


Vascular involvement in Behçet's disease: the immunopathological process

Acometimento vascular na doença de Behçet: o processo imunopatológico

Raquelle Machado de Vargas¹, Maria Luiza Nunes da Cruz¹, Maria Paula Hashimoto Giarllarielli¹, Beatriz Mota Sano¹, Geovana Idelfoncio da Silva¹, Karina Furlani Zoccal¹, Cristiane Tefé-Silva¹ 

Abstract

Behçet's disease is a rare form of systemic vasculitis that affects small to large vessels. It is characterized by mucocutaneous, pulmonary, cardiovascular, gastrointestinal, and neurological manifestations. Its clinical presentation is quite wide, ranging from milder cases to severe cases, with multisystemic involvement, characteristically with exacerbations and remissions. Its etiopathogenesis is still unclear, although there is evidence of genetic, environmental, and immunological factors, such as the association with the HLA-B51 allele. In conjunction, all of these point to an abnormal immunopathological process, with activation of cells of innate and adaptive immunity, such as NK cells, neutrophils, and T cells, which generate specific response patterns and cytokines capable of generating mediators that can damage and inflame blood vessels, resulting in venous and arterial occlusions and/or aneurysm formation.

Keywords: Behçet syndrome; HLA-B51 antigen; systemic vasculitis.

Resumo

A doença de Behçet constitui uma forma rara de vasculite sistêmica, que acomete de pequenos a grandes vasos. É caracterizada por manifestações mucocutâneas, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais e neurológicas. Sua apresentação clínica é bastante ampla, variando de casos mais brandos a casos graves, com acometimento multissistêmico, caracteristicamente com exacerbções e remissões. Suas causas ainda são desconhecidas; entretanto, há evidências genéticas, ambientais e imunológicas, como a associação com o alelo HLA-B51. Todas essas, em conjunto, apontam para um processo imunopatológico anormal, com ativação de células da imunidade inata e adaptativa, como as células *natural killer*, neutrófilos e células T, que geram padrões de respostas e citocinas específicos capazes de gerar mediadores que podem lesionar e inflamar o sistema vascular, resultando em oclusões venosas, arteriais e/ou formação de aneurismas.

Palavras-chave: síndrome de Behçet; antígeno HLA-B51; vasculite sistêmica.

How to cite: Vargas RM, Cruz MLN, Giarllarielli MPH, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: the immunopathological process. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200170. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200170>

¹ Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Financial support: None.

Conflicts of interest: No conflicts of interest declared concerning the publication of this article.

Submitted: September 08, 2020. Accepted: February 25, 2021.

The study was carried out at Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brazil.



Copyright© 2021 The authors. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

■ INTRODUCTION

Behçet's disease (BD) is a complex, multisystemic, chronic inflammatory syndrome of unknown etiology that was first described by the Turkish dermatologist Hulusi Behçet in 1937. From a clinical point of view, it is a vasculitis that presents with a variety of phenotypes, involving small to large vessels and characterized by recurrent mouth ulcers and other manifestations that include pulmonary, cardiovascular, gastrointestinal, and neurological conditions.¹ Behçet's disease has global distribution, but the majority of cases are found along the "silk road" trade route that extends from Asia to the Mediterranean.¹ It has higher prevalence among males, particularly during the third and fourth decades of life.²

One third of patients have the vascular form of BD (vascular BD) and venous system involvement is more common than arterial involvement, primarily manifesting as deep venous thrombosis in the lower limbs. Vascular BD can involve small and large veins and arteries of the pulmonary circulation, which are common sites of aneurysm development, and it can also involve other pulmonary structures such as the parenchyma and pleura. The prevalence of pulmonary involvement in BD varies from 1 to 8%, and can manifest clinically with alveolar hemorrhage, pleural effusion, emboli, and pulmonary hypertension, while local rupture of aneurysms is one of the main causes of death of patients with BD.^{3,4}

Behçet's disease with central nervous system involvement (neuro Behçet) can manifest with venous sinus thrombosis, aneurysms, paralysis of cranial nerves, neuropsychiatric symptoms, and parenchymatous disease, which accounts for around 80% of cases, secondary to small vessel vasculitis involving the cerebral hemispheres and trunk and spinal cord.^{1,2} Gastrointestinal involvement in BD (gastro Behçet) is similar to gastrointestinal inflammatory diseases, with manifestations such as abdominal pains, diarrhea, and digestive hemorrhage.² Cardiac injuries include pericarditis, thrombosis, acute myocardial infarction, and endomyocardial fibrosis. Characteristically, BD also involves the eyes, causing posterior uveitis, vascular thrombosis, and optic neuritis.²

Diagnosis of BD is clinical. In 1990, a set of diagnostic criteria were suggested by the International Study Group (ISG).⁵ In addition to an obligatory criterion of recurrent oral ulcers (at least three episodes in 12 months), the criteria include the following: recurrent genital aphthous ulcers; ocular lesions such as anterior or posterior uveitis; cutaneous manifestations such as erythema nodosum, pseudofolliculitis, papulopustular lesions or acneiform nodules; and a positive pathergy test.⁵ These criteria were revised, giving rise to the

International Criteria for Behçet Disease (ICBD) in 2006, which included vascular manifestations in the BD criteria.²

Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) is a form comprising a range of questions for use when interviewing a patient who has already been diagnosed with BD in order to characterize disease activity. More recently, a simplified model of this protocol, the Behçet's Disease Activity Index (BD AI), was proposed by the International Society for Behçet's Disease. This form is designed to assess presence of a range of different manifestations of BD during the 4 weeks leading up to the interview, including clinical manifestations such as headaches, oral and genital ulcers, erythema nodosum, pustules, arthralgia, arthritis, abdominal pains/nausea/vomiting, digestive bleeding, ocular symptoms, central nervous system compromise, and large vessel compromise.⁶ The answers are used to produce an index ranging from zero to 12 that rating disease activity.⁶

The natural history of BD disease comprises periods of exacerbations and remissions and pathogenesis is still unclear, but there is evidence that tends to point to the same path: an abnormal immunopathological process with several triggers, such as infection, for example, associated with a genetic predisposition linked to the HLA-B51 allele.² These triggers activate the immune system and initiate development of BD and subsequently initiate production of countless cytokines capable of generating the reactive cells responsible for vascular injuries.⁷

■ METHODS

The study design is a bibliographic review of the literature. The review is based on domestic and international on-line articles published in English during the period from 2000 to 2020. The articles were accessed via the SciELO and PubMed databases using the following descriptors "Behçet's disease", "pathogenesis of Behçet's disease" and "HLA-B51 gene". The inclusion criteria were articles with full text available, published in Brazil or internationally, during the chosen period.

■ RESULTS

Initially, a total of 12,687 references were identified on the databases. Application of the date limits, from 2000 to 2020, excluded 4,435 articles. Another exclusion criterion was study design, eliminating articles that were not reviews, systematic reviews, meta-analyses, or clinical trials, totaling 6,902 studies. A further 1,406 items were excluded after reading titles, selecting 106 articles. Nineteen of these were

duplicates. The abstracts of the remaining 87 articles were read and only some of them met the inclusion criteria. The remainder (66) did not deal with the immunopathological process of BD or with vascular involvement. At the end of the selection process, just 21 publications were considered eligible, fitting the scope of the present article, as illustrated in Figure 1.

