

DOENÇA DE BEHÇET – INFLIXIMAB NO TRATAMENTO DAS MANIFESTAÇÕES MUCOCUTÂNEAS

Sara Lestre,* Felicidade Trindade,* Andrea Martins,* Juliana Baptista,** Ana Barata Feio,** Maria João Paiva Lopes***

Resumo

A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória multisistémica, crónica e recidivante, cujo diagnóstico é essencialmente clínico. Em estudos recentes, os antagonistas do factor de necrose tumoral α têm mostrado bons resultados no tratamento das manifestações mucocutâneas da DB.

Os autores descrevem três casos de DB com envolvimento mucocutâneo grave tratados com infliximab.

Caso Clínico 1: Doente do sexo feminino de 16 anos de idade, com aftose bipolar grave com 8 anos de evolução. Verificou-se uma rápida resposta clínica à terapêutica biológica, com remissão parcial e total das úlceras à 2ª e 6ª semana de tratamento, respectivamente

Caso Clínico 2: Doente do sexo feminino de 56 anos de idade com paniculite nodular crónica dos membros inferiores, artralguas e ulcerações orogenitais recorrentes. Após 6 semanas de terapêutica com infliximab, verificou-se uma remissão clínica completa.

Caso Clínico 3: Doente do sexo feminino de 50 anos de idade, com ulcerações orofaríngeas recorrentes com 15 anos de evolução. Observou-se uma boa resposta clínica à terapêutica biológica, que foi interrompida à 22ª semana por abscessos dentários recorrentes.

Na nossa experiência, o infliximab é uma alternativa terapêutica eficaz a considerar na presença de manifestações mucocutâneas resistentes aos tratamentos convencionais.

Palavras-chave: Doença de Behçet; Manifestações mucocutâneas; Tratamento; Antagonistas do Factor de Necrose Tumoral Alfa; Infliximab

*Internato Complementar de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

**Assistente Hospitalar, Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

***Assistente Hospitalar Graduada, Serviço de Dermatologia, Hospital de Santo António dos Capuchos, Lisboa

Abstract

Behçet's disease (BD) is chronic, relapsing and multisystem inflammatory disorder, whose diagnosis is essentially clinical. In recent studies, the antagonists of tumor necrosis factor alpha have shown good results in the treatment of mucocutaneous manifestations of BD.

The authors describe three cases of BD with serious mucocutaneous involvement treated with infliximab.

Clinical case 1: A 16-year-old female patient with an 8-year history of severe bipolar aphthosis. A rapid clinical response to biological therapy was verified, with partial and total remission of ulcers at 2nd and 6th week of treatment, respectively.

Clinical Case 2: A 56-year-old female patient with chronic nodular panniculitis of lower limbs, arthralgias and orogenital ulceration. After 6 weeks of treatment with infliximab, a complete clinical remission was observed.

Clinical case 3: A 50-year-old female with a 15-year history of relapsing oropharyngeal ulceration. A good clinical response to biologic therapy was observed. At 22nd week it was interrupted because frequent dental abscesses.

In our experience, infliximab is an effective therapeutic alternative that should be considered in the presence of mucocutaneous manifestations resistant to conventional therapies.

Keywords: Behçet's Disease; Treatment; Mucocutaneous Manifestations; Antagonists of Tumoral Necrosis Factor-alpha; Infliximab

Introdução

A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória multisistémica, crónica e/ou recidivante, descrita pela primeira vez pelo oftalmologista grego Benedict Adamantiades (1931) e posteriormente pelo dermatologista turco Hulusi Behçet (1937), ao

qual se deve o nome pelo qual veio a ser conhecida.¹

O seu diagnóstico é essencialmente clínico. É baseado nos critérios propostos pelo *Internacional Study for Behçet Disease*² (Tabela I), em que a ulceração oral recorrente é o único critério diagnóstico obrigatório que se associa à presença de pelo menos 2 dos seguintes 4: ulceração genital recorrente, lesões oculares, lesões cutâneas e positividade do teste de patergia. No entanto, salienta-se que este sistema de classificação tende a focar as manifestações dermatológicas e oculares, omitindo outras manifestações clínicas menos frequentes, como o envolvimento articular, gastrointestinal, neurológico, vascular e cardíaco (Tabela II).

