

# Artigo Original

## Acometimento pulmonar na doença de Behçet: uma boa experiência com o uso de imunossupressores\*

Pulmonary involvement in Behçet's disease: a positive single-center experience with the use of immunosuppressive therapy

Alfredo Nicodemos Cruz Santana<sup>1</sup>, Telma Antunes<sup>2</sup>, Juliana Monteiro de Barros<sup>2</sup>,  
Ronaldo Adib Kairalla<sup>3</sup>, Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho<sup>4</sup>, Carmen Silvia Valente Barbas<sup>5</sup>

### Resumo

**Objetivo:** A doença de Behçet (DB) representa uma patologia sistêmica, cuja sobrevida se relaciona com a presença de acometimento pulmonar. Entretanto, sugere-se que pacientes com diferentes tratamentos podem apresentar diferentes prognósticos. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica e tomográfica, bem como a sobrevida destes pacientes com acometimento pulmonar relacionado à DB acompanhados em nosso serviço. **Métodos:** Uma análise retrospectiva de nossa experiência com pacientes com acometimento pulmonar relacionado a DB acompanhados de 1 de Janeiro de 1988 a 30 de Abril de 2006. Os dados clínicos, radiológicos, terapêuticos e de sobrevida foram obtidos dos prontuários médicos. **Resultados:** Foram identificados 9 pacientes, com idade média de  $34 \pm 11,5$  anos, sendo 7 deles do sexo masculino. Os achados radiológicos foram aneurisma de artéria pulmonar (AAP) em 8 pacientes, embolia pulmonar em 3 (resultando em uma incidência de 5,11 casos/100 paciente-anos), hemorragia alveolar em 1 e hipertensão pulmonar em 1 de 9 doentes. O tratamento consistiu-se de prednisona mais clorambucil (ou ciclofosfamida ou micofenolato de mofetil) em todos os 9 pacientes, com resolução total ou parcial dos AAP. O paciente com AAP e hipertensão pulmonar também recebeu sildenafil e warfarina, com boa resposta clínica e tomográfica. A sobrevida de nossos pacientes foi de 88,8% em 3 e 5 anos, com acompanhamento médio de 6,52 anos. **Conclusões:** Pacientes com acometimento pulmonar relacionado à DB podem apresentar boa sobrevida com tratamento imunossupressor, e a DB deve ser lembrada como uma possível causa de hipertensão pulmonar e hemorragia alveolar.

**Descritores:** Síndrome de Behçet; Doenças pulmonares intersticiais; Circulação pulmonar; Hipertensão pulmonar; Embolia pulmonar; Hemorragia alveolar.

### Abstract

**Objective:** Behçet's syndrome, or Behçet's disease (BD), is a multisystem pathology, and survival is related to pulmonary involvement. However, it appears that different treatments correlate with different prognoses. The aim of this study was to evaluate clinical and tomographic evolution, as well as the survival, of patients with BD-related pulmonary involvement. **Methods:** A retrospective review of our experience with pulmonary manifestations in patients with BD treated at our institution between January 1, 1988 and April 30, 2006. The clinical, radiological, treatment and survival data were obtained from medical charts. **Results:** We identified 9 patients with BD-related pulmonary involvement. The mean age was  $34 \pm 11.5$  years, and 7 of the patients were male. The radiological findings were as follows: pulmonary artery aneurysm (PAA) in 8 patients; pulmonary embolism in 3 (translating to an incidence of 5.11 cases/100 patient-years); alveolar hemorrhage in one; and pulmonary hypertension in one. The treatment consisted of immunosuppression with prednisone plus chlorambucil (or cyclophosphamide or mycophenolate mofetil) in all patients, with partial or complete resolution of the PAAs. One patient with a PAA and pulmonary hypertension also received sildenafil and warfarin, with good clinical and tomographic response (the first report in the English literature). In our sample, the mean duration of the follow-up period was 6.52 years. The three-year survival rate was 88.8%, as was the five-year survival rate. **Conclusions:** Patients with BD-related pulmonary involvement can present good survival with immunosuppressive therapy, and BD should be borne in mind as a possible cause of pulmonary hypertension and alveolar hemorrhage.

**Keywords:** Behçet Syndrome; Lung diseases, interstitial; Pulmonary circulation; Hypertension, pulmonary; Pulmonary embolism; Alveolar hemorrhage.

\* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

1. Doutorando da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

2. Doutorando na Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

3. Médico Assistente da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

4. Chefe do Grupo de Doenças Intersticiais da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

5. Professor Livre Docente da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Alfredo N C Santana, Rua Oscar Freire, 2121, apto 602, CEP 05409-011, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 3088-0003. E-mail: alfredonicodemos@hotmail.com

Recebido para publicação em 18/6/2007. Aprovado, após revisão, em 11/9/2007.

## Introdução

A doença de Behçet, também conhecida como síndrome de Behçet, é uma patologia sistêmica com um grande componente vasculístico. Classicamente, a doença consiste em uma tríade de sintomas recorrentes: lesões na mucosa oral, lesões nas genitais e uveíte.<sup>(1)</sup> Apesar da doença de Behçet afetar, em geral, ambos os sexos com a mesma frequência, a forma mais severa é tipicamente vista em homens, manifestando-se principalmente como aneurisma de artéria pulmonar (AAP).<sup>(2)</sup> No manejo de acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet neste subgrupo de pacientes, vários tratamentos foram utilizados, tais como: imunossupressão, anticoagulação, cirurgia ou embolização. Entretanto, não existem estudos randomizados e controlados avaliando estas opções de tratamento, e apenas poucas séries de casos foram publicados sobre o tópico.<sup>(3-5)</sup> Uma análise cumulativa sugeriu boa sobrevivência em doentes que receberam tratamento imunossupressivo.<sup>(6)</sup>

O objetivo deste trabalho é analisar a evolução clínica e tomográfica, bem como a sobrevida, de pacientes com acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet em nosso centro, os quais receberam tratamento imunossupressivo.

## Métodos

Todos os pacientes diagnosticados com a doença de Behçet associada a acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet que procuraram nosso serviço entre 1º de janeiro de 1988 e 30 de

abril de 2006 foram considerados elegíveis para o trabalho.<sup>(1)</sup> Nove pacientes foram diagnosticados, e os seguintes dados foram obtidos através dos prontuários médicos: idade, sexo, resultados dos exames médicos, resultados de tomografia computadorizada de tórax, tratamento prescrito e informações do acompanhamento. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Foi feita análise estatística. Os dados estão apresentados como média  $\pm$  desvio padrão para variáveis contínuas, e como frequência e porcentagem para variáveis categóricas. O método de Kaplan-Meier foi usado para avaliar a sobrevida em pacientes com acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet.

## Resultados

A Tabela 1 traça as características demográficas e clínicas dos 9 pacientes com acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet, com média de idade de  $34 \pm 11,5$  anos. Os achados de tomografia computadorizada mais importantes foram AAP e embolia pulmonar (Tabela 2; Figuras 1 e 2). Outras alterações observadas foram hemorragia alveolar e hipertensão pulmonar. A hemorragia alveolar, confirmada através de lavado broncoalveolar, ocorreu simultaneamente à embolia pulmonar em um paciente (paciente 6); hipertensão pulmonar, confirmada através de ecocardiografia, ocorreu simultaneamente ao AAP em outro paciente (paciente 9). A tomografia computadorizada de acompanhamento mostrou resolução parcial ou completa do AAP, e nenhum novo AAP surgiu.

**Tabela 1** – Dados demográficos e clínicos, e o tratamento de nove pacientes com acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet.

| Paciente | Idade (anos) | Sexo | Lesão    |         |        |             | Tratamento |
|----------|--------------|------|----------|---------|--------|-------------|------------|
|          |              |      | Pulmonar | Cutânea | Ocular | Neurológica |            |
| 1        | 22           | M    | +        | +       |        |             | Cl         |
| 2        | 51           | M    | +        |         | +      |             | Cl         |
| 3        | 25           | M    | +        | +       | +      | +           | Cl         |
| 4        | 54           | M    | +        |         | +      |             | Cl         |
| 5        | 25           | M    | +        | +       |        |             | Ci         |
| 6        | 32           | F    | +        | +       | +      |             | Cl         |
| 7        | 37           | M    | +        | +       |        | +           | Cl         |
| 8        | 33           | M    | +        | +       |        |             | Cl         |
| 9        | 27           | F    | +        | +       |        |             | MMF        |

Cl: clorambucil; Ci: ciclofosfamida; e MMF: micofenolato mofetil.

