



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DOENÇA DE BEHÇET: DADOS DEMOGRÁFICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM
87 PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE VASCULITES DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA CIDADE DE CAMPINAS

ZORAIDA SACHETTO

CAMPINAS, 2011



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

DOENÇA DE BEHÇET: DADOS DEMOGRÁFICOS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM
87 PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE VASCULITES DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA CIDADE DE CAMPINAS

ZORAIDA SACHETTO

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, área de concentração em Clínica Médica, para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica, sob orientação do Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo e co-orientação da Prof^a Dr^a Lilian Tereza Lavras Costallat.

CAMPINAS, 2011

Unidade BCCL
T/UNICAMP

Cutter Sa14d
V. Ed.
Tombo BC 92963
Proc. 16P-130-1
C D r
Preço 77,00
Data 18/10/11
Cód. tit. 812026

ii

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

Sa14d

Sachetto, Zoraida, 1973 -

Doença de Behçet: dados demográficos e manifestações clínicas em 87 pacientes acompanhados no ambulatório de vasculites do Hospital das Clínicas da cidade de Campinas. / Zoraida Sachetto. -- Campinas, SP : [s.n.], 2011.

Orientador : Manoel Barros Bértolo

Coorientador: Lilian Tereza Lavras Costallat

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de Behçet. 2. Epidemiologia. 3. Vasculite. 4. Uveíte. 5. Brasil. I. Bértolo, Manoel Barros. II. Costallat, Lilian Tereza Lavras. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Behçet's disease: demographic and clinical features in 87 patients treated at UNICAMP

Palavra-chave em inglês:

Behçet syndrome

Epidemiology

Vasculitis

Uveitis

Brazil

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Manoel Barros Bértolo [Orientador]

Lilian Tereza Lavras Costallat [Coorientador]

Ibsen Bellini Coimbra

Simone Appenzeller

Célio Roberto Gonçalves

Rubens Bonfiglioli

Data da defesa: 10-06-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Banca examinadora da tese de Doutorado

Zoraida Sachetto

Orientador: Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo

Membros:

1. Prof. Dr. Ibsen Bellini Coimbra

2. Prof^a. Dr^a. Simone Appenzeller

3. Prof. Dr. Célio Roberto Gonçalves

4. Prof. Dr. Rubens Bonfiglioli

5. Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo

Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/06/2011

Dedico este trabalho...

A Deus, por tudo, sempre.

Aos meus queridos pais, com muito amor.

A Dra. Sandra, com grande saudade (in memoriam).

Aos verdadeiros amigos.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Manoel Barros Bértolo, pela confiança, incentivo, apoio e competente orientação deste trabalho.

À Prof^a. Dr^a. Lílian Tereza Lavras Costallat, pela valiosa colaboração como co-orientadora.

À Dr^a. Nazira Mahayri pela grande participação na elaboração, confecção e conclusão deste trabalho e, principalmente, pela amizade.

À Rosemeire Iolanda Ferraz, pela fundamental participação neste estudo.

Ao corpo docente da Disciplina de Reumatologia da FCM/UNICAMP pelo incentivo e compreensão.

Aos residentes, pós-graduandos e funcionários da Disciplina de Reumatologia da FCM/UNICAMP pela amizade.

À Ana Paula, Rose e Michel pela paciência, apoio e amizade.

Estabelecei a crítica, mas a crítica fecunda: e não a estéril, que nos aborrece e nos mata, que não reflete, nem discute, que abate por capricho ou levanta por vaidade. Estabelecei a crítica pensadora, sincera, perseverante, elevada. Será este o meio de reerguer os ânimos, promover os estímulos, guiar os estreantes e corrigir os talentos feitos.

Machado de Assis - O Ideal do Crítico

RESUMO

Objetivo: Descrever os dados demográficos e as manifestações clínicas de pacientes com diagnóstico de Doença de Behçet acompanhados no ambulatório de vasculites do Hospital das Clínicas da cidade de Campinas, São Paulo, Brasil.

Métodos: O estudo foi realizado através da revisão dos prontuários de todos os pacientes com diagnóstico de Doença de Behçet atendidos e/ou acompanhados no ambulatório de vasculites da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, Brasil, no período de 1988 a 2010.

Resultados: Foram incluídos no estudo oitenta e sete pacientes. A proporção entre os sexos foi de M/F = 0,84 e a média de idade do início da doença foi de $28,03 \pm 7,57$ anos. Lesão aftosa oral foi a manifestação clínica mais comum (100%). Úlceras genitais também foram comuns (77%), seguidas pela pseudofoliculite (47,67%). Envolvimento ocular esteve presente em 80% e envolvimento neurológico em 31,03% dos pacientes. Artralgia foi relatada em 31,03% e artrite em 13,79% dos casos. O envolvimento vascular foi encontrado em 13,95% dos pacientes. Somente 1,14% apresentaram envolvimento gastrointestinal. **Conclusão:** Nesta série de casos, realizada em um país da América do Sul, foram encontrados resultados semelhantes aos previamente descritos em diferentes áreas endêmicas da doença, com uma maior frequência das manifestações oculares e neurológicas.

ABSTRACT

Objective: To analyze demographic and clinical features in patients diagnosed with Behçet's disease (BD) in Brazil. **Methods:** We performed a retrospective review of all the patients' records with BD diagnosed from 1988 to 2010 in the Rheumatology Department at the State University of Campinas (UNICAMP). All patients had to fulfill the International Study Group for Behçet's disease diagnostic criteria. **Results:** Eighty-seven patients were included in the study. The male/female rate was 0,84 and the mean age at the onset of the disease was 28.03 ± 7.57 years. Oral aphtosis was the most frequent manifestation (100%). Genital aphtosis was also frequent (77%), followed by pseudofolliculitis (47.67%). Ocular symptoms were present in 80% and neurologic manifestations in 31.03% of the patients. Arthralgia was reported in 31.03% and arthritis in 13.79% of the cases. Vascular involvement was seen in 13.95% of the patients. Only 1.14% had gastrointestinal involvement. **Conclusion:** This series, from a South American country, showed a similar general pattern of the BD to those found in different endemic areas in the world, with a high frequency of ocular and neurological manifestations.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Manifestações clínicas dos pacientes com DB em Campinas, Brasil.....	41
Tabela 2. Manifestações clínicas de 87 pacientes com e sem manifestação ocular em Campinas, Brasil.....	42
Tabela 3. Distribuição das manifestações clínicas da DB no mundo (% - aproximada)	45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Critérios para doença de Behçet, <i>International Study Group for Behçet's Disease</i> , 1990	14
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Idade de início dos sintomas e no momento do diagnóstico da DB, distribuída em diferentes faixas etárias.....	39
Figura 2. Gráfico Box Plot do tempo de atraso (Idade de diagnóstico – Idade inicial). A maioria dos pacientes concentram-se abaixo da mediana do tempo de atraso.	39
Figura 3. Distribuição de frequências do tempo de atraso	40
Figura 4. Percentual acumulado do tempo de atraso.....	40
Figura 5. Tomografia computadorizada de tórax: aneurismas de artérias pulmonares.	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DB	<i>Doença de Behçet</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TGI	Trato Gastrointestinal
HLA	Antígeno de Histcompatibilidade Humana
EUA	Estados Unidos da América
TNF	Fator de Necrose Tumoral
IL	Interleucina
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
FAN	Fator Anti-Núcleo
TC	Tomografia Computadorizada
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TVP	Trombose Venosa Profunda

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUÇÃO	13
1.1. Epidemiologia	15
1.2. Etiopatogenia	16
1.3. Quadro clínico	18
1.3.1. Envolvimento muco-cutâneo	18
1.3.2. Envolvimento ocular	18
1.3.3. Envolvimento musculoesquelético	19
1.3.4. Envolvimento do sistema nervoso central	19
1.3.5. Envolvimento vascular	19
1.3.6. Envolvimento gastrointestinal	19
2. OBJETIVOS	20
3. PUBLICAÇÃO	21
4. REVISÃO DA LITERATURA	33
5. METODOS	35
5.1. Metodologia	35
5.1.1. Seleção de pacientes	35
5.1.2. Análise estatística	36

6. RESULTADOS	38
6.1. Pacientes selecionados	38
6.2. Resultados estatísticos	38
7. DISCUSSÃO.....	44
8. CONCLUSÃO	49
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) é uma vasculite sistêmica, crônica e recidivante, caracterizada por lesões aftosas orais, genitais, lesões cutâneas e envolvimento ocular. Outras manifestações incluem o envolvimento articular, vascular, do sistema nervoso central (SNC), do trato gastrointestinal (TGI), pulmonar e cardíaco o que confere o aspecto multissistêmico à doença (YAZICI H *et al.*, 2001).

A DB foi descrita em 1937 por um dermatologista turco, chamado Hulusi Behçet (1937) “apud” YAZICI (2010), que reconheceu e descreveu a tríade de sintomas que se caracterizava por inflamação ocular recorrente, ulcerações orais e genitais. Subsequentemente, estudos mostraram que a doença apresentava outras manifestações sistêmicas (YAZICI Y, 2010).

A DB apresenta uma distribuição universal com diferentes prevalências. Ela é mais comum no Mediterrâneo e em países do leste europeu. As mais altas taxas de prevalência são encontradas em Istambul, na Turquia, com cerca de 400 casos por 100.000 adultos (AZIZLERLI *et al.*, 2003). A doença é relatada em menor frequência em outros países. A prevalência estimada varia de 6,4 por 100.000 adultos na Espanha a 13 por 100.000 adultos no Japão (DAVATCHI *et al.*, 2005).

A etiopatogenia permanece não totalmente esclarecida e associa-se ao antígeno de histocompatibilidade HLA-B5 com seu subtipo B51 (YAZICI, FRESKO *and* YURDAKUL, 2007).

A idade de início mais freqüente está entre os 30-40 anos, sendo menos comum o início em crianças e idosos (YAZICI, FRESKO *and* YURDAKUL, 2007).

A expressão fenotípica da doença também pode variar entre os diferentes grupos étnicos e diferentes países. Como exemplo podemos citar o envolvimento gastrointestinal, que é mais comum no Japão e Estados Unidos da América (EUA)

do que na Turquia (O'Neil *et al.*, 1993). Em um estudo alemão, pacientes de origem turca apresentaram mais lesões oculares do que os pacientes de etnia alemã (ZOUBOULIS *et al.*, 1997).

O diagnóstico é essencialmente clínico. Existem vários critérios diagnósticos propostos: Mason e Barnes (1969), O'Duffy (1976), "Behçet's Disease Research Committee of Japan" (1982) e Dilsen (1988). O critério diagnóstico universalmente aceito e mais utilizado é o critério proposto pelo "International Study Group for Behçet Disease" (1990). (Quadro 1)

Lesões aftosas orais, ocorrendo no mínimo três vezes em 1 ano, acompanhada de dois dos seguintes:

1. Úlcera genital recorrente;
2. Uveíte anterior ou posterior ou vasculite retiniana;
3. Lesões cutâneas (eritema nodoso, nódulos acneiformes, pseudofoliculite e lesões papulares;
4. Teste de patergia positivo.