A doença de Behçet tem uma distribuição geográfica que sugere um ancestral comum, conhecida pela antiga «Rota da Seda», área que se estende desde a bacia mediterrânica até ao Japão. Esta distribuição reflecte-se na sua taxa de prevalência, que é mais elevada na Turquia (80-370 casos/100.000), seguida pela Arábia Saudita, Irão, China, Japão e Iraque.³ Em Portugal, tem uma prevalência estimada de 2,4 casos por 100.000 habitantes.⁴

Tipicamente atinge o adulto jovem, entre a 2ª e 4ª década.³ No entanto, pode iniciar-se em qualquer idade, desde a idade infantil até à 3ª idade. O

predomínio de sexo depende da região geográfica analisada, sendo mais frequente no sexo masculino no Médio Oriente e o inverso na Europa Ocidental e Estados Unidos.⁵ O atingimento do sexo masculino, a idade precoce de início e positividade do HLA-B51 têm sido associados a uma maior gravidade da doença.⁶

A abordagem terapêutica da doença de Behçet é determinada pelo tipo de manifestações clínicas e pela presença de envolvimento de outros órgãos ou sistemas. Na maioria dos casos, as manifestações dermatológicas podem ser controladas com terapêutica tópica (corticóides, sucralfato, analgésicos) e colchicina. Em casos refractários, podem ser utilizados corticóides sistémicos, talidomida, pentoxifilina, dapsona e interferão-alfa (IFN- α).⁷ Nos casos de maior gravidade clínica, em particular na presença de atingimento ocular grave (uveíte posterior e vasculite retiniana), neurológico e vascular, é necessária a utilização de corticóides sistémicos e/ou terapêutica imunossupressora (azatioprina, metotrexato, ciclosporina, clorambucil, ciclofosfamida).^{8,9}

Nos últimos anos, tem-se verificado uma utilização crescente de antagonistas do factor de necrose tumoral alfa (Anti-TNF- α) no tratamento de manifestações sistémicas da DB.^{10,11} Os excelentes resultados de eficácia obtidos têm vindo a revolucionar a abordagem terapêutica da doença de Behçet, enfatizando o papel do TNF- α na sua imunopatogénese.¹²

Os autores descrevem a sua experiência na utilização de infliximab no tratamento doença de Behçet, em particular no tratamento das manifestações mucocutâneas graves.

Caso Clínico 1

Doente do sexo feminino de 16 anos de idade, com úlceras orais recorrentes com 8 anos de evolução e aftose bipolar desde os 12 anos de idade. O diagnóstico de DB foi apoiado pela positividade do teste de patergia. O HLA-B51 era também positivo. No restante exame físico e oftalmológico não havia quaisquer alterações. Tratava-se de uma doente já submetida a inúmeras terapêuticas tópicas (analgésicos, corticóides, sucralfato, pimecrolimus) e sistémicas (colchicina, corticóides, pentoxifilina). Apesar da terapêutica contínua com colchicina na dose de 2 mg/dia desde há um ano, verificou-se um agravamento clínico caracterizado por úlcera genital persistente complicada por celulite homolateral e por crises aftosas orais mais frequentes (Fi-

Tabela I. Critérios para o diagnóstico de doença de Behçet²

Ulcerações orais	Aftas <i>minor, major</i> ou herpetiformes observadas pelo recorrentes médico ou pelo doente, pelo menos 3 vezes durante um período de 12 meses
Ulcerações genitais recorrentes	Ulcerações genitais ou cicatrizes observadas pelo médico ou pelo doente
Lesões oculares	Uveíte posterior, uveíte anterior, células no vítreo ou vasculite retiniana
Lesões cutâneas	Lesões eritema nodoso-like observadas pelo médico ou pelo doente; Pseudofoliculite; Pápulo-pústulas ou lesões acneiformes observadas pelo médico num doente pós-adolescente não medicado com corticóides
Teste de patergia positivo	Teste interpretado pelo médico às 24-48h

Para o diagnóstico, é obrigatória a presença de ulcerações orais recorrentes associada a 2 dos restantes 4 critérios.