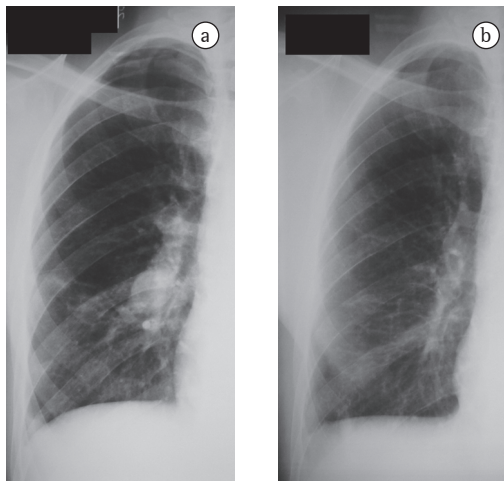
**Tabela 2** - Achados tomográficos em nove pacientes com acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet.

| Paciente | Idade (anos) | Sexo | AAP | EP | HA | HP |
|----------|--------------|------|-----|----|----|----|
| 1        | 22           | M    | +   |    |    |    |
| 2        | 51           | M    | +   |    |    |    |
| 3        | 25           | M    | +   | +  |    |    |
| 4        | 54           | M    | +   |    |    |    |
| 5        | 25           | M    | +   |    |    |    |
| 6        | 32           | F    |     | +  | +  |    |
| 7        | 37           | M    | +   | +  |    |    |
| 8        | 33           | M    | +   |    |    |    |
| 9        | 27           | F    | +   |    |    | +  |

AAP: aneurisma de artéria pulmonar; EP: embolia pulmonar; HA: hemorragia alveolar; e HP: hipertensão pulmonar.

Todos os pacientes receberam prednisona mais chlorambucil ou prednisona mais micofenolato mofetil por aproximadamente 18 meses (Tabela 1). Um caso é digno de nota: o paciente 6 apresentava, concomitantemente, hemorragia alveolar (com hemoptises, anemia, infiltração pulmonar difusa e hipoxemia), confirmada através de lavado broncoalveolar, no lobo inferior direito, juntamente a embolia pulmonar, o que foi confirmada usando-se angiografia por tomografia computadorizada multidetectores. Depois do tratamento imunossupressivo (sem anticoagulantes, devido à hemorragia alveolar), a evolução deste paciente foi favorável (Figura 2). Outro caso intrigante, o paciente 9, tinha hipertensão pulmonar e AAP. Este paciente foi tratado com micofenolato mofetil, sildenafil e anticoagulantes, depois do que houve melhora de classe funcional, resolução de cor pulmonale e significativa redução no AAP, bem como uma redução significativa na pressão pulmonar arterial sistólica (de 95 para 57 mmHg), como estimado usando-se ecocardiografia (Tabela 2 e Figura 2).

O tempo de sobrevida entre nossos pacientes (sobrevida em um ano, três anos e cinco anos) foi de 88,8%, com uma média de acompanhamento de 6,52 anos (Figura 3). O único óbito ocorreu no terceiro mês de tratamento e foi secundária à massiva hemoptise relacionada ao AAP (paciente 1). É também interessante observar a alta incidência de embolia pulmonar: 3 casos em 9 pacientes monitorados por 6,52 anos, o que se traduz em uma incidência estimada de 5,11 casos/100 pacientes-ano,