The meta-analyses included in the review were published by Zhang et al.⁸ and Maldini et al.⁹ The first of these encompassed a total of 16 articles involving 1,708 patients with BD and 1,910 healthy controls. Its objective was to assess the role played by polymorphisms of the gene coding tumor necrosis factor (TNF), a proinflammatory cytokine, in the pathogenesis of several inflammatory disorders, including BD. The second meta-analysis selected 78 articles that conducted a wide range of assessments of the relationships between clinical characteristics of BD and the HLA-B51 gene.

A systematic review by Deng et al.¹⁰ covered a number of genetic factors that may contribute to BD pathogenesis and the genes involved in immunological activation and regulation. Ahn et al.¹¹ conducted a prospective, experimental, case-control study that assayed the profile of cytokines in aqueous humor and peripheral blood of BD patients with uveitis.

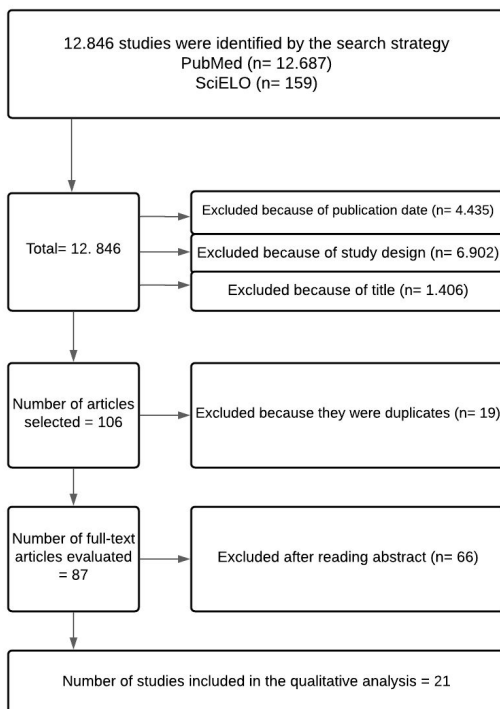


Figure 1. Flow diagram illustrating selection of articles.

A number of retrospective studies (Alibaz-Oner et al.¹² and Kechida et al.¹³) and comparative studies (Eksioglu-Demiralp et al.,¹⁴ Borhani Haghghi et al.,¹⁵ and Musabak et al.¹⁶) were also included, as shown in Table 1. The remainder were all review articles that met the inclusion criteria and were considered relevant to the subject of the present study since they covered introductory aspects of the disease, different clinical manifestations, and immunopathological features.

DISCUSSION

Behçet's disease is a systemic vasculitis characterized by painful and recurrent oral aphthous ulcers, genital ulcers, and ocular and cutaneous lesions (Table 2). Vascular involvement is observed in up to one third of cases and can affect vessels of all sizes, of both the arterial and venous systems, leading to occlusions and/or formation of aneurysms.¹² The most frequently observed anatomopathological findings are infiltration of lymphocytes and neutrophils, which injure the vascular endothelium.

The articles selected for this review were notably heterogeneous in relation to the causes of BD. Etiology is still unclear, although undoubtedly multifactorial, but can be classified into the three main and most important causes: genetic, inflammatory, and infectious. These three interrelated factors are shown in Figure 2, which illustrates the immunopathological mechanisms of BD.

Genetic factor

Since the first reports emerged of a possible relationship between the HLA-B51 allele and BD, a series of studies have been conducted on the association, although the association remains indefinite.² Many of these studies reported a higher prevalence of the HLA-B51 allele in patients with BD, in addition to association with more complex and severe expressions of the clinical manifestations and worse outcomes of ocular or neurological involvement.¹⁰ It was also demonstrated that the HLA-B51 allele predominates in men and is associated with moderately higher prevalence rates of genital ulcers and ocular and cutaneous manifestations, and with abnormalities of coagulation and in the endothelium, increasing the risk of development of aneurysms and thrombotic events.^{9,12}

A retrospective study of data for 2004 to 2016 from the Department of Internal Medicine and Endocrinology at the Fattouma Bourguiba University Hospital, in Tunisia, showed that the allele was present in 15.92% of BD patients.¹³ The same study, which analyzed 213 patients, also reported important data on BD, such as presence of oral ulcers in 98.6% of

Table 1. Studies used in the review.

Study	Objective	Details of the Study	Evidence grade (Oxford)
Alibaz-Oner et al. ¹²	To investigate therapeutic approaches during the initial event and relapses.	Patients with BD were enrolled (n = 936, mean age: 37.6±10.8) at 15 rheumatology centers in Turkey and classified according to the ISG criteria.	2C
Kechida et al. ¹³	To describe the clinical characteristics of BD with cardiac and vascular involvement.	213 medical records were analyzed, from all patients with BD who met the ISGBD criteria seen from January 2004 to May 2016 at the Department of Internal Medicine.	3B
Eksioglu-Demiralp et al. ¹⁴	To clarify the role played by neutrophils in the pathogenesis of BD.	Neutrophil activation was investigated in patients with BD using flow cytometry methods.	3B
Borhani Haghighi et al. ¹⁵	To analyze cytokine profiles in the CSF of patients with neuro Behçet disease and viral meningitis.	IL-6, 8, 10, tumor necrosis- α , and interferon- γ were measured in CSF using the enzyme immunoassay method.	3B
Musabak et al. ¹⁶	To investigate the relationship between serum IL-18 levels and BD disease activity and clinical presentations.	Sixty patients with BD and 20 healthy controls were included in the study. Patients were classified as having active or inactive disease.	3B

BD = Behçet's disease; IL = interleukin; ISG = International Study Group; ISGBD = International Study Group for Behçet Disease; CSF = cerebrospinal fluid. 2C: 'Outcomes' research; 3B: Individual case-control study (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence).

Table 2. Frequency of clinical lesions in Behçet's disease.

	Frequency (%)
Oral lesions	95
Neurological manifestation	10-50
Gastrointestinal manifestation	5-60
Vascular manifestation	5-30
Cardiac manifestation	1-5
Pulmonary manifestation	1-8

the patients and 30% vascular involvement, showing their importance in diagnosis of disease.

However, genetic factors cannot entirely explain the pathogenesis of BD. The hypothesis that the HLA-B51 allele is linked to a range of environmental triggers, such as bacterial and viral infections, for example, which provoke exacerbation of the immune process and inflammatory response, appears to make more sense.¹⁷

However, the fact that the HLA-B51 allele is absent in around 80% of BD patients suggests that other factors must also be analyzed in relation to the genesis of BD.^{10,18}

Inflammatory and immunological process

The inflammatory response and the immunological process are unclear and complex and can trigger abnormalities affecting the coagulation cascade, causing endothelial injury, facilitating formation of thrombi, emboli, and aneurysms.¹⁹ Recently, immunopathogenesis and involvement of immune and adaptive cells and cytokines in genesis of BD have been discussed.¹⁰

Natural killer (NK) cells are the most important elements in innate immunity, since they do not only play a cytotoxic role in infected cells, but also regulate the functions of other immune system cells that secrete cytokines, including TNF- α , interferon (IFN) γ and α , and interleukins (IL) 2, 4, and 10.⁷

Neutrophils also play a fundamental role in the innate immunoresponse and are the first line of defense against infectious diseases. Studies have demonstrated that one of the principal mechanisms in pathogenesis of BD is activation of neutrophils with increased chemotaxis and generation of superoxide radicals. Additionally, one study found evidence that BD patients' neutrophils exhibited a high level of intrinsic activation, which may be associated with presence of the HLA-B51 gene, and are involved in perivascular infiltration of lesions in the vascular form of BD.¹⁴

Adaptive responses in BD involve T cells with Th1 and Th17 response patterns, which play an important role in pathogenesis of the disease.⁷ The Th1 cell-mediated immunoresponse plays a fundamental role in pathogenesis of BD and its prevalence is significantly higher in patients with active BD than in patients with inactive BD.⁷ Table 3 summarizes how these cells act in the pathogenesis of BD and also the cytokines involved.