Quadro 1. Critérios para doença de Behçet, *International Study Group for Behçet's Disease*, 1990

1.1. Epidemiologia

A DB está classificada entre as vasculites primárias e pode ser facilmente diferenciada das outras vasculites sistêmicas primárias. A DB foi principalmente descrita na antiga rota da seda, mas atualmente, com o aumento da imigração, ela pode ser encontrada em qualquer parte do mundo. Existem vários relatos das diferentes manifestações clínicas da DB em vários países e regiões do mundo. A maioria destes relatos são séries de casos. Até o momento existem cinco grandes estudos sobre a DB: Irã com 5059 (SHAHRAM *et al.*, 2004), Japão com 3316 (NAKAE *et al.*, 1993), China com 1996 (ZHANG, PENG, HOU and DONG *et al.*, 2006), Coreia com 1527 (BANG *et al.*, 2001) e Alemanha com 590 pacientes (ALTENBURG *et al.*, 2006). Também existem quatro séries de casos maiores em todo o mundo: Turquia com 2147 (GURLER, BUYVAT and TURSEN, 1997), Marrocos com 1034 (BENAMOUR *et al.*, 2006), Tunísia com 519 (B'CHIR *et al.*, 2006) e Reino Unido com 419 pacientes (SEAMAN & PEARCE, 1997). Todas as outras séries de casos descritas mostram menos de 200 pacientes. A comparação entre os grandes estudos e as séries de casos, mesmo com grande número de pacientes, torna-se difícil pelas diferenças na seleção dos pacientes. Algumas diferenças clínicas entre os pacientes podem ser observadas entre as séries descritas, podendo ser explicadas pelos diferentes métodos de seleção.

A DB é muito mais comum junto à antiga Rota da Seda que vai do leste (China) para o oeste (Portugal e Espanha) (DAVATCHI *et al.*, 2005). A prevalência é maior nos países ribeirinhos à Rota da Seda. A maior prevalência da DB na região leste da Rota da Seda (Japão e China) sugere a origem da doença na região oeste. Dados epidemiológicos recentes mostram que a DB é mais comum do que anteriormente descrita, 80 em 100000 habitantes no Irã (DAVATCHI *et al.*, 2008), 4,2 na Alemanha (ALTENBURG *et al.*, 2006), 8,6 nos EUA (CALAMIA *et al.*, 2009) e 7,2 na França (MAHR *et al.*, 2008).

A distribuição de acordo com o sexo varia de acordo com o país e a série. A relação entre o sexo masculino e feminino foi de 0,98 no Japão (NAKAE *et al.*, 1993), 0,63 na Coreia (BANG *et al.*, 2001), 1,19 no Irã (SHAHRAM *et al.*, 2004). Na Turquia foi de 1,03, na Índia 1,8, na Arábia Saudita 3,4, no Kuwait 4,9, no Iraque 3, no Líbano 1,3, na Jordânia 2,8, no Marrocos 2, em Israel 0,64, na Rússia 3,67, na

Grécia 1,42, na Itália 2,4, na Alemanha e Portugal 1, na Espanha 0,5, no Reino Unido (Yorkshire) 0,6 e 0,36 (Scotland), na Irlanda 1,4, na Suécia 0,67 (DAVATCHI *et al.*, 2005) e 0,45 no Brasil (NEVES *et al.*, 2009).

Existe uma menor diferença em relação à idade de início da doença entre os diferentes estudos: 35,7 no Japão, 29 na Coreia, 26 no Irã, 25,6 na Turquia, 33,1 na Índia, 29,3 na Arábia Saudita, 20,4 no Iraque, 26 no Líbano, 30,1 na Jordânia, 30,7 em Israel, 36,7 na Rússia, 29 na Grécia, 25 na Itália, 24,5 na Alemanha, 25,7 em Portugal, 24,7 no Reino Unido (Yorkshire), 20,8 na Irlanda, 33 na Suécia e 31,9 no Brasil. Na grande maioria dos estudos a idade de início foi na terceira década de vida (DAVATCHI *et al.*, 2005).

1.2. Etiopatogenia

A DB apresenta natureza inflamatória e ausência de auto-anticorpos. Trata-se de uma doença auto-inflamatória de traço genético complexo.

Vários estudos sugerem que fatores genéticos do paciente exercem um papel crucial na determinação da susceptibilidade a DB. Sabe-se que a DB está associada ao alelo B5 do antígeno de histocompatibilidade humano, mais precisamente com o HLA-B51, a porção predominante do HLA-B5. Acredita-se na existência de uma variabilidade na relação entre DB e HLA-B51/B5 em populações de diferentes etnias ou entre os subtipos clínicos da DB (SAKANE *et al.*, 1999; FIETTA, 2005). MENTHON *et al* (2009) suportam essa associação através de uma meta-análise para quantificação do efeito genético do HLA-B51/B5 no risco de desenvolvimento da DB. Os autores também encontraram variações em relação à distribuição entre os sexos nos diferentes estudos. No entanto, os autores suportam os relatos de maior presença do HLA-B5/51 em pacientes com DB do sexo masculino, podendo refletir um efeito genético sexo específico ou de confusão, uma vez que ambos, sexo masculino e HLA-B51/B5, podem ser marcadores de maior gravidade (MENTHON *et al.*, 2009).

Alguns estudos destacam a associação do gene fator de necrose tumoral- α (TNF- α) com o HLA-B51, pela significativa função exercida por essa citocina na DB. ATES *et al* (2006) não encontraram diferenças entre os pacientes com DB e os controles sadios

estudando polimorfismos do gene TNF- α em relação a susceptibilidade (-308), gravidade (-238) e manifestações clínicas (-376) em pacientes turcos (ATES *et al.*, 2006). Em contrapartida, KAMOUN *et al* (2007) estudou polimorfismos dos genes 1031T/C TNF- α e 308A/G TNF- α em pacientes na Tunísia, com maior frequência do alelo TNF- α -1031 em pacientes com DB do que nos controles sadios (KAMOUN *et al.*, 2007).

Polimorfismos em genes de várias outras citocinas inflamatórias estão sendo investigados em pacientes com DB. Wallace GR *et al* encontraram associação entre o genótipo -819T da Interleucina 10 (IL-10) em pacientes do Reino Unido, mas não do Oriente Médio (WALACE *et al.*, 2007). Em pacientes Koreanos, Lee EB *et al* encontrou diferenças significativas na distribuição dos haplótipos do gene da Interleucina 8 (IL-8) entre pacientes com DB e controles sadios (LEE *et al.*, 2007).

Polimorfismo gênico do óxido nítrico endotelial-sintetase parece estar relacionado à maior susceptibilidade da DB em pacientes Italianos e koreanos, mas não em pacientes turcos (OKSEL *et al.*, 2006). Em pacientes japoneses essa associação não foi confirmada (NAKAO *et al.*, 2007).

Em outro estudo com pacientes turcos, o polimorfismo de nucleotídeo único do gene do CD28 estava aumentado em pacientes com DB em relação aos controles sadios, embora o gene CTLA-4 estava diminuído e pode ser um fator protetor (GUNESACAR *et al.*, 2007).

HLA-E*0101 e HLA-G*010101 estavam associados com menor risco de DB e HLA-E*010302, HLA-G010102 e G*0105N estavam associados com um maior risco em pacientes koreanos (PARKS *et al.*, 2007).

A etiopatogenia da DB não está totalmente definida. Progresso significativo tem sido feito estudando-se os mecanismos imunológicos associados a patogênese da doença. A significância desses mecanismos, bem como os fatores de risco associados ao aparecimento e complicações da DB necessitam de melhor definição.

1.3. Quadro clínico

1.3.1. Envolvimento muco-cutâneo

Os principais achados clínicos são as lesões aftosas orais e ulcerações genitais recorrentes e o envolvimento ocular. Geralmente as lesões aftosas orais são a primeira e mais comum manifestação da doença. As ulcerações aftosas orais menores (< 10mm de diâmetro) são o tipo mais comum de lesões orais na DB, encontrado em cerca de 85% dos casos. Já as úlceras maiores são menos comuns (Yazici, NCPR). As ulcerações genitais na DB são encontradas geralmente na região escrotal no sexo masculino e na vulva, predominando nos grandes e pequenos lábios, no sexo feminino. As lesões genitais são geralmente dolorosas e desaparecem em torno de 10 a 30 dias se não houver infecção secundária.

As lesões cutâneas podem se manifestar por pápulas, pústulas, nódulos eritematosos e/ou pseudofoliculite. Lesões nodulares podem estar presentes em cerca de 50% dos casos e podem se assemelhar ao eritema nodoso ou decorrentes de tromboflebite superficial. As lesões “acneiformes” são indistinguíveis da acne vulgar, tanto na aparência quanto na histologia, e localizam-se preferencialmente nos membros superiores e inferiores.

1.3.2. Envolvimento ocular

Envolvimento ocular está presente em aproximadamente metade dos pacientes com DB, sendo mais freqüente no sexo masculino e em indivíduos jovens. As manifestações oculares da DB são geralmente crônicas com períodos de exacerbações, recorrentes, bilateral e de panuveíte. Inflamação intensa (hipópio) pode ser encontrada em 20% dos pacientes e indica um pior prognóstico. Inflamação uveal posterior pode levar a exsudatos retiniano, hemorragias, edema de papila e doença macular. Ataques recorrentes de doença ocular podem resultar em alterações estruturais como sinéquias e cicatrizes na retina.

1.3.3. Envolvimento musculoesquelético

Artrite, geralmente não erosiva, pode estar presente em pequenas e grandes articulações na DB, embora os joelhos são mais comumente acometidos. Pacientes com artrite apresentam mais lesões “acneiformes” do que aqueles sem artrite.

1.3.4. Envolvimento do sistema nervoso central

O envolvimento do SNC na DB é um importante fator de morbidade e mortalidade. A prevalência pode variar entre 2,9% e 44% dos pacientes. As manifestações incluem o envolvimento parenquimatoso (80% dos casos) que envolvem preferencialmente tronco cerebral, gânglios da base, estruturas diencefálicas e cápsula interna induzindo sintomas piramidais ou motores, alterações cognitivas, ataxia e distúrbios esfinterianos, ou trombose de seio venoso (20% dos casos) com edema de papila com ou sem cefaléia. O aumento de proteínas no líquido pode indicar um pior prognóstico.

Neuropatia periférica, freqüente em outras vasculites, é muito raro.

1.3.5. Envolvimento vascular

Tromboflebite e trombose venosa profunda (TVP) são freqüentemente vistas nos membros inferiores. Obstrução ou oclusão de outros vasos de maior calibre como veia cava e veias supra-hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari) é menos freqüente. O envolvimento de vasos de grande calibre, especialmente das artérias, é uma importante causa de morbidade e mortalidade. Aneurismas e/ou oclusão arterial são as principais alterações encontradas. Pacientes com aneurismas de artéria pulmonar apresentam um grande risco de hemoptise maciça com conseqüente óbito.

1.3.6. Envolvimento gastrointestinal

As manifestações gastrointestinais são descritas em 1/3 dos pacientes no Japão, mas com uma menor freqüência nos países do Mediterrâneo. Úlceras de mucosa, primariamente no íleo e cólon levando a dor abdominal e diarreia são os achados mais comuns.

2. OBJETIVOS

- Descrever os dados demográficos dos pacientes com diagnóstico de Doença de Behçet acompanhados no ambulatório de vasculites do Hospital das Clínicas na cidade de Campinas, Estado de São Paulo, Brasil.
- Descrever os dados clínicos dos pacientes com diagnóstico de Doença de Behçet acompanhados no ambulatório de vasculites do Hospital das Clínicas na cidade de Campinas, Estado de São Paulo, Brasil.

3. PUBLICAÇÃO

Mensagem original

De: Ernst-Martin Lemmel <monika.suschka@itsmagic.com >

Para: Zoraida Sachetto <zsachetto@uol.com.br >

Assunto: RHEI: Your manuscript entitled BEHÇET'S DISEASE IN BRAZILIAN PATIENTS: DEMOGRAP

Enviada: 17/02/2011 12:51. Ref.: Ms. No. RHEI-D-10-00789

BEHÇET'S DISEASE IN BRAZILIAN PATIENTS: DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES.

Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations)

Dear Dr Sachetto,

Reviewers have now commented on your paper. You will see that they are advising that you revise your manuscript. If you are prepared to undertake the work required, I would be pleased to reconsider my decision. For your guidance, reviewers' comments are appended below.