Tabela II. Manifestações sistémicas da doença de Behçet

Órgãos e Sistemas	Manifestações Clínicas
Articular	<ul style="list-style-type: none"> • Monoartrite/oligoartrite não erosiva • Predilecção por grandes articulações dos membros inferiores e articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas
NEUROLÓGICO	<ul style="list-style-type: none"> • Envolvimento focal/multifocal do parênquima cerebral • Envolvimento do sistema nervoso periférico • Meningite asséptica e meningoencefalite • Trombose venosa • Surdez bilateral neurosensorial, lesão unilateral periférica vestibular • Alterações da personalidade, demência
GASTROINTESTINAL	<ul style="list-style-type: none"> • Ulceração intestinal (dor abdominal, diarreia, melenas, perfuração intestinal)
VASCULAR	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboflebite dos membros inferiores • Trombose da veia cava superior/inferior, femoral e subclávia • Aneurismas ou oclusão arterial
CARDÍACO	<ul style="list-style-type: none"> • Atingimento de artérias coronárias • Endocardite, miocardite, pericardite • Doença valvular • Fibrose endomiocárdica, trombos intracardíacos • Arritmias
RESPIRATÓRIO	<ul style="list-style-type: none"> • Aneurismas da artéria pulmonar • Ulcerações traqueobrônquicas • Doença pleural • Doença parenquimatosa (pneumonite, hemorragia, enfarte)
RENAL	<ul style="list-style-type: none"> • Proteinúria/Hematúria microscópica • Glomerulonefrite

guras 1A e 1B). Optou-se pelo início de tratamento com infliximab em monoterapia, na dose de 5mg/kg administrado na semana 0, 2 e 6 (fase de indução) e posteriormente de 8 em 8 semanas (fase de manutenção). Verificou-se uma rápida resposta clínica à terapêutica biológica instituída, com resolução parcial e total das úlceras à 2^a e 6^a semana de tratamento, respectivamente (Figuras 2A e 2B). À 14^a semana de tratamento, registou-se o reaparecimento de duas úlceras orais localizadas no bordo direito da língua, altura a partir da qual se aumentou a frequência das infusões para 6 em 6 semanas. Na observação, verificou-se que existia um fenómeno de patergia subjacente a esta aftose oral localizada condicionada por um mau alinhamento dentário. A doente foi referenciada à Estomatologia, onde foi iniciada a correcção orto-

dôntica. Actualmente, encontra-se clinicamente estabilizada na 62^a semana de terapêutica com infliximab (8/8 semanas).

Caso Clínico 2

Doente do sexo feminino de 56 anos de idade com ulcerações orogenitais recorrentes, artralguas e lesões nodulares dolorosas dos membros inferiores com 16 anos de evolução (Figura 3). O exame histopatológico das lesões cutâneas mostrou achados compatíveis com vasculite nodular contextualizada na DB. A morbidade das lesões de paniculite era de tal forma significativa, que motivou uma aposentação precoce por invalidez aos 50 anos de idade. A avaliação diagnóstica excluiu atingimento ocular, sendo o teste de patergia e o HLAB-51 negativos. Foi medicada com pentoxifilina, anti-in-