Infections

Bacterial or viral infections can act as triggers for development of the disease in people who carry the HLA-B51 allele.¹² The microorganisms that have been most associated with BD are the herpes simplex

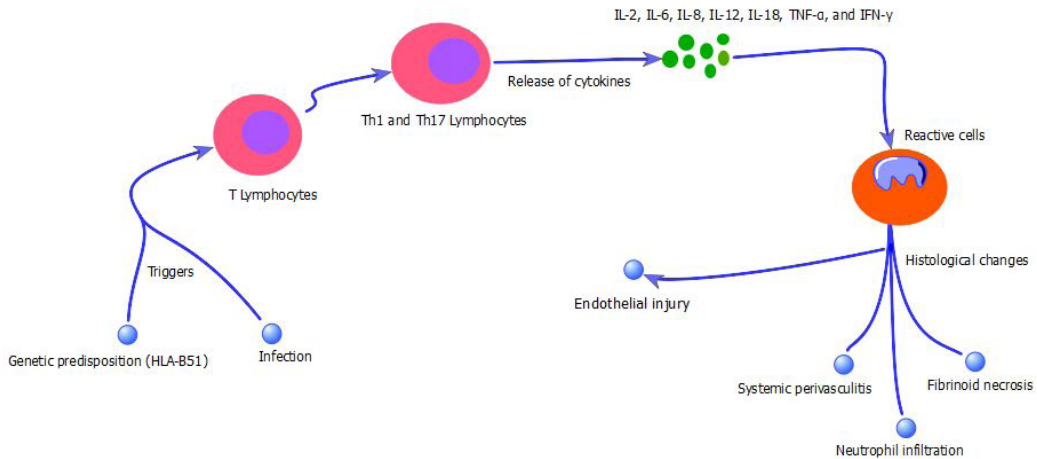


Figure 2. Diagram illustrating the immunopathological mechanism of Behçet's disease. The HLA-B51 allele and infections mediate pathogenesis of Behçet's disease. These triggers inappropriately activate an immune system capable of producing cytokines and, consequently, reactive cells, injuring vessels as a consequence. IL = interleukin; IFN = interferon; TNF = tumor necrosis factor.

Table 3. Principal cells involved in the pathogenesis of Behçet's disease.

NK cells	The frequency of NK cells is reduced in autoimmune diseases and their cytotoxicity is impaired. Some studies have demonstrated low numbers of NK cells in patients with BD, compromising immunity.
Neutrophils	Neutrophils can damage host cells and tissues, making them a trigger factor of inflammation, which, in turn, triggers the immunoresponse.
Th1 cells	The Th1 cells that produce IFN- γ activate macrophages responsible for cell-mediated immunity to intracellular pathogens and associated with many organ-specific autoimmune diseases, including BD.
Th17 Cells	There is a significantly higher frequency of Th17 cells in circulation in patients with active BD than in the same patients when in remission.

BD = Behçet's disease; IFN = interferon; NK = natural killer.

virus and *Streptococcus* ssp, but others have also been described, such as parvovirus B19, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes zoster virus and *Staphylococcus aureus*.^{2,7}

These infections are associated with systemic inflammation in genetically susceptible individuals, which may trigger an inappropriate and exacerbated immunoresponse and provoke endothelial injury. This process is illustrated in Figure 2.

The role of inflammatory cytokines

The immunopathogenesis of BD has been widely studied and several immune system cells and cytokines may be involved, primarily those that are proinflammatory, accelerating impairment of endothelial function.⁷ One study reported that many of these inflammatory cytokines were found at elevated levels in serum from BD patients and, because of this evidence, TNF- α and IFN- α antagonists demonstrated good efficacy and have been adopted as agents for treatment of BD.⁷

As illustrated in Figure 2, there is initially an association between BD and the HLA-B51 allele, which demonstrates an increased risk of BD. Infectious agents can also act as triggers of an abnormal immunoresponse. Both can trigger hyperreactivity of T cells and neutrophils.¹⁴ T lymphocytes respond to viral and bacterial infections, tending to a Th1 and Th17 response pattern, which in turn produces proinflammatory mediators such as IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-21, TNF- α and IFN- γ .⁷ It is worth outlining how some of these are related to BD:

IL-6: excessive IL-6 production is related to autoimmune and chronic inflammatory diseases. Increased IL-6 has been reported in the cerebrospinal fluid of patients with neurological BD involvement.¹⁵

IL-18: plays an important role in immunoresponse of Th1 cells. The functions of IL-18 are to promote production of IFN- γ , activating NK cells, and to induce cytotoxic activity. IL-18 levels were higher in all patient subgroups when compared to healthy controls, demonstrating the correlation between this cytokine and disease activity.¹⁶

IFN- γ : the Th1 cells that produce IFN- γ activate macrophages and are associated with autoimmune diseases, including BD.⁷ In one study that assessed the role of cytokines in BD uveitis, it was found that IFN- γ levels in the aqueous humor of patients with BD were significantly higher than in that of patients with BD, but without uveitis.¹¹

TNF- α : plays a fundamental role in induction and maintenance of inflammation in the autoimmune response, in addition to being involved in several physiological and pathological processes, such as initiation of inflammation, immunoregulation, and cell proliferation.⁸ In inflammatory diseases, TNF- α is primarily produced by macrophages, T cells, B cells, neutrophils, NK cells, and endothelial cells. Serum TNF- α levels are elevated in patients with active BD.⁷

IL-21: is a cytokine from the IL-2 family that promotes expansion of CD8⁺ effector T cells and can activate NK cells.⁷ There is evidence of the critical role of IL-21 in BD inflammatory injuries, promoting Th17 effector cells and suppressing regulator T cells, constituting a promising target for a new BD treatment.²⁰

Vascular involvement in BD

Vasculitis in BD is neutrophil-predominant, affecting all layers of the vessel and *vasa vasorum*, which can present fibrous thickening and nonspecific inflammatory infiltrate in the late phase.⁵ Associated with BD vasculitis, there is also hypercoagulability, with excessive thrombin formation, reduced fibrinolysis, platelet hyperactivity, and formation of platelet/neutrophil complexes.² All of these changes can favor formation of thrombosis. The inflammatory process in the vessel wall can cause destruction of the elastic fibers, leading to transmural necrosis of the walls of major muscular arteries, with consequent formation of aneurysms.⁵