If you decide to revise the work, please submit a list of changes or a rebuttal against each point which is being raised when you submit the revised manuscript. Your revision is due by 19-03-2011.

To submit a revision, go to <http://rhei.edmgr.com/> and log in as an Author. You will see a menu item call Submission Needing Revision. You will find your submission record there.

Yours sincerely

Ernst-Martin Lemmel, Prof. Editor-in-Chief

Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations)

Reviewers' comments:

This is an interesting evaluation, which got the direct support of my referees to be published in RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL:

There is only one question, which would even put higher the importance of your manuscript: Do you have some possibility to discuss the ethnical origin of your patients (since the disease has a very different incidence in various countries). ? If yes: : please, add a short statement; If not: please, just return your manuscript as a revise d one. The manuscript (after resubmission) will be immediately processed to the final process of publication ! Thank you for your interesting submission !

With my best regards, Prof. Dr. Ernst-Martin Lemmel, Editor

Mensagem original

De: Ernst-Martin Lemmel <monika.suschka@itsmagic.com >

Para: Zoraida Sachetto <zsachetto@uol.com.br >

Assunto: RHEI: Your manuscript entitled BEHÇET'S DISEASE IN BRAZILIAN PATIENTS: DEMOGRAPH

Enviada: 26/03/2011 11:50 Ref.: Ms. No. RHEI-D-11-00182

BEHÇET'S DISEASE IN BRAZILIAN PATIENTS: DEMOGRAPHIC AND CLINICAL FEATURES.

Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations)

Dear Dr Sachetto,

I am pleased to tell you that your work has now been accepted for publication in Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations).

It was accepted on 26-03-2011.

Thank you for submitting your work to this journal.

With kind regards

Ernst-Martin Lemmel, Prof. Editor-in-Chief

Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations)

Rheumatol Int. DOI 10.1007/s00296-011-1921-z

Behçet's disease in Brazilian patients: demographic and clinical features

Zoraida Sachetto · Nazira Mahayri · Rosemeire Holanda Ferraz · Lilian Teresa Lavras Costallat · Manoel Barros Bertolo

Received: 25 March 2011 / Accepted: 26 March 2011
Springer-Verlag 2011

Abstract

The aim of this study was to determine the demographic and clinical characteristics in patients diagnosed with Behçet's disease (BD) in Brazil. We performed a retrospective review of all the patients' records with BD diagnosed from 1988 to 2010 in the Rheumatology Department at the State University of Campinas (UNICAMP). All patients had to fulfill the International Study Group for Behçet's disease diagnostic criteria. Eighty-seven patients were included in the study. The female/male ratio was 1.18:1, and the mean age at the onset of the disease onset was 28.03 ± 7.57 years. Oral aphthosis was the most frequent manifestation (100%). Genital aphthosis was also frequent (77%), followed by pseudofolliculitis (47.67%). Ocular symptoms were present in 80% and neurological manifestations in 31.03% of the patients. Arthralgia was reported in 31.03% and arthritis in 13.79% of the cases. Vascular involvement was seen in 13.95% of the patients. Only 1.14% had gastrointestinal involvement. This series, from a South American country, showed a similar general pattern of the BD to those found in different endemic areas in the world, with a high frequency of ocular and neurological manifestations.

Keywords: Behçet's disease - Epidemiology - Brazil - Vasculitis - Uveitis - Neurological manifestation

Introduction

Behçet's disease (BD) is a chronic relapsing multisystem inflammatory disorder characterized by oral and genital ulcers, skin lesions and ocular involvement. Other manifestations include articular, vascular, central nervous system (CNS), gastrointestinal (GI), pulmonary and cardiac involvement. The disease has a worldwide distribution with different prevalences [1]. It is most commonly seen in Mediterranean and Far East countries. The highest prevalence rates were observed in Istanbul, Turkey, with about 400 cases per 100,000 adults [2]. BD is reported to be less common in the rest of the world. The estimated prevalence ranges from 0.64 per 100,000 persons in the United Kingdom (U.K) [3] to 6.4 per 100,000 in Spain [3] and 13 per 100,000 in Japan [3,4]. The etiopathogenesis of the disease remains unclear. The age when the disease usually begins is 30-40 years and it seems to be underestimated in black people [5]. The disease onset is rare in children and old people [5]. Its phenotypic expression also varies in different ethnic groups and countries. GI involvement, for example, is more common in Japan and the U.S.A. than in Turkey [6]. In a German study, patients of Turkish origin had more ocular lesions than ethnic Germans [7]. In Brazil, population-based studies for BD incidence, prevalence and survival have not yet been performed. There are two reports concerning the demographic and clinical particularities of BD at research centers in Brazil [8,9]. The objective of the study was to analyze demographic and clinical features in patients diagnosed with BD at a university referral hospital in the city of Campinas, state of São Paulo, Brazil.

Patients and Methods

Patients

We retrospectively reviewed records of all patients diagnosed with BD for a period of 22 years (1988-2010) in the Rheumatology Department at the University of Campinas Teaching Hospital, a tertiary referral hospital located in the state of São Paulo, Brazil. The BD diagnosis was based on the International Study Group (ISG) criteria for BD [10]. All patients were classified as having the complete form of the disease.

The patients were analyzed for age, gender, diagnostic criteria, onset of symptoms, and diagnosis of the disease. They were classified as Caucasian and non-Caucasian according to the phenotype of skin colour.

The onset of BD was considered the time when the first symptoms were observed. Juvenile onset of the disease was defined when the BD was diagnosed before the age of 16 years.

All patients underwent a routine rheumatology examination. Ocular involvement was considered when an ophthalmologist diagnosed uveitis or retinal vasculitis. When neurological involvement was suspected, a neurologist's evaluation was carried out and each patient had an appropriate diagnostic protocol according to the clinical picture. Instrumental evaluation included, when necessary, computed tomography, cerebrospinal fluid (CSF), visual evoked potentials, magnetic resonance imaging (MRI) and conventional angiography. Vascular involvement (deep venous thrombosis, arterial thrombosis, arterial aneurysms and arteritis) was evaluated by venous or arterial Doppler ultrasonography and computed tomography. Gastrointestinal involvement was considered only in patients with intestinal lesions demonstrated by upper gastrointestinal endoscopy, colonoscopy or radiographic imaging contrast. The pathergy test was not performed.

Statistical analysis

The patients' data were analyzed by SAS (Statistical Analysis System) 9.2 for Windows. Age distributions were expressed as means $\pm$ standard deviation. The association between the different clinical features and gender were investigated using Fisher's exact test and Pearson's corrected chi-square test.

The Student's t test (supposing data normality) and the Wilcoxon sum test (not supposing data normality) were used in order to compare the mean ages, considering statistically significant when $p\text{-value} < 0.05$. The chi-square test was used to verify equality of proportions between the groups and the Anderson-Darling test was used to verify normality.

Results

One hundred and sixteen records with suspicion of BD were analyzed. Eighty-seven patients fulfilled the ISG BD criteria for BD. Most of the 29 remaining patients who did not fulfill the BD criteria had uveitis. All patients included in the study were Brazilian. There were 47 females and 40 males (sex ratio F/M 1.18). The mean age at BD onset for females was 28.59 ± 7.86 (range, 8-45 years) and for males 27.37 ± 7.25 (range, 12-46 years); for both sexes, it was 28.03 ± 7.57 SD (range, 8-46 years). Two sisters were included in this series. An average

delay between onset of symptoms and diagnosis of BD was three years. Figure 1 shows the age distribution in our series.

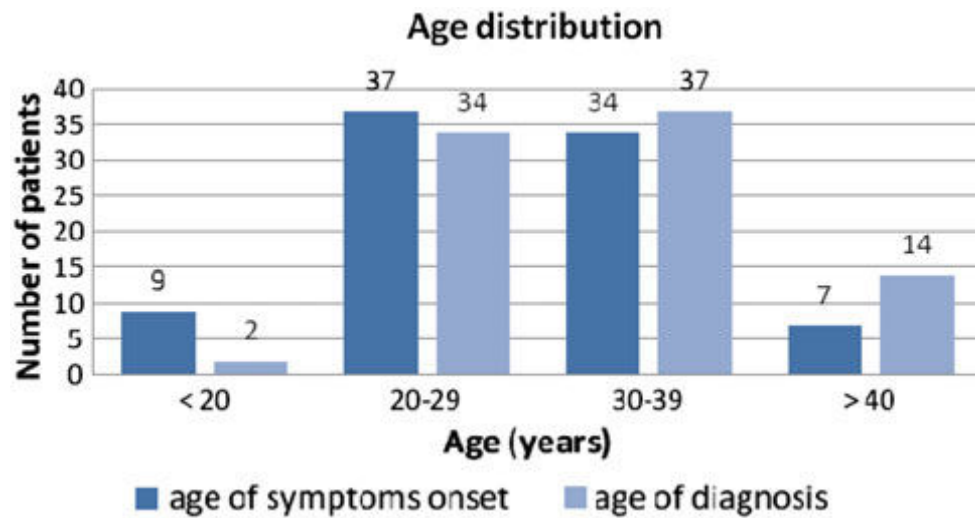


Fig. 1 Age distribution of 87 patients with Behçet's disease observed at presentation or during follow-up at Campinas, Brazil

Seventy-one (81.61%) patients were Caucasian and 16 (18.39%) non-Caucasian. The cumulative clinical signs of patients with BD are shown in table 1. Fever was present in 14 (16.28%) and weight loss in seven (8.14%) of the patients. All patients had oral aphtosis (OA) and 67 (77.01%) genital aphtosis (GA). Erythema nodosum (EN) was present in 17 (19.77%) and pseudofoliculitis in 41 (47.67%). Comparison of cutaneous lesions, according to the patients' gender, showed that erythema nodosum was significantly more common in women ($p=0.0016$), although the number of patients with this lesion was small. Musculoskeletal symptoms consisted mainly of inflammatory arthralgia (31.03%) or non-destructive oligoarthritis (13.79%).

Ocular manifestations were observed in 70 patients (80.46%), 44 (62.86%) of them at the disease onset. Panuveitis was found in 65 (92.85%) and retinal vasculitis in 40 (57.14%) of the patients with ocular involvement. No association between genders was found in patients with ocular lesions ($p=1$). Genital ulcers and pseudofoliculitis were significantly more common in patients without ocular lesions (table 2). In our analysis, there was no association of retinal vasculitis with gender ($p= 0.2992$).

Among 87 patients with BD, 27 (31.03%) had neurological involvement. CNS involvement was found in all of them. Only one patient also had peripheral neuropathy. The mean ages at disease

onset were statistically similar in patients with or without ocular and CNS involvement. Headache was present in 29 patients (34.52%), independently of CNS involvement.

Vascular involvement was seen in 12 (13.79%); deep venous thrombosis (DVT) in eight (9.30%), being more common in men; and thrombophlebitis occurred in six (7.06%) patients. Two female patients (2.33%) had arterial lesions and one of them with both venous (DVT) and arterial involvement. One patient had a thickening of the ascendant aorta wall at MRI, with a probable diagnosis of arteritis, while the other had pulmonary arterial aneurysms.

No patient presented pulmonary involvement.

GI involvement was considered in one patient (1.14%), who had ulcers of the caecum observed at colonoscopy. Other findings, such as severe abdominal pain, were observed but not confirmed as GI involvement.

Leukocytosis, plaquetosis and anemia were documented in 28 (32.18%), four (4.60%) and eight (9.20%) patients, respectively. There was no association between laboratory findings and clinical manifestations.