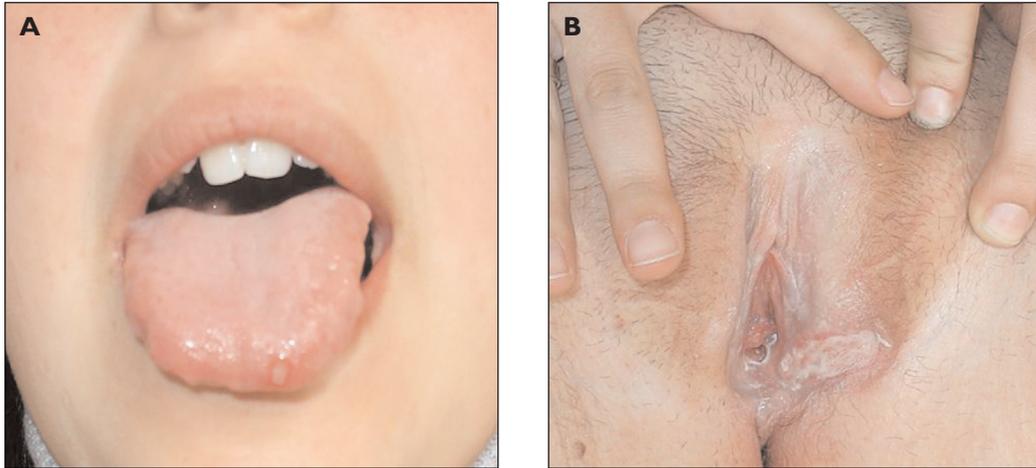


Figura 1. Caso clínico I: Ulceração oral (**Figura 1A**) e genital (**Figura 1B**) antes do início de tratamento com infliximab.

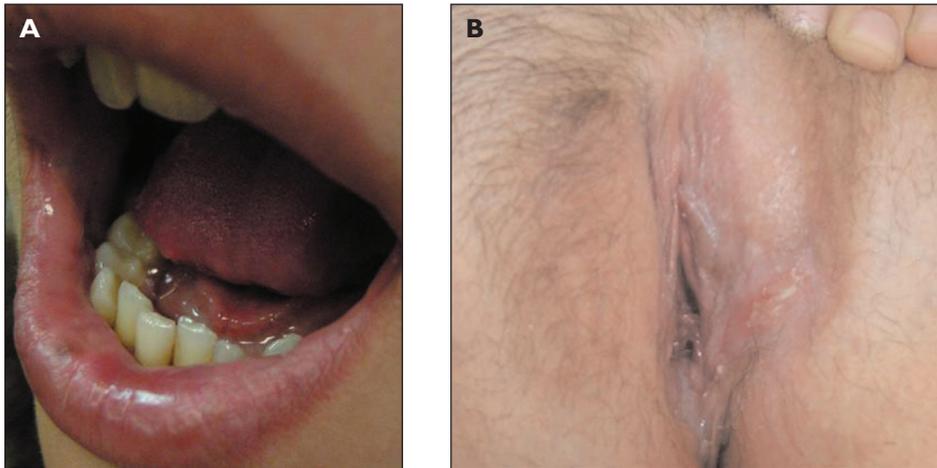


Figura 2. Caso clínico I: Melhoria da ulceração oral (**Figura 2A**) e genital (**Figura 2B**) à 2ª semana de tratamento com infliximab.

flamatórios não esteróides, dapsona, colchicina, corticóides sistémicos, IFN- α e talidomida. Dos fármacos atrás referidos, apenas a talidomida permitiu uma regressão clínica duradoura das lesões cutâneas dos membros inferiores. No entanto, após um ano de terapêutica com talidomida, o desenvolvimento de uma neuropatia periférica obrigou à sua interrupção, com conseqüente reagravamento clínico. Foi iniciada terapêutica com infliximab na dose de 5 mg/kg administrado na semana 0, 2 e 6 e posteriormente de 8 em 8 semanas. Observou-se uma rápida resposta clínica, com regressão total das lesões à 6ª semana de tratamento. Após 2 anos, a doente mantém-se clinicamente estável com aparecimento de lesões nodulares

discretas nos dois a cinco dias que antecedem a infusão de infliximab.

Caso Clínico 3

Doente do sexo feminino de 50 anos de idade, com diagnóstico de DB desde os 40 anos de idade. O diagnóstico clínico foi apoiado pela presença de aftose orogenital e pela positividade do teste de patergia. O HLA-B51 era também positivo. Ainda que nos últimos 5 anos se tivesse registado uma melhoria progressiva da aftose genital, existia um atingimento preferencial da mucosa labial e da orofaringe, com conseqüente odinofagia intensa (Figura 4A). A aftose orofaríngea era refractária à terapêutica tópica, colchicina, pentoxifilina, corti-



Figura 3. Nódulos eritematosos e dolorosos dos membros inferiores (lesões eritema nodoso-like) que coexistem com hiperpigmentação residual pós-inflamatória

cóides sistémicos e dapsona. Não existia envolvimento de outros órgãos ou sistemas. O início de terapêutica com infliximab (5mg/kg à semana 0, 2, 6, 14 e 22) foi acompanhado por uma melhoria clínica significativa, evidente à 2ª semana de tratamento, com regressão completa das úlceras orofaríngeas (Figura 4B). O aparecimento de abscessos dentários recorrentes a partir da 14ª semana de tratamento conduziu à interrupção definitiva da terapêutica biológica após a 5ª infusão. Deste então, verificou-se um ligeiro agravamento clínico caracterizado por aftose oral (1 a 2 úlceras orais, poupando a orofaringe) com periodicidade mensal, controlados com colchicina 1mg/dia, pentoxifilina 400mg 12/12h e tratamento tópico (sucralfato e corticóides).