Treatment

Although the traditional treatment options involve glucocorticoids and immunosuppressants, there is little evidence regarding their efficacy in BD.¹ IFN and TNF- α antagonists have demonstrated good efficacy and are the first-line agents used to improve prognosis in BD. Treatment of patients using TNF- α antagonists (Infliximab, Etanercept, and Adalimumab) is based on control of the inflammatory response, which is effective in severe and refractory manifestations of BD.⁷ Treatment with IFN, primarily INF- α , has demonstrated benefits for habitual treatment of the disease, with effective antiviral, antitumoral, and immunomodulatory activities in management of BD.¹ However, there is still a lack of data on the ideal therapeutic approaches and informative laboratory

markers for monitoring disease progression are also lacking.²¹

CONCLUSIONS

The pathogenesis of BD has not yet been fully elucidated. However, studies have demonstrated that certain triggers, such as bacterial and viral infections, and genetic predisposition (presence of the HLA-B51 allele) can initiate and interfere in development of BD, via exacerbated activation of the immune system, resulting in synthesis of countless cytokines capable of producing the reactive cells responsible for injury to vessels and hypercoagulability. However, more detailed studies are needed to better explain the mechanisms involved in the immunopathological process of BD.

REFERENCES

1. Neves FS, Moraes JC, Gonçalves CR. Síndrome de Behçet: à procura de evidências. *Rev Bras Reumatol.* 2006;46(Supl. 1):21-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042006000700005>.
2. Ferrão C, Almeida I, Marinho A, Vasconcelos C, Correia JA. A nossa regra de ouro na doença de Behçet: tratar a manifestação clínica. *Arq Med.* 2015;29(3):75-9.
3. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax.* 2001;56(7):572-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.7.572>. PMID:11413359.
4. Yuan S-M. Pulmonary artery aneurysms in Behçet disease. *J Vasc Bras.* 2014;13(3):217-28. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.041>.
5. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2011;3(1):e2011026. <http://dx.doi.org/10.4084/mjh.2011.026>. PMID:21869912.
6. Neves FS, Caldas CAM, Medeiros DM, Moraes JC, Gonçalves CR. Adaptação transcultural da versão simplificada (s) do Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) e comparação do desempenho das versões brasileiras dos dois instrumentos de avaliação da atividade da Doença de Behçet: BR-BDCAF e BR-BDCAF(s). *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(1):20-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000100003>.
7. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behçet's disease. *Front Immunol.* 2019;10:665. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00665>. PMID:30984205.
8. Zhang M, Xu WD, Wen PF, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor gene and susceptibility to Behçet's disease: an updated meta-analysis. *Mol Vis.* 2013;19:1913-24. PMID:24049437.
9. Maldini C, Lavalley MP, Chémiant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology.* 2012;51(5):887-900. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker428>. PMID:22240504.
10. Deng Y, Zhu W, Zhou X. Immune regulatory genes are major genetic factors to behcet disease: systematic review. *Open Rheumatol J.* 2018;12(1):70-85. <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901812010070>. PMID:30069262.
11. Ahn JK, Yu HG, Chung H, Park YG. Intraocular cytokine environment in active Behçet uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(3):429-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.04.016>. PMID:16935587.

12. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine*. 2015;94(6):e494. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000494>. PMID:25674739.
13. Kechida M, Salah S, Kahloun R, Klii R, Hammami S, Khohtali I. Cardiac and vascular complications of Behçet disease in the Tunisian context: clinical characteristics and predictive factors. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):32. <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-018-0032-x>. PMID:30657088.
14. Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5, Supl 24):S19-24. PMID:11760393.
15. Borhani Haghighi A, Ittehadi H, Nikseresht AR, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behçet's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(6):507-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.02.001>. PMID:19303205.
16. Musabak U, Pay S, Erdem H, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease: is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *rheumatol int*. 2006;26(6):545-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0029-8>. PMID:16205927.
17. Deuter CM, Kotter I, Wallace GR, Murray PI, Stubiger N, Zierhut M. Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(1):111-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.09.002>. PMID:18035584.
18. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-19. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.208>. PMID:29296024.
19. Owlia MB, Mehrpoor G. Behçet's disease: new concepts in cardiovascular involvements and future direction for treatment. *ISRN Pharmacol*. 2012;2012:760484. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/760484>. PMID:22530146.
20. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):655-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.05.029>. PMID:21724243.
21. Ambrose N, Haskard D. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(2):79-89. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2012.156>. PMID:23007742.

Correspondence

Cristiane Tefé-Silva

Av. Luis Eduardo de Toledo Prado, 847, Apartamento 13, Torre 1,
Reserva do Golf - Vila do Golf
CEP 14027-250, Ribeirão Preto (SP), Brasil
Tel.: +55 (16) 99173-1522/+55 (16) 3603-6672
E-mail: cris_tefe@hotmail.com

Author information

RMV, MLNC, MPHG, BMS and GIS - Medical students, Centro
Universitário Barão de Mauá.
KFZ and CTS - Professors, Centro Universitário Barão de Mauá;

Author contributions

Conception and design: RMV, MPHG, CTS

Analysis and interpretation: RMV, GIS

Data collection: RMV, MLNC, MPHG, BMS, GIS

Writing the article: RMV, MLNC

Critical revision of the article: KFZ, CTS

Final approval of the article*: KFZ, CTS


Statistical analysis: N/A.

Overall responsibility: RMV, CTS

*All authors have read and approved of the final version of the article
submitted to *J Vasc Bras*.

Acometimento vascular na doença de Behçet: o processo imunopatológico

Vascular involvement in Behçet's disease: the immunopathological process

Raquelle Machado de Vargas¹, Maria Luiza Nunes da Cruz¹, Maria Paula Hashimoto Giarlarielli¹, Beatriz Mota Sano¹, Geovana Idelfoncio da Silva¹, Karina Furlani Zoccal¹, Cristiane Tefé-Silva¹ 

Resumo

A doença de Behçet constitui uma forma rara de vasculite sistêmica, que acomete de pequenos a grandes vasos. É caracterizada por manifestações mucocutâneas, pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais e neurológicas. Sua apresentação clínica é bastante ampla, variando de casos mais brandos a casos graves, com acometimento multisistêmico, caracteristicamente com exacerbações e remissões. Suas causas ainda são desconhecidas; entretanto, há evidências genéticas, ambientais e imunológicas, como a associação com o alelo HLA-B51. Todas essas, em conjunto, apontam para um processo imunopatológico anormal, com ativação de células da imunidade inata e adaptativa, como as células *natural killer*, neutrófilos e células T, que geram padrões de respostas e citocinas específicos capazes de gerar mediadores que podem lesionar e inflamar o sistema vascular, resultando em oclusões venosas, arteriais e/ou formação de aneurismas.

Palavras-chave: síndrome de Behçet; antígeno HLA-B51; vasculite sistêmica.

Abstract

Behçet's disease is a rare form of systemic vasculitis that affects small to large vessels. It is characterized by mucocutaneous, pulmonary, cardiovascular, gastrointestinal, and neurological manifestations. Its clinical presentation is quite wide, ranging from milder cases to severe cases, with multisystemic involvement, characteristically with exacerbations and remissions. Its etiopathogenesis is still unclear, although there is evidence of genetic, environmental, and immunological factors, such as the association with the HLA-B51 allele. In conjunction, all of these point to an abnormal immunopathological process, with activation of cells of innate and adaptive immunity, such as NK cells, neutrophils, and T cells, which generate specific response patterns and cytokines capable of generating mediators that can damage and inflame blood vessels, resulting in venous and arterial occlusions and/or aneurysm formation.