Discussion

We report the demographic and clinical features in a series of 87 patients diagnosed with BD disease, followed up at a research university center in the city of Campinas, state of São Paulo, Brazil. BD may show a distinct geographic variation and is found predominantly in East Asia and the Mediterranean basin, being less common in the American continent, Australasia and sub-Saharan Africa [1]. Since Brazil is a South American country with a multiethnic population, BD is a rare disorder, occurring sporadically. In our case series the patients were classified as Caucasian and non-Caucasian according to phenotype. Brazil has a mixed population, with immigrants from other countries which hinders an accurate description of the ethnicity of patients.

In this case series, the mean age of disease onset was 28.03 years (range 8-46), coinciding with previous reports of disease onset in the third decade [3]. Although rare, BD onset at childhood was found in 5.74% of the patients in this series. The female-to-male ratio was 1.18, which was similar to that found in another Brazilian study performed in the Northeast region [9]. Similar findings were also reported by Zouboulis ChC *et al* [7], Gurler A *et al* [11] and de Souza-Ramalho P *et al* [12]. Neves FS *et al* [8], in another study performed in Brazil,

in the Southeast region, also showed the prevalence of female patients (sex-ratio F/M: 2.2/1), but in a higher proportion than that of this study. A significant prevalence of female patients is found in the U.S.A. [13], Australia and Korea [14].

The most common clinical presentations of the disease, in this study, were oral aphthosis, ocular involvement, genital ulcers and pseudofoliculitis. The occurrence of mucocutaneous findings in this series was similar to that described in endemic areas (table 3). As in this series in Campinas, Neves FS *et al* [8] and Tursen U *et al* [15] also found that genital ulcers and erythema nodosum were more common in women.

Arthritis was found in approximately 14% of the patients and consisted of inflammatory and non-erosive arthritis, similar to the other series [15].

In the case series in Campinas, 80% showed some type of ocular manifestation. The frequency of ocular involvement in Behçet's disease is approximately 50%, characterized by unilateral or bilateral acute episodes of uveitis and/or retinal vasculitis. Clinical experience suggests that the disease is more severe and the risk of losing vision is higher in men than in women [26]. The occurrence of ocular involvement in this case series was higher than that found by Neves FS *et al* in Brazil [8] and similar to that found by Assad-Khalil SH *et al* [19] and Zouboulis CC *et al* [25]. In Campinas, the most common ocular manifestations were panuveitis (92.85%) and retinal vasculitis (57.14%). Similar findings were described by other authors, highlighting that the studies were performed in specialized centers by ophthalmology. Kitaichi N *et al* [27], in a multicentric study evaluating 44 patients, found panuveitis in 89.9% of females and 95.4% of males. In the study by Zaguetto JN *et al* [28], comprising 22 patients, 69.6% showed panuveitis and 52.3%, retinal vasculitis. Tugal-Tutkunt I *et al* [26] studied 880 patients and reported 60.2% with panuveitis and 89% with retinal vasculitis, demonstrating a higher number of retinal vasculitis when compared with the study of 520 patients by el Belhadji M *et al* [29], with prevalence of 37% of panuveitis, followed by 36.3% of anterior uveitis and 37% of retinal vasculitis. Eye disease usually occurs within three to five years of disease onset, and we found approximately 60% of eye involvement as the first symptom, isolated or associated with another symptom. It is important to emphasize that, in this study, the occurrence of ocular involvement was not associated with gender, which differs from the findings described by other authors [26]. However, in the case series in Campinas, patients were not evaluated concerning severity of ocular impairment more often described in males. Some studies [20, 26, 30] have demonstrated less common extra ocular manifestations in patients

with Behçet's disease and ocular impairment. Genital ulcers, pseudofolliculitis and neurological involvement were also more common in our patients without ocular involvement.

Vascular involvement was found in approximately 14% of the patients, being more common in males. Similar results were found in the city of São Paulo [8].

GI involvement was considered an uncommon manifestation in this series. Similar finding was described by Tursen U *et al* [15].

It is important to remember that neurological involvement was present in 31% of this case series, with the parenchymal CNS pattern as the most common form of presentation, similar to the largest serie of neuro-Behçet's disease so far reported [31].

In Brazil, a study performed in the city of São Paulo, in 2009 [8], showed ocular involvement in 47% and neurological involvement in 17.9% of the cases. In this case series in the city of Campinas, which is located about 100Km from the city of São Paulo, 80% of ocular involvement and 31% of neurological involvement was found. We have no obvious explanation for these data. It is believed that these differences may result from biases, since the studies are limited to universities and specialized centers.

Although the patergy reaction has been accepted as one of the major criteria of the disease, there is a lack of a standardized measuring method. In our case series, the patergy test was not performed due to the absence of consistent information in older records and a lack of standardization.

In conclusion, in the case series of 87 patients in Campinas, the clinical manifestations showed similar findings to those found in different endemic areas of BD in the world, with particular aspects such as high frequency of ocular and neurological manifestations. New descriptive and analytical epidemiological multicentric studies are necessary for a better comprehension and definition of the phenotypic expression of the disease in Brazil.

CONFLICT OF INTEREST: *The authors declare no conflicts of interest.*

References

- 1) Krause I, Weinberger A Behçet's disease (2008). *Curr Opin Rheumatol* 20:82-87.
- 2) Azizlerli G, Köse AA, Sarica R *et al* Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 42:803-6. 3.
- 3) F Davatchi, F Shahram, C Chams, H Chams and A Nadji Behçet's disease (2005). *Acta Medica Iranica* 43(4):233-242.
- 4) Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Moshizuki M, Sakane T Recent epidemiological features of Behçet's Disease in Japan (1993). In Godeau P and Wechsler B, (Eds) Behçet's Disease. Amsterdam, Elsevier Science Publishers 141-151.
- 5) Yazici H, Fresko Izzet, Yurdakul S Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment (2007). *Nature Clinical Practice Rheumatology* 3:148-155.
- 6) O'Neil TW, Rigby AS, McHugh S, Silman AJ, Barnes C on behalf of the International Study Group for Behçet's Disease. Regional differences in clinical manifestations of Behçet's disease (1993). Amsterdam: Elsevier 159-163.
- 7) Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D *et al* Epidemiological features of Adamantiades- Behçet's disease in Germany and Europe (1997). *Yonsei Med J* 38:411-422.
- 8) Neves FS, Caldas CAM, Lage LV, Goldenstein-Schainberg C and Gonçalves CR Faraway from the Silk Route: demographic and clinical features of Behçet's Disease in 106 Brazilian patients (2009). *Clin Rheumatol* 28:543-546.
- 9) Tunes RS, Amorim R, Santiago MB. Clinical aspects of behçet's syndrome in Brazil: a review of 16 cases (2009). *Acta Reumatol Port* 34(2A): 235-240.
- 10) International Study Group for Behçet's Disease Criteria for diagnosis of Behçet's disease (1990). *Lancet* 335:1078-1080.
- 11) Gurler A, Boyvat A, Tursen U Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients (1997). *Yonsei Med J*. 38(6): 423-427.
- 12) Souza-Ramvalho P, D'Almeida MF, Freitas JP, Pinto J Incidence and clinical aspects of Behçet's disease in Portugal (1991). In Behçet's Disease Basis and Clinical Aspects, O'Duffy JD and Kokmen E (Eds), New York, Marcel Decker Inc 291-298.
- 13) Yazici Y From the Silk Road to the States (2010). *The Rheumatologist* 7:24-26.
- 14) Davatchi F, Shahram F, Kumar A *et al* Comparative analysis of Behçet's disease in the APLAR region (2004). *APLAR Journal of Rheumatology* 7:38-43.
- 15) Tursen U, Gurler A, Boyvat A Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease (2003). *Int J Dermatol* 42:346-351.

- 16) Bang D, Lee JH, Lee ES *et al* Epidemiological and Clinical Survey of Behçet's Disease in Korea: the First multicenter Study (2001). J Korean Med Sci 16:615-618.
- 17) Benamour S, Chaoui L, Zeroua B *et al* Study of 673 cases of Behçet's Disease (1998). In Olivieri I, Salvarani C, Cantini F (Eds.) 8th International Congress of Behçet's Disease. Abstracts, Milano 232.
- 18) Seaman G, Pearce RA Behçet's Disease manifestation in a population drawn from UK Behçet's Syndrome Society (1997). In Behçet's Disease Hamza M (Ed.), Tunisia, Pub Adhoua 196-199.
- 19) Assaad-Khalil SH, Kamel FA, Ismail E Starting regional registry for patients with Behçet's Disease in North-West Nile Delta region in Egypt (1997). In Behçet's Disease Hamza M (Ed.), Tunisia, Pub Adhoua 173-176.
- 20) Houman MH, Neffati H, Braham A *et al*. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients (2007). Clin and Exp Rheumatol S58 – S64.
- 21) Calamia KT, Mazlumzadeh M, Balbanova M, Bagheri M, O'Duffy JD Clinical characteristics United States patients with Behçet's disease (2000). Seoul: Design Mecca Publishing 48-51.
- 22) Pipitone N, Boiardi L, Olivieri I *et al* Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: Results of a multicenter study (2004). Clin and Exp Rheumatol 22 (Suppl. 36): S46-S51.
- 23) al-Dalaan N, al Balaa SR, el Ramahi K, al Kawi Z, Bohlega S, Bahabri S, al Janadi MA Behçet's disease in Saudi Arabia (1994). J Rheumatol. 21 (4): 658-661.
- 24) Ghayad E, Tohme A. Behçet's disease in Lebanon: report of 100 cases (1995). J Med Liban 43(1): 2-7.
- 25) Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N *et al* Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece (2003). Clin and Exp Rheumatol 21(Suppl. 30): S19-S26.
- 26) Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgancioglu M Uveitis in Behçet's Disease: An Analysis of 880 Patients (2004). Am J Ophthalmol 138:373-80.
- 27) Kitaichi N, Miyazaki A, Stanford MR, Chams H, Iwata D, Ohno S Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study (2007). Br J Ophthalmol 91:1579–1582.
- 28) Zaghetto JM, Yamamoto MM, Souza MB *et al* Chlorambucil and cyclosporine A in Brazilian patients with Behçet's disease uveitis - A retrospective study (2010). Arq Bras Oftalmol 73(1):40-46.
- 29) El Belhadji M, Hamdani M, Laouissi N, Zaghloul K, Amraoui A, Benamour S Ophthalmological involvement in Behçet disease. Apropos of 520 cases (1997). J FR Ophthalmol 20(8): 592-598.

- 30) Barra C, Belfort RJ, Abreu MT, Kim MK, Martins MC, Petrilli AM Behçet's disease in Brazil: a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations (1991). *Jpn J Ophthalmol* 35: 339-346.
- 31) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B and the Neuro-Behçet Study Group Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients (1999). *Brain* 122: 2171-2182.