Nos 3 casos clínicos acima descritos, foram preenchidos os critérios necessários para o diagnóstico de DB. Em todos os casos, foi excluída a pre-

sença de contra-indicações para a realização de um Anti-TNF- α , sendo o seu início precedido pela autorização da Comissão de Ética e assinatura do Consentimento Informado. Foram realizadas consultas de *follow-up* às 2, 6, 10 e 14 semanas e, posteriormente, de 8 em 8 semanas, com observação do doente e avaliação analítica em todas as consultas. À excepção da intercorrência infecciosa referida no caso clínico 3, não se registaram efeitos adversos em nenhum dos doentes acima descritos.

Discussão

As lesões mucocutâneas são as manifestações clínicas mais frequentemente observadas na doença de Behçet,¹³ sendo a ulceração orogenital a forma de apresentação clínica em 47% a 86% dos casos.³ As úlceras aftosas orais são habitualmente dolorosas, múltiplas, arredondadas, de bordo bem delimitado eritematoso e de fundo amarelado, cicatrizando espontaneamente em cerca de 10 dias. O seu diagnóstico diferencial é clínico, sendo importante considerar a aftose oral recidivante idiopática e as úlceras recorrentes da mucosa oral secundárias a doenças sistémicas (doença de Crohn, défices vitamínicos, doença hematológica, infecções virais, doenças auto-imunes) ou a fármacos (metotrexato, penicilamina, ácido salicílico, azatioprina e anti-inflamatórios não esteróides). As úlceras genitais têm em geral maiores dimensões do que as úlceras orais e tendem a deixar cicatriz, achado clínico que é útil no diagnóstico retrospectivo. A ul-

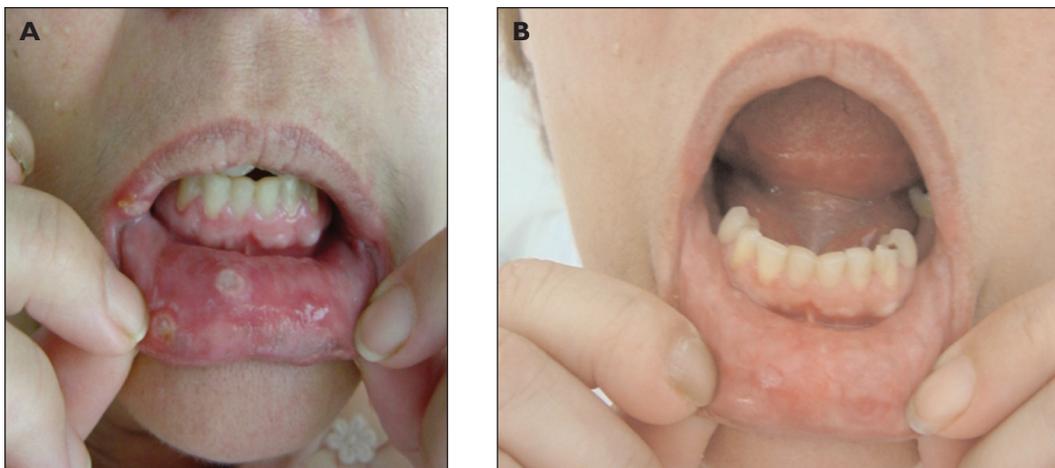


Figura 4. Caso clínico 3: **Figura 4A:** Ulceração oral exuberante antes do início da terapêutica biológica. **Figura 4B:** Remissão completa da aftose oral à 2ª semana de tratamento com infliximab.