Keywords: Behçet syndrome; HLA-B51 antigen; systemic vasculitis.

Como citar: Vargas RM, Cruz MLN, Giarlarielli MPH, et al. Acometimento vascular na doença de Behçet: o processo imunopatológico. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200170. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200170>

¹ Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesse: Os autores declararam não haver conflitos de interesse que precisam ser informados.

Submetido em: Setembro 08, 2020. Aceito em: Fevereiro 25, 2021.

O estudo foi realizado no Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil.



■ INTRODUÇÃO

A doença de Behçet (DB) é uma síndrome inflamatória complexa, multissistêmica, crônica e de etiologia desconhecida, descrita inicialmente pelo dermatologista turco Hulusi Behçet em 1937. Do ponto de vista clínico, é uma vasculite que apresenta vários fenótipos, acometendo pequenos a grandes vasos, caracterizada por úlceras orais recorrentes e outras manifestações, que incluem afecções pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinais e neurológicas¹. A DB tem distribuição mundial, mas a maioria dos casos é encontrada na chamada “rota da seda”, a qual se estende da Ásia ao Mediterrâneo¹. A DB é mais prevalente no sexo masculino, principalmente entre a terceira e quarta décadas de vida².

A forma vascular da DB (DB vascular) acomete até um terço dos pacientes, sendo o envolvimento do sistema venoso mais comum que o do arterial, manifestando-se principalmente por trombose venosa profunda de membros inferiores. A DB vascular pode envolver também pequenas e grandes veias e artérias da circulação pulmonar, que são focos comuns de desenvolvimento de aneurismas, além de outras estruturas pulmonares, como parênquima e pleura. A prevalência do envolvimento pulmonar na DB varia de 1 a 8%, podendo se manifestar clinicamente com hemorragia alveolar, derrame pleural, embolia e hipertensão pulmonar, sendo a rotura local de aneurismas uma das principais causas de morte nos pacientes portadores da DB^{3,4}.

A DB com acometimento do sistema nervoso central (neuro Behçet) pode se manifestar como tromboses de seios venosos, aneurismas, paralisia de nervos cranianos, sintomas neuropsiquiátricos e doença parenquimatosa, o que representa cerca de 80% dos casos, secundária a vasculites de pequenos vasos que atinge o tronco, hemisférios cerebrais e medula espinal^{1,2}. O acometimento gastrointestinal na DB (gastro Behçet) é semelhante ao das doenças inflamatórias gastrointestinais, com manifestações como dor abdominal, diarreia e hemorragia digestiva². As lesões cardíacas incluem pericardite, trombose, infarto agudo do miocárdio e fibrose endomiocárdica. Caracteristicamente, a DB acomete também o olho, causando uveíte posterior, trombose vascular e neurite óptica².

O diagnóstico da DB é clínico. Em 1990, um conjunto de critérios de diagnóstico foi sugerido pelo *International Study Group* (ISG)⁵. Esses critérios incluem, além do critério obrigatório de úlceras orais recorrentes (pelo menos três episódios em 12 meses), os seguintes: lesões aftosas genitais recorrentes; lesões oculares como uveíte anterior ou posterior; manifestações cutâneas como eritema

nodoso, pseudofoliculite, lesões papulopustulares ou nódulos acneiformes; e o teste de patergia positivo⁵. Tais critérios foram revisados e, em 2006, deram origem ao *International Criteria Behçet Disease* (ICBD), que incluiu as manifestações vasculares entre os critérios da DB².

O chamado *Behçet's Disease Current Activity Form* (BDCAF) é um formulário com diversas questões apresentadas para entrevista do paciente com DB já diagnosticada, para caracterização da atividade da doença. Posteriormente, um modelo simplificado desse protocolo chamado de *Behçet's Disease Activity Index* (BDAI) foi apresentado pela Sociedade Internacional da DB. Esse formulário tem a finalidade de avaliar a presença de diferentes manifestações da DB nas 4 semanas anteriores à entrevista, que incluem diferentes manifestações clínicas, como: cefaleia, úlceras orais e genitais, eritema nodoso, pústulas, artralgia, artrite, dor abdominal/náuseas/vômitos, sangramento digestivo, sintomas oculares, comprometimento do sistema nervoso central e comprometimento de grandes vasos⁶. Assim, produz-se um índice, que varia de zero a 12, para avaliar a atividade da doença⁶.

A história natural da doença é composta por períodos de exacerbações e remissões, e sua patogênese é ainda incerta, mas há evidências que tendem para um mesmo caminho: um processo imunopatológico anormal é desencadeado, envolvendo diversos gatilhos, como infecção, por exemplo, associados à predisposição genética do alelo HLA-B51². Esses gatilhos ativam o sistema imunológico e iniciam o desenvolvimento da DB e, na sequência, iniciam a produção de inúmeras citocinas capazes de gerar células reativas responsáveis pelas lesões vasculares⁷.

■ MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa definida como revisão bibliográfica de literatura. O estudo foi realizado por meio de artigos on-line, nacionais e internacionais e na língua inglesa, cujo corte temporal foi o período entre 2000 e 2020. Os artigos foram retirados das seguintes bases de dados: SciELO e PubMed. Utilizaram-se os seguintes descritores: “doença de Behçet”, “patogenia da doença de Behçet” e “gene HLA-B51”. Os critérios de inclusão foram textos completos e disponíveis, publicados nacionalmente e internacionalmente no período determinado.

■ RESULTADOS

Inicialmente, foram encontradas 12.687 referências nas bases de dados. Após o corte temporal de publicação, do ano 2000 até 2020, foram excluídos 4.435 artigos. Também foi um critério de exclusão

artigos que não fossem de revisão, revisão sistemática, metanálise ou ensaio clínico, somando 6.902 estudos, e aqueles excluídos pelo título, totalizando 1.406. Foram selecionados, então, 106 artigos e eliminados aqueles em duplicidade. Os resumos dos 106 artigos foram lidos, sendo 19 deles excluídos por duplicidade e somente alguns enquadrados nos critérios de inclusão. Os demais (66) não abordavam o processo imunopatológico da DB ou acometimento vascular. Ao final, apenas 21 trabalhos foram considerados elegíveis por englobar o escopo de estudo do presente artigo, como resume a Figura 1.

As metanálises utilizadas foram a de Zhang et al.⁸ e a de Maldini et al.⁹. A primeira incluiu um total de 16 artigos, envolvendo 1.708 pacientes com DB e 1.910 controles saudáveis, com o objetivo de avaliar a associação entre polimorfismos do gene do fator de necrose tumoral (TNF), uma citocina pró-inflamatória na patogênese de vários distúrbios inflamatórios, incluindo a DB. Já a segunda selecionou 78 artigos que avaliaram de forma abrangente as relações entre as características clínicas da DB e o gene HLA-B51.