Table 1 – Clinical features of 87 patients with Behçet's Disease at Campinas, Brazil

	<i>Total patients (n=87)</i>	
	Number	%
Recurrent oral ulcers	87	100
Genital ulcers	67	77.01
Pseudofolliculitis	41	47.67
Erythema nodosum	17	19.77
Arthralgia	27	31.03
Arthritis	12	13.79
Ocular involvement	70	80.46
Vascular involvement	12	13.95
Neurological involvement	27	31.03
Intestinal involvement	1	1.16

Table 2 – Clinical features of 87 patients with Behçet's Disease with and without ocular manifestation at Campinas, Brazil

	<i>Ocular lesions (+) N=70</i>		<i>Ocular lesions (-) N=17</i>		<i>P</i>
	N	%	N	%	
Age at onset, years	27.87		28.70		NS
Males	35	50	5	29.41	<0.0001
Genital ulcers	51	72.86	16	94.12	<0.0001
Pseudofolliculitis	29	41.43	12	70.59	0.0079
Erythema nodosum	14	20	3	17.65	NS (*0.0076)
Arthralgia	23	32.86	4	23.53	NS (*0.0003)
Neurological involvement	20	28.57	7	41.18	NS (*0.0124)

- Small sample

Table 3 – Distribution of Behçet's Disease clinical symptoms in the world (% - approximate)

	N	AO	GA	Skin	PSF	EM	Oph	Arthropathy	VI	CNS	GI
Turkey [11]	2147	100	88		54	48	29	12	7	2	1.4
Iran [14]	4900	97	65	69	61	22	56	34	9	3	8
Japan [4]	3316	98	73	87			69	57		11	16
Korea [16]	1527	98	83	84			51	38		5	7
Marrocco [17]	673	100	84		61	15	67	57	21	14	
England [18]	419	100	89	86			68	93		31	7
Egypt [19]	274	92	76	39			76	56	23	26	10
Tunísia [20]	260	100	83	79	70	21	51	39	36	23	1.5
Germany [6]	196	99	75	76	51	37	59	59	25	13	
USA [21]	164	98	80	66			70	42		21	8
Italy [22]	137	99	63	82			60	43	31	17	
Portugal [12]	127	98	75				87	55			
Saudi Arábia [23]	119	100	87	57			65	37	40	44	4
Lebanon [24]	100	95	78	53			63	65		14	10
Greece [25]	82	100	82	73		51	77	60	11	19	7
Brazil (São Paulo) [8]	106	100	93		59	49	47	36	16	18	7
Brazil (Campinas)	87	10 ⁰	77	64	48	20	80	14	14	31	1.14

N: number of patients; *OA*: Oral aphthosis; *GA*: Genital aphthosis; *PSF*: Pseudofolliculitis; *EN*: Erythema nodosum; *Oph*: Ophthalmologic manifestations; *VI*: Vascular involvement; *CNS*: Central nervous system involvement; *GI*: Gastrointestinal involvement.

4. REVISÃO DA LITERATURA

A DB está classificada entre as vasculites primárias, mas o seu quadro clínico é diferente e pode ser facilmente diferenciada. A DB foi principalmente descrita na antiga rota da seda, mas atualmente, com o aumento da imigração, ela pode ser encontrada em qualquer parte do mundo. Existem vários relatos das diferentes manifestações clínicas da DB em vários países e regiões do mundo. A maioria destes relatos são séries de casos. Até o momento existem cinco grandes estudos sobre a DB: Irã com 5059 (SHAHRAM *et al.*, 2004), Japão com 3316 (NAKAE *et al.*, 1993), China com 1996 (ZHANG, PENG, HOU and DONG *et al.*, 2006), Coreia com 1527 (BANG *et al.*, 2001) e Alemanha com 590 pacientes (ALTENBURG *et al.*, 2006). Também existem quatro séries de casos maiores em todo o mundo: Turquia com 2147 (GURLER, BUYVAT *and* TURSEN, 1997), Marrocos com 1034 (BENAMOUR *et al.*, 2006), Tunísia com 519 (B'CHIR *et al.*, 2006) e Reino Unido com 419 pacientes (SEAMAN & PEARCE, 1997). As outras séries de casos descritas são todas com menos de 200 pacientes. A comparação entre os estudos nacionais e as séries de casos, mesmo com grande número de pacientes, torna-se difícil pelas diferenças na seleção dos pacientes. Algumas diferenças clínicas entre os pacientes podem ser observadas entre as séries descritas, podendo ser explicadas pelos diferentes métodos de seleção.

A DB é muito mais comum junto à antiga Rota da Seda que vai do leste (China) para o oeste (Portugal e Espanha) (DAVATCHI *et al.*, 2005). A prevalência é maior nos países ribeirinhos a Rota da Seda. A maior prevalência da DB na região leste da Rota da Seda (Japão e China) sugere a origem da doença na região oeste. Dados epidemiológicos recentes mostram que a DB é mais comum do que anteriormente relatada, 80 em 100000 habitantes no Irã (DAVATCHI *et al.*, 2008), 4,2 na Alemanha (ALTENBURG *et al.*, 2006), 8,6 nos EUA (CALAMIA *et al.*, 2009) e 7,2 na França (MAHR *et al.*, 2008).

A distribuição de acordo com o sexo varia de acordo com o país e a série. A relação entre o sexo masculino e feminino foi de 0,98 no Japão (NAKAE *et al.*, 1993), 0,63 na Coreia (BANG *et al.*, 2001), 1,19 no Irã (SHAHRAM *et al.*, 2004). Na Turquia foi de 1,03, na Índia 1,8, na Arábia Saudita 3,4, no Kuwait 4,9, no Iraque 3, no Líbano 1,3, na Jordânia 2,8, no Marrocos 2, em Israel 0,64, na Rússia 3,67, na Grécia 1,42, na Itália 2,4, na Alemanha e Portugal 1, na Espanha 0,5, no Reino Unido (Yorkshire) 0,6 e 0,36 (Scotland), na Irlanda 1,4, na Suécia 0,67 (DAVATCHI *et al.*, 2005) e 0,45 no Brasil (NEVES *et al.*, 2009).

Existe uma menor diferença em relação à idade de início da doença entre os diferentes estudos: 35,7 no Japão, 29 na Coreia, 26 no Irã, 25,6 na Turquia, 33,1 na Índia, 29,3 na Arábia Saudita, 20,4 no Iraque, 26 no Líbano, 30,1 na Jordânia, 30,7 em Israel, 36,7 na Rússia, 29 na Grécia, 25 na Itália, 24,5 na Alemanha, 25,7 em Portugal, 24,7 no Reino Unido (Yorkshire), 20,8 na Irlanda, 33 na Suécia e 31,9 no Brasil. Na grande maioria dos estudos a idade de início foi na terceira década de vida (DAVATCHI *et al.*, 2005).

5. METODOS

5.1. Metodologia

5.1.1. Seleção de pacientes

Foram selecionados todos os prontuários médicos dos pacientes com diagnóstico de DB atendidos no Ambulatório de vasculites do Hospital das Clínicas/Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/FCM-UNICAMP) entre os anos de 1986 e 2010. O diagnóstico de cada paciente foi revisado de acordo com os critérios para DB estabelecidos pelo **International Study Group Criteria for Behçet's Disease (ISGBD) (1990)** (QUADRO 1). Foram incluídos no estudo somente os pacientes que preenchiam os critérios diagnósticos determinados pelo **ISGBD**. O início da DB foi considerado quando o primeiro sintoma foi observado. Início da DB na infância foi definido quando o diagnóstico de DB foi definido até os 16 anos de idade.

Os pacientes foram analisados, retrospectivamente, em relação ao sexo, critérios diagnósticos, idade de início dos sintomas, idade do diagnóstico da DB, frequência das manifestações clínicas apresentadas no início e/ou no decorrer da DB, bem como da existência de associação entre elas e entre os sexos.

Todos os pacientes haviam sido submetidos à rotina de exame reumatológico. O protocolo clínico laboratorial incluiu dados de identificação, história da doença, uso de medicamentos, antecedentes pessoais e familiares, o exame físico referente aos vários órgãos e sistemas e a realização dos seguintes exames laboratoriais de rotina: hemograma, determinação do VHS (Wintrobe), urina I, dosagem da uréia, creatinina, aminotransferases, pesquisa do fator antinuclear (FAN) por imunofluorescência indireta e sorologias para

hepatites B, C e HIV quando possível. Proteinúria de 24 horas e crioglobulinas foram solicitadas quando necessário. A pesquisa do HLA B51 também foi realizada sempre que possível. Anemia foi considerada quando hemoglobina menor que 12 g/dl nas mulheres e 14g/dl nos homens. Leucocitose foi considerada quando o valor dos leucócitos globais estavam acima de 10.000 cel/mm³ e plaquetose quando a contagem de plaquetas foi superior a 400.000 plaquetas/mm³. Urinálise foi considerada normal se hemácias e leucócitos até 5/campo ou 10.000/ml.

O envolvimento ocular foi considerado após avaliação de um oftalmologista experiente e diagnosticado uveíte ou vasculite retiniana. Na suspeita de envolvimento neurológico, cada paciente foi avaliado por um neurologista e submetido a um protocolo de investigação apropriado de acordo com as manifestações clínicas e achados de exame físico. Esta avaliação incluía, quando necessário, tomografia computadorizada (TC), coleta de líquido, potencial evocado, ressonância nuclear magnética (RNM) e angiografia convencional. O envolvimento vascular foi caracterizado por trombose venosa profunda (TVP), trombose arterial, aneurisma arterial e/ou arterite e avaliado por ultrassonografia venosa ou arterial com Doppler e/ou TC. O envolvimento gastrointestinal foi considerado somente em pacientes com lesões intestinais demonstradas por endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia e/ou exame radiológico contrastado.

O teste de patergia não foi realizado. Embora o teste de patergia é aceito como um dos critérios maiores da DB, com uma padronização mundial para sua aplicação, são descritas diferenças significativas de positividade entre as diferentes regiões geográficas e grupos étnicos, bem como uma decrescente positividade geral

5.1.2. Análise estatística

Os dados dos pacientes foram analisados pelo SAS (*Statistical Analysis System*) 9,2 para Windows. A distribuição das idades foi expressa em média $\pm$ desvio padrão. A associação entre as diferentes manifestações clínicas e o sexo

dos pacientes foram investigadas pelo teste exato de Fisher e o teste do qui-quadrado corrigido de Pearson.

O teste T de Student (que supõe normalidade dos dados) e teste de Wilcoxon (que não supõe normalidade dos dados) foram usados para comparação das médias de idade, considerando estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. O teste do qui-quadrado foi utilizado para verificar a igualdade de proporções entre os grupos e o teste de “Anderson-Darling” foi utilizado para verificação de normalidade.

6. RESULTADOS

6.1. Pacientes selecionados

No total foram avaliados 116 prontuários, sendo que 87 pacientes preencheram os critérios diagnósticos para DB. Os pacientes que não preencheram os critérios para DB foram excluídos no estudo. Todos esses 29 pacientes, excluídos do estudo, apresentavam uveíte anterior, posterior ou panuveíte, excluídas causas infecciosas, associadas a um outro sintoma sugestivo de DB.

Todos os pacientes incluídos no estudo eram brasileiros.

6.2. Resultados estatísticos

Foram avaliados 87 pacientes, sendo 47 indivíduos do sexo feminino (54,02%) e 40 (45,98%) do sexo masculino. A relação de homens para cada mulher foi de 0,84:1 (M/F: 0,84/1). A maioria dos pacientes (81,61%) foi descrita como caucasóide e os outros 18,39% como não caucasóides.

A idade média no início da doença foi de $27,37 \pm 7,25$ (variação, 12 – 46 anos) nas mulheres e $28,59 \pm 7,86$ (variação, 8 – 45 anos) nos homens. A média geral, sexo feminino e masculino, foi de $28,03 \pm 7,57$ (variação, 8 – 46 anos).

A idade de início dos sintomas e no momento do diagnóstico da DB, distribuída em diferentes faixas etárias, está descrita na figura 1. Em relação à idade de início dos sintomas foram encontrados nove (10,34%) pacientes na faixa etária 1 (< 20 anos), 37 (42,53%) na 2 (20 – 29anos), 34 (39,08%) na 3 (30 – 39 anos) e sete (8,05 %) na 4 (>40 anos). A distribuição das idades em relação ao momento do diagnóstico da DB foi de dois pacientes (2,30%) na faixa etária 1, 34 (39,08%) na 2, 37 (42,53%) na 3 e 14 (16,09%) na 4.

