reações são observadas mais atentamente, tanto pela dermatoscopia como pela histopatologia, e em consequência mesmo as lesões diminutas são consideradas positivas, conforme foi descrito em nosso estudo, ocorre aumento da frequência de TCPs positivos. Portanto, esta alta frequência foi detectada devido à metodologia aplicada, que valorizou o tamanho e os achados histopatológicos das reações.

Apesar das controvérsias na metodologia do TCP, faz-se necessário o estabelecimento de diretrizes para sua realização, uma vez que o teste é muito importante para o diagnóstico da DB.

Não foram encontrados estudos usando dermatoscopia no TCP.

Em conclusão, os estudos dermatoscópicos e histopatológicos no local das punções, realizados 48 horas após o teste das puncturas, são altamente recomendados para a investigação de pacientes sob suspeita de DB, uma vez que tais procedimentos podem revelar evidências de inflamação, mesmo nas lesões menores.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadjji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: from east to west. *Clin Rheumatol.* 2010;29:823-33.
2. Lee S, Bang D, Lee ES, Sohn S. Behçet's Disease: A guide to its Clinical Understanding textbook and atlas. Berlin: Springer-Verlag; 2001.
3. Ozdemir M, Bodur S, Engin B, Baysal I. Evaluation of application of multiple needle pricks on the pathergy reaction. *Int J Dermatol.* 2008;47:335-8.
4. Vaiopoulos G, Konstantopoulou P, Evangelatos N, Kaklamanis Ph. The spectrum of mucocutaneous manifestations in Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:434-8.

5. Gul U, Gonul M. Oral and genital pathergy in Behçet's Disease. *Dermatology*. 2007;215:80-1.
6. Ozdemir M, Balevi S, Deniz F, Mevlitoglu I. Pathergy reaction in different body areas in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2006;32:85-7.
7. Yalçındag NF, Batioglu F. Pathergy-like reaction following intravitreal triamcinolone acetonide injection in a patient with Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2008;16:181-3.
8. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res*. 2010;302:155-68.
9. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Godhsi Z, Shahram F, Nadji A, Hormoz S, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1151-5.
10. Hatemi H, Hatemi G, Celik AF, Melikoglu M, Arzuhal N, Mat C, et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26 Suppl 50: S91-5.
11. Menashi S, Tribout B, Dosquet C, Toumelin Pl, Piette JC, Wechsler B, et al. Strong association between plasma trombomodulin and pathergy test in Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:892-3.
12. Davatchi F, Abdollahib BS, Davatchi CC, Shahram F, Ghodsi Z, Nadji A, et al. Impact of the pathergy test on the performance of classification/diagnosis criteria for Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2013;23:125-32.
13. Scherrer MAR, Vitral N, Bambirra E, Orefice F. Estudo clínico e histopatológico da patergia na Doença de Behçet. *Ann Bras Dermatol*. 1994;69:267-71.
14. Ozden MG, Bek Y, Aydin F, Senturk N, Canturk T, Turanli AY. Different application techniques of pathergy testing among dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:1235-46.