A revisão sistemática de Deng et al.¹⁰ abordou os vários fatores genéticos que podem contribuir para a patogênese da DB e os genes envolvidos na ativação e regulação imunológica. O estudo de Ahn et al.¹¹ foi prospectivo, experimental e de caso-controle, que

determinou o perfil de citocinas no humor aquoso e no sangue periférico de pacientes com uveíte portadores da DB.

Outros artigos incluíram estudos retrospectivos (Alibaz-Oner et al.¹² e Kechida et al.¹³) e estudos comparativos (Eksioglu-Demiralp et al.¹⁴, Borhani Haghighi et al.¹⁵ e Musabak et al.¹⁶), conforme detalhado na Tabela 1. Os demais artigos utilizados foram artigos de revisão que se enquadraram nos critérios de inclusão e foram considerados relevantes no tema do presente estudo ao abordarem aspectos introdutórios da doença, diferentes manifestações clínicas e aspectos imunopatológicos.

DISCUSSÃO

A DB é uma vasculite sistêmica caracterizada por aftas orais dolorosas e recorrentes, úlceras genitais, lesões oculares e cutâneas (Tabela 2). O envolvimento vascular é observado em até um terço dos casos, podendo acometer vasos de todos os tamanhos, tanto do sistema arterial quanto do venoso, levando a oclusões e/ou formação de aneurismas¹². Os achados anatomopatológicos mais observados são infiltrados de linfócitos e neutrófilos, que resultam em lesão do endotélio vascular.

Entre os artigos de base desta revisão, houve uma notável heterogeneidade em relação às causas da DB. A etiologia ainda é incerta, porém certamente multifatorial, mas pode ser classificada em três principais e mais relevantes causas: genética, inflamatória e infecciosa. Esses três fatores inter-relacionados estão demonstrados na Figura 2, através do mecanismo imunopatológico da DB.

Fator genético

Desde os primeiros relatos da possível relação do alelo HLA-B51 com a DB, embora essa associação ainda se mantenha indefinida, houve uma série de estudos acerca do fato². Muitos deles relataram prevalência mais alta do alelo HLA-B51 em pacientes portadores de DB, além da associação com expressões mais complexas e graves das manifestações clínicas e desfechos piores do envolvimento ocular ou neurológico¹⁰. Ademais, foi demonstrado que o alelo HLA-B51 predomina em homens e está associado a prevalências moderadamente mais altas de úlceras genitais, manifestações oculares e cutâneas, além de alterações na coagulação e no endotélio, aumentando o risco de desenvolvimento de aneurismas e eventos trombóticos^{9,12}.

Um estudo retrospectivo de 2004 a 2016 do Departamento de Medicina Interna e Endocrinologia do Hospital Universitário Fattouma Bourguiba, na Tunísia, mostrou a presença do alelo em 15,92% dos

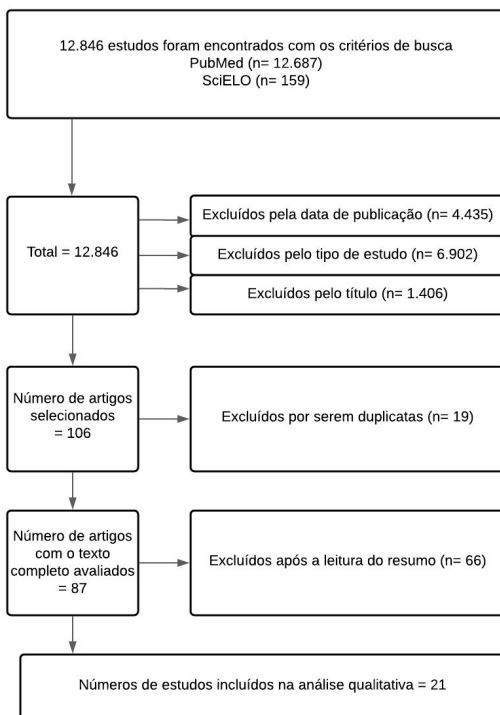


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.

Tabela 1. Estudos utilizados na revisão.

Trabalho	Objetivo	Detalhes do Estudo	Grau de evidência (Oxford)
Alibaz-Oner et al. ¹²	Investigar as abordagens terapêuticas durante o evento inicial e recidivas.	Foram incluídos pacientes com DB (n = 936, idade média: 37,6±10,8), classificados de acordo com os critérios do ISG de 15 centros de reumatologia da Turquia	2C
Kechida et al. ¹³	Descrever as características clínicas da DB com o envolvimento cardíaco e vascular.	Foram analisados 213 prontuários de todos os pacientes com DB acompanhados entre janeiro de 2004 e maio de 2016 no Departamento de Medicina Interna e que preencheram os critérios do ISGBD.	3B
Eksioglu-Demiralp et al. ⁴	Esclarecer o papel dos neutrófilos na patogênese da DB.	A ativação de neutrófilos foi investigada em pacientes com DB por métodos de citometria de fluxo.	3B
Borhani Haghighi et al. ¹⁵	Analisar perfis de citocinas no LCR de pacientes com doença neuro Behçet e meningite viral.	IL-6, 8, 10, fator de necrose tumoral- α e interferon- γ foram medidos no LCR usando o método de ensaio imunoenzimático.	3B
Musabak et al. ¹⁶	Investigar a relação dos níveis séricos de IL-18 com a atividade da doença e as apresentações clínicas da DB.	Sessenta pacientes com DB e 20 controles saudáveis foram incluídos no estudo. Os pacientes foram agrupados como portadores de doença ativa ou inativa.	3B

DB = doença de Behçet; IL = interleucina; ISG = *International Study Group*; ISGBD = *International Study Group for Behçet Disease*; LCR = líquido cefalorraquidiano. 2C: Observação de resultados terapêuticos; 3B: Estudo caso-controle (Níveis de evidência científica segundo a classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*).

Tabela 2. Frequência de lesões clínicas na doença de Behçet.

	Frequência (%)
Lesões orais	95
Manifestação neurológica	10-50
Manifestação gastrointestinal	5-60
Manifestação vascular	5-30
Manifestação cardíaca	1-5
Manifestação pulmonar	1-8

pacientes portadores da DB¹³. Neste mesmo estudo, realizado em 213 pacientes, também foram demonstrados dados importantes da DB como a presença das lesões orais em 98,6% dos pacientes em acompanhamento e 30% de acometimento vascular, sendo, portanto, importantes no diagnóstico da doença.

No entanto, os fatores genéticos não podem explicar totalmente a patogênese desta doença. A hipótese do alelo HLA-B51 associada a diversos gatilhos ambientais, como infecções bacterianas e virais, por exemplo, levando a uma exacerbação do processo imune e da resposta inflamatória parece ser mais sensata¹⁷.

Entretanto, a ausência do gene HLA-B51 em cerca de 80% dos pacientes, sugere que outros fatores também devem ser avaliados na gênese da DB^{10,18}.

Processo inflamatório e imunológico

A resposta inflamatória e o processo imunológico são incertos e complexos e podem levar a alteração da cascata de coagulação e lesão endotelial, favorecendo

a formação de trombos, êmbolos e aneurismas¹⁹. Recentemente, a imunopatogênese e o envolvimento das células imunes e adaptativas e citocinas na gênese da DB vêm sendo debatidas¹⁰.