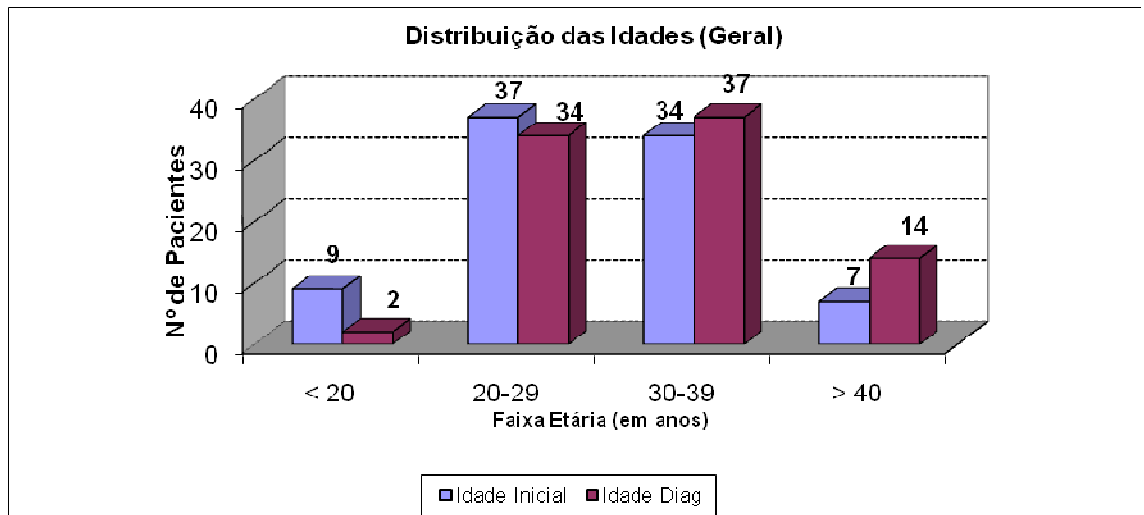


Figura 1. Idade de início dos sintomas e no momento do diagnóstico da DB, distribuída em diferentes faixas etárias

O tempo de atraso entre o início dos sintomas e o diagnóstico da DB foi em média de três anos. Figuras 2, 3, 4.

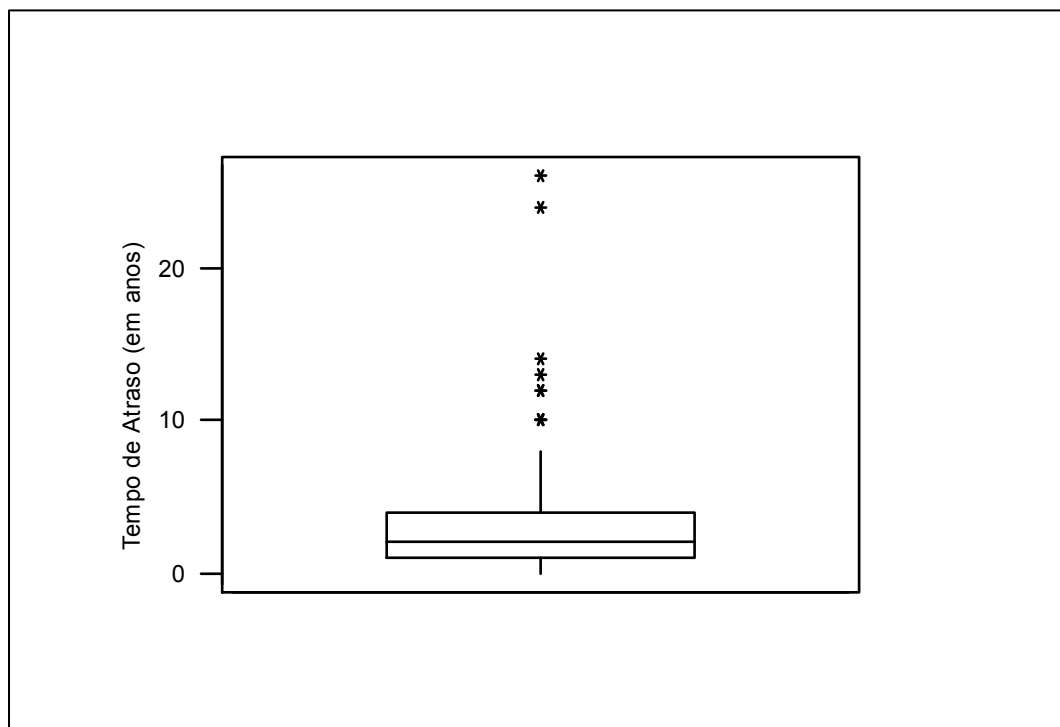


Figura 2. Gráfico Box Plot do tempo de atraso (Idade de diagnóstico – Idade inicial). A maioria dos pacientes concentram-se abaixo da mediana do tempo de atraso.

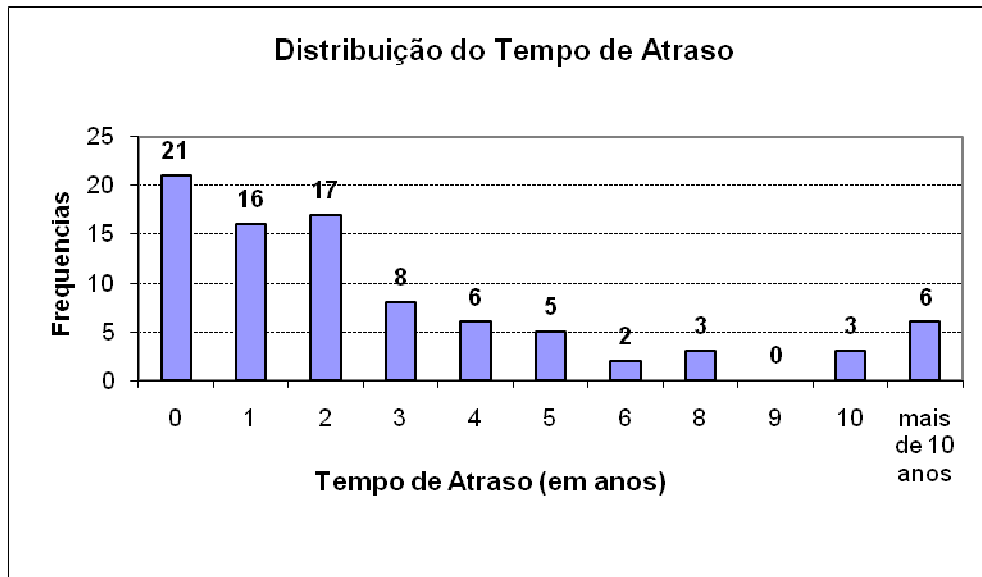


Figura 3. Distribuição de freqüências do tempo de atraso

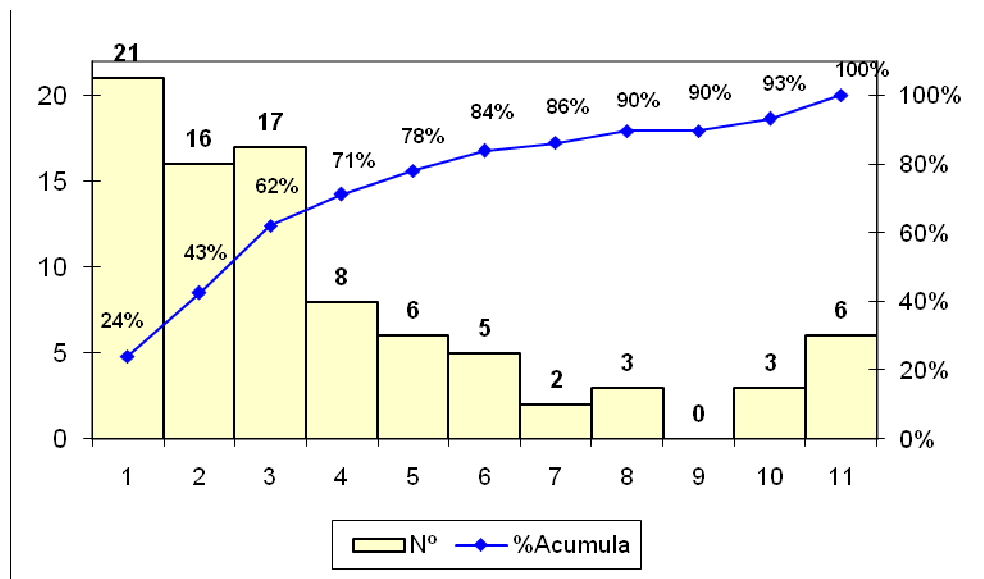


Figura 4. Percentual acumulado do tempo de atraso

Dos 87 pacientes analisados cinco (5,81%) já haviam evoluído a óbito. Sintomas gerais como febre e emagrecimento foram encontrados em 14 (16,28%) e 7 (8,14%) pacientes, respectivamente. Todos os pacientes apresentaram lesões orais aftosas (100%). Úlceras genitais estavam presente em 67 (77,01%) pacientes.

Lesões cutâneas foram encontradas em 56 (64,37%) pacientes. Dentre elas, pseudofoliculite em 41 (47,67%) e eritema nodoso em 17 (19,77%) dos casos. Lesões pápulo-pustulares foram menos freqüentes, estando presente em apenas 6 (6,9%) pacientes.

Comprometimento articular foi encontrado em 31,40% dos casos. Todos os pacientes queixaram-se de artalgia e artrite estava presente em 12 (13,79%) deles. A maioria dos pacientes (24,14%) queixavam-se de poliartralgia inflamatória.

Os dados clínicos dos pacientes estão listados na tabela 1.

Tabela 1. Manifestações clínicas dos pacientes com DB em Campinas, Brasil

	N=87	
	Número	%
Úlceras orais	87	100
Úlceras genitais	67	77,01
Pseudofoliculite	41	47,67
Eritema nodoso	17	19,77
Artralgia	27	31,03
Artrite	12	13,79
Ocular	70	80,46
Vascular	12	13,79
SNC	27	31,03
GI	1	1,14
Pulmonar	0	0
Cardíaco	0	0

O envolvimento ocular foi evidenciado em 80,46% dos casos sendo 55 deles (63,95%) com acometimento bilateral. Panuveíte estava presente em 65 (92,85%) dos pacientes, uveíte posterior em 63 pacientes (90%) e vasculite retiniana, uni ou bilateral, em 40 (57,14). Em 44 pacientes (62,85%) o acometimento ocular foi a primeira manifestação da doença de Behçet. Não foi encontrada associação com o sexo em relação às manifestações oculares ($p=1$). A presença de úlceras genitais e

pseudofoliculite foram significativamente mais comuns em pacientes sem lesão ocular (tabela 2). Em nossa análise não foi encontrada associação de vasculite retiniana com o sexo ($p=0,2992$).

Tabela 2. Manifestações clínicas de 87 pacientes com e sem manifestação ocular em Campinas, Brasil

	Lesão ocular (+)		Lesão ocular (-)		P
	N	%	N	%	
Idade início, anos	27,87		28,7		NS
Masculino	35	50	5	29,41	<0,001
Úlceras genitais	51	72,86	16	94,12	<0,001
Pseudofoliculite	29	41,43	12	70,59	0,0079
Eritema nodoso	14	20	3	17,65	NS (*0,0076)
Artralgia	23	32,86	4	23,53	NS (*0,0003)
Envolvimento SNC	20	28,57	7	41,18	NS (*0,00124)

Entre os 87 pacientes com BD, 27 (31,03%) apresentavam envolvimento neurológico. Todos os 27 pacientes evidenciaram acometimento do SNC. Somente um paciente apresentou neuropatia periférica. Cefaléia estava presente em 29 casos (34,52%). A média de idade de início da doença nos pacientes com acometimento do SNC foi semelhante entre os pacientes com e sem envolvimento ocular e do SNC.