ceração orogenital pode ter um impacto marcado na qualidade de vida dos indivíduos afectados,¹⁴ em particular em doentes jovens e na presença de atingimento da orofaringe, tal como se verificou no 1º e 3º casos clínicos, respectivamente. As lesões de eritema nodoso-*like* traduzem-se clinicamente por nódulos eritematosos dolorosos, localizados geralmente na superfície anterior das pernas. Apesar da semelhança clínica com o eritema nodoso, à qual de deve a sua denominação, a paniculite associada à DB tem características histológicas distintas, correspondendo a uma vasculite.^{13,15} Tal como se relata no caso clínico 2, estas lesões podem condicionar uma morbidade significativa nos indivíduos afectados.

Do ponto de vista etiológico, a DB parece tratar-se de uma doença multifactorial, em que participam factores genéticos, ambientais, infecciosos e imunológicos.¹² Destaca-se a susceptibilidade genética associada à presença do alelo HLA-B51, sobretudo na bacia Mediterrânica, Japão e Médio Oriente.³ Embora raros, estão também descritos casos familiares de DB.⁵ Em Portugal, a positividade do HLA-B51 é de 64%,⁴ dados concordantes com os presentes casos clínicos, em que este marcador é positivo em dois dos três doentes descritos.

Os avanços recentes no conhecimento da imunopatogénese da DB levaram ao reconhecimento da importância do aumento de produção de citocinas Th1 e em particular do TNF- α .¹⁶ Estes dados têm vindo a ser apoiados pela eficácia dos Anti-TNF- α no tratamento das manifestações oculares e sistémicas da DB.^{11,17} Entre os três Anti-TNF- α disponíveis, o infliximab é o fármaco mais frequentemente utilizado. O etanercept mostrou-se eficaz no tratamento das manifestações mucocutâneas, no entanto, os dados são escassos no que concerne ao controlo da doença ocular. A experiência clínica com o adalimumab é ainda limitada.¹¹

O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG1 quimérico com actividade específica contra o TNF- α . A sua utilização no tratamento das manifestações dermatológicas, em particular na ulceração orogenital refractária aos tratamentos tópicos e sistémicos convencionais, tem também demonstrado resultados promissores.¹⁸⁻²¹ Ainda que não existam estudos comparativos, o etanercept parece ser menos eficaz no tratamento da ulceração genital do que o infliximab.^{22,23}

A experiência clínica com o infliximab no tratamento da aftose orogenital é ainda limitada, restringindo-se apenas a alguns relatos de ca-

sos.^{18-21,24,25} Todos os indivíduos tinham ulceração orogenital grave e resistente aos tratamentos convencionais. Não existe um protocolo definido, pelo que estão descritas doses iniciais variáveis (3 mg/Kg e 5 mg/Kg) e números de infusões que variam entre as 3 a 9 infusões. Em todos os casos, o infliximab destacou-se pela sua rapidez de acção, conduzindo à remissão clínica completa após 7 dias a 6 semanas do início do tratamento. Estes resultados são concordantes com a nossa experiência clínica, em que se verificou uma regressão das lesões muco-cutâneas a partir da 2ª semana de terapêutica com infliximab. Os períodos de remissão clínica após a suspensão do tratamento têm-se revelado muito variáveis (semanas a meses).^{19,20,24} Por outro lado, nos casos em que foi efectuada uma administração regular (com intervalos que variam entre as 6 e 8 semanas), verificou-se a manutenção da remissão durante o período de tratamento.^{18,21,23,25} Desta forma, os dados disponíveis na literatura e a ausência de estudos randomizados e controlados, não permitem definir qual o protocolo de tratamento mais adequado (terapêutica de manutenção *versus* intermitente) na abordagem da ulceração orogenital. Já na área da oftalmologia, onde existe maior número de estudos clínicos, a administração regular de infliximab tem-se mostrado eficaz no controlo a longo prazo da DB ocular.¹⁷ Também a nossa experiência, ainda que limitada, evidencia os efeitos benéficos da terapêutica de manutenção (como se ilustrou nos 1º e 2º casos), contrastando com as recidivas observadas no 3º caso, em que o tratamento foi suspenso às 22 semanas.