As células *natural killer* (NK), as principais da imunidade inata, não apenas desempenham um papel citotóxico nas células infectadas, mas também regulam as funções de outras células do sistema imune secretoras de citocinas, dentre elas TNF- α , interferon (IFN) γ e α e interleucinas (IL) 2, 4 e 10⁷.

Os neutrófilos também desempenham um papel fundamental na resposta imune inata e caracterizam-se por serem a primeira linha de defesa contra doenças infecciosas. Estudos demonstraram que um dos principais mecanismos na patogênese da DB é a ativação de neutrófilos com aumento da quimiotaxia e da geração de radicais superóxido. Além disso, um estudo evidenciou que os neutrófilos nos pacientes com a DB exibem alta ativação intrínseca que pode estar associada à presença do gene HLA-B51 e estão envolvidos na infiltração perivascular das lesões da DB vascular¹⁴.

As respostas adaptativas são representadas na doença pelas células T de padrão de resposta Th 1 e 17, que desempenham um papel importante na patogênese da doença⁷. A resposta imune mediada por células Th1 desempenha um papel fundamental na patogênese da DB, e sua prevalência é significativamente maior em pacientes com DB ativa do que naqueles em pacientes com DB inativa⁷. A Tabela 3 sintetiza como

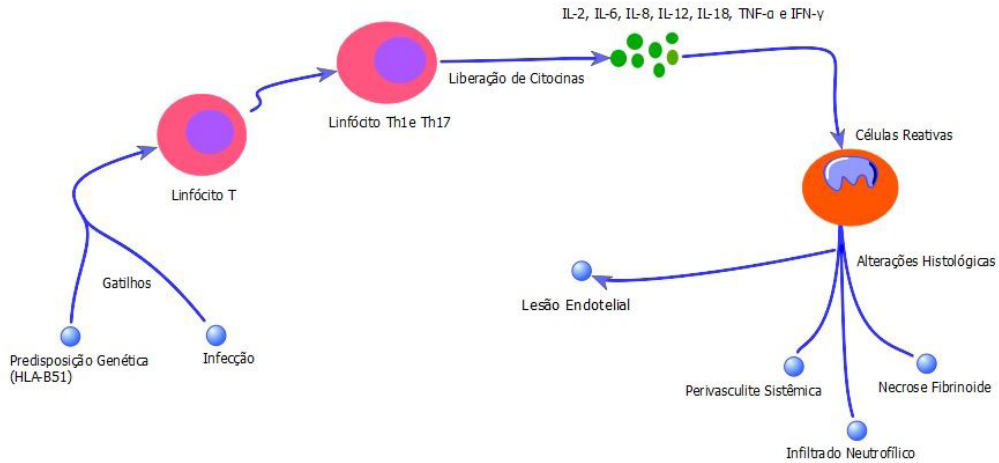


Figura 2. Diagrama do mecanismo imunopatológico da doença de Behçet - o alelo HLA-B51 associado às infecções medeiam a patogenia da doença de Behçet. Tais gatilhos ativam um sistema imunológico inadequadamente capazes de produzir citocinas e, conseqüentemente, células reativas, lesionando, por fim, os vasos. IL = interleucina; IFN = interferon; TNF = fator de necrose tumoral.

Tabela 3. Principais células envolvidas na patogênese da doença de Behçet.

Célula NK	Nas doenças autoimunes, a frequência das células NK diminui e sua citotoxicidade é prejudicada. Alguns estudos demonstraram que o número de células NK em pacientes com DB diminuiriam, comprometendo a imunidade.
Neutrófilos	Neutrófilos podem danificar células e tecidos hospedeiros, sendo, assim, o fator desencadeante da inflamação, que, por sua vez, desencadeia a resposta imune.
Células Th1	As células Th1 que produzem IFN- γ que ativam macrófagos, responsáveis pela imunidade mediada por células a patógenos intracelulares e estão associados a muitas doenças autoimunes específicas de órgãos, incluindo a DB.
Células Th17	A frequência de células Th17 circulantes em pacientes com DB ativa é significativamente maior do que nos mesmos pacientes no estágio de remissão.

DB = doença de Behçet; IFN = interferon; NK = *natural killer*.

essas células atuam na patogênese da doença, além do papel das citocinas envolvidas.

Infecções

Infecções bacterianas ou virais podem servir de gatilhos para o desenvolvimento da doença em indivíduos portadores do alelo HLA-B51¹². Os microrganismos mais associados à DB são o herpes vírus simplex ou *Streptococcus ssp*, porém também há descrições de outros, como parvovírus B19, *Helicobacter pylori*, citomegalovírus, Epstein-Barr vírus, herpes zoster vírus e *Staphylococcus aureus*^{2,7}.

Essas infecções estão associadas à inflamação sistêmica que, em indivíduos geneticamente suscetíveis, pode desencadear uma resposta imune inadequada e exacerbada e provocar lesão endotelial. Esse processo é demonstrado na Figura 2.

O papel das citocinas inflamatórias

A imunopatogênese da DB foi amplamente estudada e várias células do sistema imunológico e citocinas podem estar envolvidas, sobretudo as

pró-inflamatórias, que aceleram o prejuízo da função endotelial⁷. Um estudo evidenciou que muitas dessas citocinas inflamatórias foram encontradas, de forma aumentada, em soro de pacientes com DB, e, por causa dessas evidências, os antagonistas de TNF- α e IFN- α demonstraram boa eficácia e são os agentes usados no tratamento da DB⁷.

Na Figura 2, primeiramente, observa-se uma associação da doença com o alelo HLA-B51, que demonstra risco maior para a DB. Os agentes infecciosos também podem servir de gatilho para uma resposta imunológica anormal. Ambos podem desencadear a hiper-reatividade das células T e neutrófilos¹⁴. Os linfócitos T respondem a infecções virais e bacterianas, tendendo, assim, para um padrão de resposta Th1 e Th17, que produzem mediadores pró-inflamatórios, como IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-21, TNF- α e IFN- γ ⁷. Vale ressaltar como algumas delas se relacionam com a DB:

IL-6: a produção excessiva de IL-6 está relacionada a doenças inflamatórias autoimunes e crônicas. Foi relatado aumento de IL-6 no líquido cefalorraquidiano em pacientes com envolvimento neurológico na DB¹⁵.

IL-18: desempenha um papel importante na resposta imune das células Th1. As funções da IL-18 são promover a produção de IFN- γ ativando células NK e induzir a atividade citotóxica. Os níveis de IL-18 foram mais altos em todos os subgrupos de pacientes quando comparados aos controles saudáveis, demonstrando a correlação dessa citocina com a atividade da doença¹⁶.

IFN- γ : as células Th1 que produzem IFN- γ ativam macrófagos e estão associadas a doenças autoimunes, incluindo a DB⁷. Em um estudo que avaliou o papel das citocinas na uveíte da DB, foi relatado que o nível de IFN- γ no humor aquoso dos pacientes com DB foi significativamente maior do que nos pacientes com DB, porém sem uveíte¹¹.

TNF- α : desempenha um papel fundamental na indução e manutenção da inflamação na resposta autoimune, além de estar envolvido em vários processos fisiológicos e patológicos, como o início da inflamação, imunorregulação e proliferação celular⁸. Nas doenças inflamatórias, o TNF- α é produzido principalmente por macrófagos, células T, células B, neutrófilos, células NK e células endoteliais. Os níveis séricos de TNF- α estão aumentados em pacientes com DB ativa⁷.