O envolvimento vascular foi visto em 12 (13,79%), trombose venosa profunda em 8 (9,30%) e tromboflebite em 6 (7,06%). Trombose venosa profunda foi mais comum nos homens. Acometimento arterial foi encontrado em duas (2,33%) pacientes do sexo feminino, uma delas com acometimento arterial e venoso. Em relação às manifestações arteriais, uma paciente apresentou um espessamento de parede de aorta ascendente através de ressonância nuclear magnética com um diagnóstico de arterite, enquanto a outra paciente apresentou aneurisma de artéria pulmonar (figura 5).

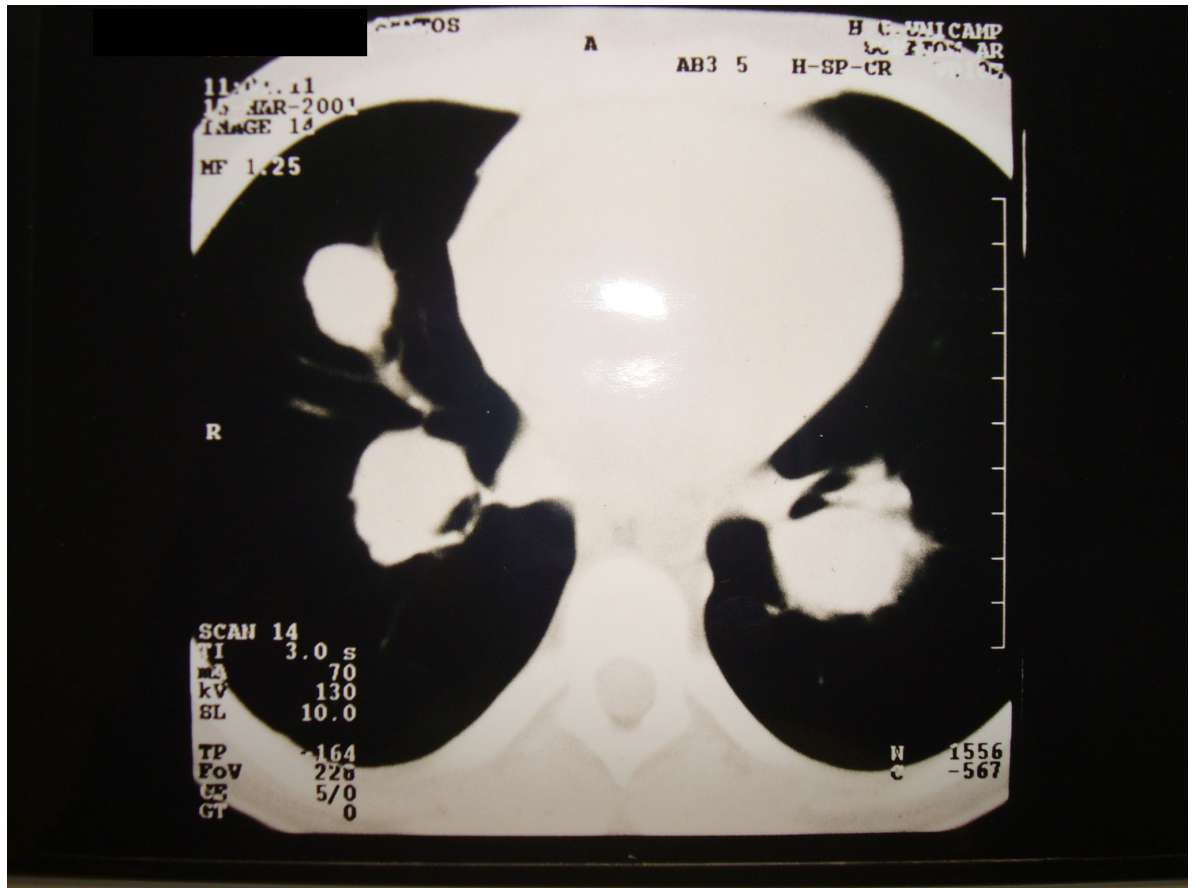


Figura 5. Tomografia computadorizada de tórax: aneurismas de artérias pulmonares

Nenhum paciente apresentou envolvimento pulmonar.

Envolvimento do trato gastrointestinal foi considerado em um (1,14%) paciente que apresentou úlceras em ceco, vistas por colonoscopia. Outras queixas como dor abdominal de forte intensidade foi evidenciada em dois pacientes mas não confirmadas como manifestação gastrointestinal.

Leucocitose, anemia e plaquetose foram documentados em 28 (32,18%), 8 (9,20%) e 4 (4,60%), respectivamente. Não foram encontradas associações entre os achados laboratoriais e as manifestações clínicas da DB.

7. DISCUSSÃO

Os autores relataram os dados demográficos e as manifestações clínicas de 87 pacientes diagnosticados com DB, acompanhados no ambulatório de vasculites do HC-Unicamp, Disciplina de Reumatologia. A DB apresenta uma diferente variação geográfica e é predominante no leste europeu e bacia do mediterrâneo e menos comum no continente americano, Austrália e África. No Brasil, um país sul americano, a doença é rara, ocorrendo esporadicamente. Em nossa série de casos os pacientes foram classificados em caucasianos e não caucasianos de acordo com o fenótipo. Uma vez que o Brasil é um país com um grande número de imigrantes, uma determinação exata da etnia dos pacientes torna-se difícil.

Nesta série de casos, a média da idade no início da doença foi de 28,03 anos (variando de 8 a 46), o que coincide com relatos prévios de início da doença na terceira década (DAVATCHI *et al.*, 2005). Embora raro, o início da DB na infância foi de 5,74% dos pacientes em nossa série. A proporção entre sexo masculino para o feminino de 0,84 o que é semelhante a proporção encontrada em um outro estudo brasileiro realizado na região nordeste do país (TUNES *et al.*, 2009). Achados semelhantes também foram encontrados por Zouboulis ChC *et al.* (1997), Gurler *et al.* (1997) e Souza-Ramalho *et al.* (1991) “APUD” DAVATCHI *et al.* (2005). (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das manifestações clínicas da DB no mundo (% - aproximada)

	N	AO	UG	Pele	PSF	EN	Oft	Artropatia	V	SNC	GI
Turquia	2147	100	88		54	48	29	12	7	2	1.4
Irã	4900	97	65	69	61	22	56	34	9	3	8
Japão	3316	98	73	87			69	57		11	16
Koréia	1527	98	83	84			51	38		5	7
Marrocos	673	100	84		61	15	67	57	21	14	
Inglaterra	419	100	89	86			68	93		31	7
Egito	274	92	76	39			76	56	23	26	10
Tunísia	260	100	83	79	70	21	51	39	36	23	1.5
Alemanha	196	99	75	76	51	37	59	59	25	13	
USA	164	98	80	66			70	42		21	8
Itália	137	99	63	82			60	43	31	17	
Portugal	127	98	75				87	55			
Arabia Saudita	119	100	87	57			65	37	40	44	4
Líbano	100	95	78	53			63	65		14	10
Grécia	82	100	82	73		51	77	60	11	19	7
Brasil (São Paulo)	106	100	93		59	49	47	36	16	18	7
Brasil (Campinas)	87	100	77	64	48	20	80	14	14	31	1.14

N: numero de pacientes; **AO:** aftas orais; **UG:** úlceras genital; **PSF:** pseudofoliculite; **EN:** eritema nodoso; **Oft:** manifestações oftalmológicas; **V:** envolvimento vascular; **SNC:** sistema nervoso central; **GI:** gastrointestinal.

Neves *et al.* (2009) em um outro estudo também realizado no Brasil, na região sudeste, também mostrou uma prevalência de pacientes do sexo feminino em relação ao sexo masculino (M/F: 0,45), mas em uma maior proporção do que a encontrada em nosso estudo. Uma frequência significativamente maior do sexo feminino em relação ao masculino foi descrita nos EUA por Calamia *et al* (2000) “APUD” DAVATCHI *et al.* (2005), na Austrália e Korea (DAVATCHI *et al.*, 2004).

As manifestações clínicas mais comuns nesse estudo foram aftas orais, envolvimento ocular, úlceras genitais e pseudofoliculite. A ocorrência de achados mucocutâneos nesta série foi semelhante ao descrito nas áreas endêmicas. Como na série de Campinas, Neves *et al.* (2009) e Tursen U *et al.* (2003) também encontraram úlceras genitais e eritema nodoso mais comuns no sexo feminino.

Artrite foi evidenciada em aproximadamente 14% dos pacientes e tratava-se artrite inflamatória e não erosiva, coincidente com as outras séries (DAVATCHI *et al.*, 2005 e DAVATCHI *et al.*, 2010).

Na série de casos de Campinas, 80% dos pacientes apresentavam algum tipo de manifestação ocular. A frequência do envolvimento ocular na DB é de aproximadamente 50%, caracterizada por episódios agudos de uveíte, uni ou bilateral, e/ou vasculite retiniana. Existem evidências de que a doença é mais grave e o risco de perda visual é mais alto nos homens do que nas mulheres (TUGAL-TUTKUM *et al.*, 2004) . O envolvimento ocular nesta série de casos foi mais comum do que o encontrado por Neves *et al*, também no Brasil (NEVES *et al.*, 2009), e semelhante a descrita por Assad-Khalil SH *et al* (1997) “APUD” DAVATCHI *et al.* (2005) e Zouboulis CC *et al* (ZOUBOULIS *et al.*, 2003).

Em Campinas a manifestação ocular mais comum foi panuveíte (92,85%) e vasculite retiniana (57,14%). Achados semelhantes foram descritos por outros autores, ressaltando que estes estudos foram realizados em centros especializados em oftalmologia. Kitaichi N *et al.* (KITAICHI *et al.*, 2007), em um estudo multicêntrico que avaliou 44 pacientes, encontrou panuveíte em 89,9% das mulheres e 95,4% dos homens. Em um estudo realizado por Zaguetto JN *et al.*, também no Brasil, incluindo 22 pacientes, 69,6% apresentavam panuveíte e 52,3% vasculite retiniana (ZAGUETTO *et al.*, 2010). Tugal-Tutkunt I *et al.* (2004) estudaram 880 pacientes e

relataram 60,2% com panuveíte e 89% com vasculite retiniana, demonstrando um maior número de vasculite retiniana quando comparado com o estudo de el Belhadji M *et al.* (1997), que mostrou uma freqüência de 37% de panuveíte, 36,3% de uveíte anterior e 37% de vasculite retiniana em 520 pacientes. A doença ocular geralmente ocorre dentro de 3 a 5 anos do início de doença. Na série de casos de Campinas 60% dos casos de envolvimento ocular foi a manifestação inicial da DB, isolada ou não. É importante ressaltar que, neste estudo, a ocorrência do envolvimento ocular não estava associada ao sexo, o que difere dos achados descritos por outros autores (TUGAL-TUTKUNT *et al.*, 2004; BARRA *et al.*, 1991). Entretanto, neste estudo, os pacientes não foram avaliados quanto a gravidade do quadro ocular mais frequentemente descrito no sexo masculino. Alguns estudos (HOUMAN *et al.*, 2007; TUGAL-TUTKUN *et al.*, 2004) demonstraram menor número de manifestações extra-oculares em pacientes com DB e quadro ocular. Úlceras genitais, pseudofoliculite e envolvimento neurológico também foram mais comuns em nossos pacientes sem acometimento ocular.

O envolvimento vascular foi encontrado em aproximadamente 14% dos pacientes, sendo mais nos homens. Resultados semelhantes foram descritos em SP (NEVES *et al.*, 2009).

Envolvimento gastrointestinal foi considerado incomum nesta série de casos, o que coincide com os achados de Tursen U *et al.* (2003) em um estudo com grande número de pacientes, realizado em uma região onde a DB é considerada endêmica.