Os doentes elegíveis para tratamento com Anti-TNF- α foram habitualmente submetidos a terapêuticas anti-inflamatórias e imunossupressoras prévias, cuja utilização prolongada se associa a efeitos adversos bem conhecidos. Nestes doentes, o tratamento com infliximab permite a redução da dose de corticóides sistémicos e de imunossupressores. No entanto, ainda que o infliximab seja uma terapêutica globalmente bem tolerada, existe um risco não negligenciável de potenciais efeitos adversos graves (reações infusionais, infecções, neoplasias e doenças desmielinizantes), salientando-se a necessidade de uma avaliação clínica regular e rigorosa de forma a assegurar a sua detecção precoce.¹¹

Sendo uma terapêutica *off-label* e muito dispendiosa, a utilização do infliximab na DB deverá restringir-se a casos de maior gravidade, em que o

controlo da inflamação e a prevenção de danos irreversíveis de órgãos vitais são prioritários. As manifestações dermatológicas da DB, quando graves e resistentes às terapêuticas convencionais, têm um importante impacto na qualidade de vida dos doentes afectados e podem também ser classificadas como formas graves de doença.^{7,11}

Em casos criteriosamente seleccionados, os autores consideram que o infliximab é uma alternativa terapêutica eficaz a considerar na presença de manifestações mucocutâneas graves, permitindo um rápido controlo da doença. No entanto, a utilização do infliximab na abordagem terapêutica da DB só poderá ser claramente definida com a realização de estudos clínicos que estabeleçam qual o protocolo de tratamento mais adequado e que avaliem a sua eficácia a curto e a longo prazo, comparando-o com as terapêuticas convencionais.

Correspondência para

Sara Lestre
Serviço de Dermatologia,
Hospital de Santo António dos Capuchos
Alameda Santo António dos Capuchos
1150-314 Lisboa
Telefone: + 351 919 861 742
Fax: +351 213 136 380
E-mail: saralestre@netcabo.pt

Referências

1. Zouboulis CC, Kaklamani P. Early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2003; 63: 691-692
2. International Study Group criteria for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-1080
3. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150:488-498
4. Crespo, Jorge, Grupo Nacional para o Estudo da Doença de Behçet. Doença de Behçet - Casuística nacional. *Medicina Interna* 1997; 4: 225-232
5. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50:297-350
6. Zouboulis CC, Vaipoulos G, Marcomichelakis M, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4 Suppl): S19-26
7. Lin P, Liang G. Behçet's disease - Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheum* 2006; 12:282-286
8. Hatemi G, Silman A, Bodaghi B, et al. Eular recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662
9. Kaklamani VG, Kaklamani PG. Treatment of Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 30: 299-312
10. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, et al. Efficacy of Infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14:1259-1264
11. Sfikakis P, Markomichelakis N, Assaad-Khalil S, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease - Review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007; 46:736-741
12. Gül A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 6-12
13. Alpsoy E, Zouboulis C, Ehrlich G. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573-585
14. Bodur H, Borman P, Ozdemir Y, Atan C, Kural G. Quality of life and life satisfaction in patients with Behçet's disease: relationship with disease activity. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 329-333
15. Kim B, LeBoit PE. Histopathological features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol* 2000; 22: 379-390
16. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease: soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24: 128-132
17. Sfikakis PP, Kaklamani PH, Elezoglou et al. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 404-406
18. Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behçet syndrome with infliximab. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 473-474
19. Goosens PH, Verburg RJ, Bredveld FC. Remission of Behçet's syndrome with tumour necrosis factors _ blocking therapy. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 637
20. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 744-745
21. Connolly M, Armstrong JS, Buckley DA. Infliximab for severe orogenital ulceration in Behçet's

- disease. Br J Dermatol 2005; 153: 1073-1075
22. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol 2005; 32: 98-105
23. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Behçet's syndrome: response to infliximab after failure of etanercept. Rheumatology (Oxford) 2002; 41: 1213-1214
24. Almozni G, Ben-Chetrit. Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2007; 25 (4 Suppl 45): S99-102
25. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, et al. Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. BMC Musculoskelet Disord 2003; 4:19

XI Congresso SPMFR

Porto, Portugal

11 a 13 de Março de 2010