IL-21: é uma citocina da família das IL-2, que promove expansão de células T CD8⁺ efectoras e pode ativar células NK⁷. Há evidências do papel crítico da IL-21 na condução de lesões inflamatórias na DB, promovendo Th17 efectoras e suprimindo as células T reguladoras, representando um alvo promissor para uma nova terapia na DB²⁰.

Acometimento vascular na DB

A vasculite na DB é predominantemente neutrofílica, acometendo todas as camadas do vaso e *vasa vasorum*, podendo apresentar espessamento fibroso e infiltrado inflamatório inespecífico em sua fase tardia⁵. Associado à vasculite, há também presença de hipercoagulabilidade, com formação excessiva de trombina, diminuição de fibrinólise, hiperatividade plaquetária e formação dos complexos plaqueta/neutrófilos². Todas essas alterações podem favorecer a formação de trombose. O processo inflamatório na parede do vaso pode causar destruição das fibras elásticas, levando à necrose transmural de parede das grandes artérias musculares, com consequente formação de aneurismas⁵.

Tratamento

Apesar das opções de terapias tradicionais com uso de glicocorticoides e imunossupressores, há poucas evidências quanto à eficiência desses tratamentos na DB¹. Os antagonistas do TNF- α e IFN têm demonstrado

boa eficácia e são os agentes de primeira linha usados para melhorar o prognóstico da DB. O tratamento dos pacientes com antagonistas do TNF- α (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe) se baseia no controle da resposta inflamatória, eficiente em manifestações graves e refratárias da DB⁷. A terapia com IFN, sobretudo o IFN- α , tem demonstrado benefícios no tratamento habitual da doença, com atividades antiviral, antitumoral e imunomoduladora eficazes no manejo da DB¹. Porém, ainda há escassez de dados sobre essas abordagens terapêuticas ideais e falta de marcadores laboratoriais informativos para monitorar a progressão da doença²¹.

CONCLUSÃO

A patogênese da DB ainda não é bem esclarecida. Entretanto, estudos têm demonstrado que alguns gatilhos, como infecções bacterianas e virais, e predisposição genética (presença do alelo HLA-B51) podem iniciar e interferir no desenvolvimento da DB, pela ativação exacerbada do sistema imunológico, resultando na produção de inúmeras citocinas capazes de gerar células reativas responsáveis pelas lesões nos vasos e hipercoagulabilidade. Contudo, estudos mais detalhados são necessários para elucidar melhor os mecanismos envolvidos no processo imunopatológico da DB.

REFERÊNCIAS

1. Neves FS, Moraes JC, Gonçalves CR. Síndrome de Behçet: à procura de evidências. Rev Bras Reumatol. 2006;46(Supl. 1):21-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042006000700005>.
2. Ferrão C, Almeida I, Marinho A, Vasconcelos C, Correia JA. A nossa regra de ouro na doença de Behçet: tratar a manifestação clínica. Arq Med. 2015;29(3):75-9.
3. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. Thorax. 2001;56(7):572-8. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.56.7.572>. PMID:11413359.
4. Yuan S-M. Pulmonary artery aneurysms in Behçet disease. J Vasc Bras. 2014;13(3):217-28. <http://dx.doi.org/10.1590/jvb.2014.041>.
5. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and thrombosis. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2011;3(1):e2011026. <http://dx.doi.org/10.4084/mjhid.2011.026>. PMID:21869912.
6. Neves FS, Caldas CAM, Medeiros DM, Moraes JC, Gonçalves CR. Adaptação transcultural da versão simplificada (s) do Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF) e comparação do desempenho das versões brasileiras dos dois instrumentos de avaliação da atividade da Doença de Behçet: BR-BDCAF e BR-BDCAF(s). Rev Bras Reumatol. 2009;49(1):20-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042009000100003>.
7. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behçet's disease. Front Immunol. 2019;10:665. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00665>. PMID:30984205.
8. Zhang M, Xu WD, Wen PF, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor gene and susceptibility to Behçet's disease: an updated meta-analysis. Mol Vis. 2013;19:1913-24. PMID:24049437.

9. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):887-900. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ker428>. PMID:22240504.
10. Deng Y, Zhu W, Zhou X. Immune regulatory genes are major genetic factors to behcet disease: systematic review. *Open Rheumatol J*. 2018;12(1):70-85. <http://dx.doi.org/10.2174/1874312901812010070>. PMID:30069262.
11. Ahn JK, Yu HG, Chung H, Park YG. Intraocular Cytokine Environment in Active Behçet Uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(3):429-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2006.04.016>. PMID:16935587.
12. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine*. 2015;94(6):e494. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000494>. PMID:25674739.
13. Kechida M, Salah S, Kahloun R, Klii R, Hammami S, Khochtali I. Cardiac and vascular complications of Behçet disease in the Tunisian context: clinical characteristics and predictive factors. *Adv Rheumatol*. 2018;58(1):32. <http://dx.doi.org/10.1186/s42358-018-0032-x>. PMID:30657088.
14. Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T. Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5, Supl 24):S19-24. PMID:11760393.
15. Borhani Haghighi A, Ittehadhi H, Nikseresht AR, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behçet's disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(6):507-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.02.001>. PMID:19303205.
16. Musabak U, Pay S, Erdem H, et al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease: is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *rheumatol int*. 2006;26(6):545-50. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-005-0029-8>. PMID:16205927.
17. Deuter CM, Kotter I, Wallace GR, Murray PI, Stubiger N, Zierhut M. Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(1):111-36. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.09.002>. PMID:18035584.
18. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-19. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.208>. PMID:29296024.
19. Owlia MB, Mehrpoor G. Behçet's disease: new concepts in cardiovascular involvements and future direction for treatment. *ISRN Pharmacol*. 2012;2012:760484. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/760484>. PMID:22530146.
20. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M, et al. Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):655-64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.05.029>. PMID:21724243.
21. Ambrose N, Haskard D. Differential diagnosis and management of Behçet syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(2):79-89. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2012.156>. PMID:23007742.

Correspondência

Cristiane Tefé-Silva
 Av. Luis Eduardo de Toledo Prado, 847, Apartamento 13, Torre 1,
 Reserva do Golf - Vila do Golf
 CEP 14027-250, Ribeirão Preto (SP), Brasil
 Tel.: (16) 99173-1522/(16) 3603-6672
 E-mail: cris_tefe@hotmail.com

Informações sobre os autores

RMV, MLNC, MPHG, BMS e GIS - Graduandas de Medicina, Centro
 Universitário Barão de Mauá.
 KFZ e CTS - Docentes, Centro Universitário Barão de Mauá;

Contribuições dos autores

Concepção e desenho do estudo: RMV, MPHG, CTS
 Análise e interpretação dos dados: RMV, GIS
 Coleta de dados: RMV, MLNC, MPHG, BMS, GIS
 Redação do artigo: RMV, MLNC
 Revisão crítica do texto: KFZ, CTS
 Aprovação final do artigo: KFZ, CTS
 Análise estatística: N/A.

Responsabilidade geral pelo estudo: RMV, CTS

*Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao J Vasc Bras.