É importante lembrar que o envolvimento neurológico estava presente em 31% dos casos, com o envolvimento parenquimatoso como achado mais comum, semelhante ao descrito pelas grandes séries de neuro-Behçet (AKMAN-DEMIR *et al.*, 1999).

No Brasil, o estudo realizado em São Paulo, em 2009 (NEVES *et al.*), mostrou envolvimento ocular em 47% e neurológico em 17,9% dos casos. Nesta série de casos de Campinas, localizada cerca de 100 Km da cidade de São Paulo, 80% de envolvimento ocular e 31% de envolvimento neurológico foi encontrado. Nós não encontramos uma explicação para esta diferença. Acredita-se que essas diferenças

sejam decorrentes de “bias”, uma vez que ambos os estudos foram limitados em universidades e centros especializados em reumatologia.

Embora o teste de patergia é aceito como um dos critérios maiores da DB, com uma padronização mundial para sua aplicação, são descritas diferenças significativas de positividade entre as diferentes regiões geográficas e grupos étnicos, bem como uma decrescente positividade geral. No presente estudo o teste de patergia não foi realizado.

8. CONCLUSÃO

Em conclusão, nesta série de casos de 87 pacientes em Campinas, as manifestações clínicas foram semelhantes às encontradas em diferentes áreas endêmicas da DB no mundo, com particular destaque para a maior frequência das manifestações oculares e neurológicas. Novos estudos multicêntricos, descritivos e analíticos são necessários para uma melhor compreensão e definição da expressão fenotípica da DB no Brasil.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKMAN-DEMIR G, SERDAROGLU P, TASÇI B and the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. **Brain**, 122: 2171-2182, 1999.

AL-DALAAN N, AL BALAA SR, EL RAMAHI K, AL KAWI Z, BOHLEGA S, BAHABRI S, AL JANADI MA. Behçet's disease in Saudi Arabia. **J Rheumatol**, 21 (4): 658-661, 1994.

ALTENBURG A, PAPOUTSIS N, ORAWA H et al. Epidemiologie und Klinik des Morbus Adamantiades-Behçet in Deutschland—Aktuelle pathogenetische Konzepte und therapeutische Möglichkeiten. **J Dtsch Dermatol Ges**, 4:49–66, 2006.

ASSAAD-KHALIL SH, KAMEL FA, ISMAIL E. Starting regional registry for patients with Behçet's Disease in Noeth-West Nile Delta region in Egypt. **In Behçet's Disease Hamza M (Ed.), Tunisia, Pub Adhoua**, 173-176, 1997.

ATES A, KINIKLI G, DUZGUN N, DUMAN M. Lack of association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with disease susceptibility and severity in Behçet's disease. **Rheumatol Int**, 26:348-353, 2006.

AZIZLERLI G, KÖSE AA, SARICA R *et al.* Prevalence of Behçet's disease in Istanbul,, Turkey . **Int J Dermatol**, 42:803-6, 2003.

BANG D, LEE JH, LEE ES *et al.* Epidemiologic and clinical survey of Behcet's Disease in Korea: the first multicenter study. **J Korean Med Sci**, 16:615–618, 2001.

BARRA C, BELFORT RJ, ABREU MT, KIM MK, MARTINS MC, PETRILLI AM. Behçet's disease in Brazil: a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. **Jpn J Ophthalmol**, 35: 339-346, 1991.

B'CHIR HAMZAOU S, HARMEL A, BOUSLAM K et al. Behcet's Disease in Tunisia. Clinical study of 519 cases. **Rev Med Interne**, 27:742–750, 2006.

BEHÇET H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Munde, am Auge und an den Genitalen. **Dermatologische Wochenschrift**, 36: 1152-1157, 1937.

BENAMOUR S, CHAOUI L, ZEROUA B *et al.* Study of 673 cases of Behçet's Disease. In **Olivieri I, Salvarani C, Cantini F (Eds.) 8th International Congress of Behçet's Disease. Abstracts, Milano 232, 1998.**

BENAMOUR S, NAJI T, ECHCHILALI K *et al.* Study of 1034 cases of Behçet's Disease. **Clin Exp Rheumatol**, 24(suppl 42):S13, 2006.

CALAMIA KT, MAZLUMZADEH M, BALBANOVA M, BAGHERI M, O'DUFFY JD. Clinical characteristics United States patients with Behçet's disease. **Seoul: Design Mecca Publishing**, 48-51, 2000.

CALAMIA KT, WILSON FC, ICEN M *et al.* Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's Disease in the US: a population-based study. **Arthritis Rheum**, 61:600–604, 2009.

DAVATCHI F, JAMSHIDI F, TEHRANI BANIHASHEMI A *et al.* WHO-ILAR COPCORD Study (Stage 1, urban study) in Iran. **J Rheumatol**, 35:1384–1390, 2008.

DAVATCHI F, SHAHRAM C, CHAMS C, CHAMS H AND NADJI A. Behçet's disease. **Acta Medica Iranica**, 43(4):233-242, 2005.

DAVATCHI F, SHAHRAM F, KUMAR A *et al.* Comparative analysis of Behçet's disease in the APLAR region. **APLAR Journal of Rheumatology**, 7:38–43, 2004.

EL BELHADJI M, HAMDANI M, LAOUISSI N, ZAGHLOUL K, AMRAOUI A, BENAMOUR S. Ophthalmological involvement in Behçet disease. Apropos of 520 cases. **J FR Ophtalmol**, 20(8): 592-598, 1997.

FIETTA P. Behçet's disease: familial clustering and immunogenetics. **Clin Exp Rheumatol**, 23:S96-105, 2005.

GHAYAD E, TOHME A. Behçet's disease in Lebanon: report of 100 cases. **J Med Liban**, 43(1): 2-7, 1995.

GUNESACAR R, ERKEN E, BOZKURT B *et al.* Analysis of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. **Int J Immunogenet**, 34: 45-49, 2007.

GURLER A, BOYVAT A, TURSEN U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. **Yonsei Med J**, 38(6): 423-427, 1997.

HOUMAN MH, NEFFATI H, BRAHAM A *et al*. Behçet's disease in Tunisia. Demographic, clinical and genetic aspects in 260 patients. **Clin and Exp Rheumatol**, S58 – S64, 2007.

INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET'S DISEASE CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF BEHÇET'S DISEASE. **Lancet**, 335:1078-1080, 1990.

KAMOUN M, CHELBI H, HOUMAN MH *et al*. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with Behçet's disease. **Hum Immunol**, 68: 201-205, 2007.

KITAICHI N, MIYAZAKI A, STANFORD MR, CHAMS H, IWATA D, OHNO S. Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study. **Br J Ophthalmol**, 91:1579–1582, 2007.

KRAUSE I, WEINBERGER A. Behçet's disease. **Curr Opin Rheumatol**, 20:82-87, 2008.

LEE EB, KIM JY, ZHAO J *et al*. Haplotype association of IL-8 gene with Behçet's disease. **Tissue antigens**, 69: 128-132, 2007.

MAHR A, BELARBI L, WECHSLER B *et al*. Population-based prevalence study of Behçet's Disease. Differences by ethnic origin and variation by age at immigration. **Arthritis Rheum**, 58:3951–3959, 2008.

MENTHON M, LAVALLEY MP, MALDINI C, GUILLEVIN L, MAHR A. HLA-B5/51 and the risk of Behçet's Disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. **Arthritis Rheum**, 61: 1287-1296, 2009.

NAKAE K, MASAKI F, HASHIMOTO T, INABA G, MOSHIZUKI M, SAKANE T. Recent epidemiological features of Behçet's Disease in Japan. In Godeau P and Wechsler B, (Eds) Behçet's Disease. **Amsterdam, Elsevier Science Publishers**, 141-151, 1993.

NAKAO K, ISASHIKI Y, SONODA S *et al*. Nitric oxide synthase and superoxide dismutase gene polymorphisms in Behçet disease. **Arch Ophthalmol**, 125: 246-251, 2007.

NEVES FS, CALDAS CAM, LAGE LV, GOLDENSTEIN-SCHAINBERG C AND GONÇALVES CR. Faraway from the Silk Route: demographic and clinical features of Behçet's Disease in 106 Brazilian patients. **Clin Rheumatol**, 28:543-546, 2009.

O'NEIL TW, RIGBY AS, MCHUGH S, SILMAN AJ, BARNES C ON BEHALF OF THE INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET'S DISEASE. Regional differences in clinical manifestations of Behçet's disease. **Amsterdam: Elsevier**, 159-163, 1993.

PARK KS, PARK JS, NAM JH *et al*. HLA-E*0101 and HLA-G*010101 reduce the risk of Behçet's disease. **Tissue Antigens**, 69: 139-144, 2007.

PIPITONE N, BOIARDI L, OLIVIERI I *et al* Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: Results of a multicenter study. **Clin and Exp Rheumatol**, 22 (Suppl. 36): S46-S51, 2004.

SAKANE T, TAKENO M, SUZUKI N, INABA G. Behçet disease. **New Engl J Med**, 341: 1284-1291, 1999.

SEAMAN G, PEARCE RA. Behçet's Disease manifestation in a population drawn from UK Behçet's Syndrome Society. In **Behçet's Disease Hamza M (Ed.), Tunisia, Pub Adhoua**, 196-199, 1997.

SHAHRAM F, NADJI A, JAMSHIDI AR, CHAMS H, CHAMS C, SHAFIAIE N, AKBARIAN M, GHARIBDOOST F AND DAVATCHI F. Behçet Disease in Iran, analysis of 5059 cases. **Arch Iranian Med**, 7: 9-14, 2004.

SOUZA-RAMALHO P, D'ALMEIDA MF, FREITAS JP, PINTO J. Incidence and clinical aspects of Behçet's disease in Portugal. In **Behçet's Disease Basis and Clinical Aspects, O'Duffy JD and Kokmen E (Eds), New York, Marcel Decker Inc**, 291-298, 1991.

TUGAL-TUTKUN I, ONAL S, ALTAN-YAYCIOGLU R, ALTUNBAS HH, URGANCIOGLU M. Uveitis in Behçet's Disease: An Analysis of 880 Patients. **Am J Ophtalmol**, 138:373-80, 2004.

TUNES RS, AMORIM R, SANTIAGO MB. Clinical aspects of behçet's syndrome in Brazil: a review of 16 cases. **Acta Reumatol Port**, 34(2A): 235-240, 2009.

TURSEN U, GURLER A, BOYVAT A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. **Int J Dermatol**, 42:346-351, 2003.

WALACE GR, KONDEATIS E, VAUGHAN RW *et al.* IL-10 genotype analysis in patients with Behçet's disease. **Hum Immunol**, 68: 122-127, 2007.

YAZICI H, FRESKO IZZET, YURDAKUL S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. **Nature Clinical Practice Rheumatology**, 3:148-155, 2007.

YAZICI H, YURDAKUL S AND HAMURYUDAN V. Behçet disease. **Curr Opin Rheumatol**, 13: 18-22, 2001.

YAZICI Y. From the Silk Road to the States. **The Rheumatologist**, 7:24-26, 2010.

ZAGHETTO JM, YAMAMOTO MM, SOUZA MB *et al.* Chlorambucil and cyclosporine A in Brazilian patients with Behçet's disease uveitis - A retrospective study. **Arq Bras Oftalmol**, 73(1):40-46, 2010.

ZHANG Z, PENG J, HOU X, DONG Y. Clinical manifestations of Behcet's Disease in Chinese patients. **APLAR J Rheumatol**, 9:244–247, 2006.

ZOUBOULIS CC, VAIPOULOS G, MARCOMICHELAKIS N *et al.* Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. **Clin and Exp Rheumatol**, 21(Suppl. 30): S19-S26, 2003.

ZOUBOULIS CHC, KÖTTER I, DJAWARI D *et al.* Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and Europe. **Yonsei Med J**, 38:411-422, 1997.