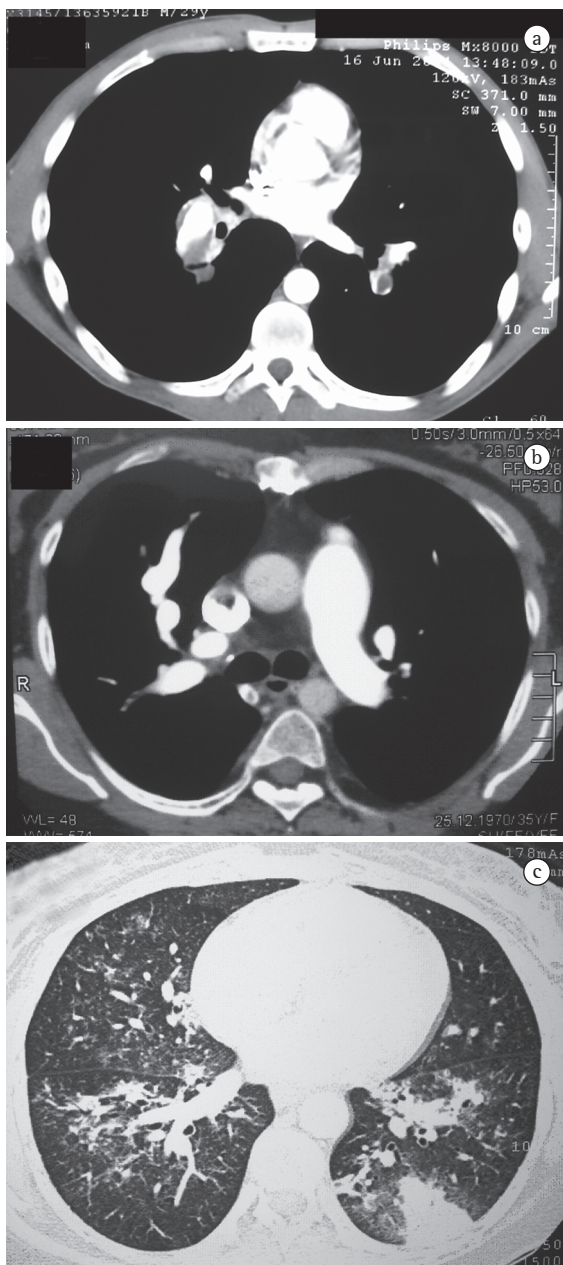
**Figura 1** - Paciente 4: a) radiografia de tórax revelando aneurisma de artéria pulmonar; b) radiografia de tórax mostrando resolução de aneurisma de artéria pulmonar depois do tratamento imunossupressivo.

que é tão alta quanto a vista em vasculite associada a anticorpo citoplasmático antineutrófilo.<sup>(7)</sup>

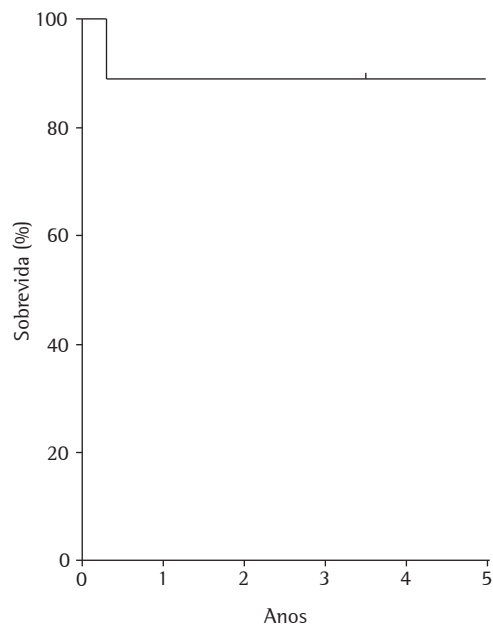
## Discussão

O principal achado de nosso trabalho foi a boa sobrevida de nossos pacientes com acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet. O tempo de sobrevida em três anos no presente trabalho foi 88,8% comparado a apenas 45% relatado em outro trabalho.<sup>(6)</sup> A boa sobrevida de nossos pacientes provavelmente deve-se ao tratamento imunossupressivo administrado a todos pacientes indiscriminadamente, como no subgrupo de pacientes sob tratamento imunossupressivo de outro trabalho, no qual a sobrevida em dois anos foi aproximadamente 80%.<sup>(6)</sup>

O estudo das imagens tomográficas revelou que a taxa de AAP no presente trabalho foi mais alta que a relatada na literatura (88 contra 33,6%).<sup>(6)</sup> Apesar do fato de que aneurismas são considerados a manifestação pulmonar com o maior impacto negativo na sobrevida dos pacientes com a doença de Behçet, três anos de sobrevida em nossa amostra foi também melhor que descrito na literatura (88,8 contra 45%).<sup>(6)</sup> O caso do paciente 6 é notório; apesar deste apresentar hemorragia alveolar e embolia pulmonar concomitantes (Figura 2), conseguiu-se uma evolução favorável somente com



**Figura 2** - a) Paciente 5: tomografia computadorizada com uso de contraste revelando aneurismas de artéria pulmonar bilaterais com trombos; b) Paciente 9: tomografia computadorizada com uso de contraste mostrando aneurisma de artéria pulmonar (pulmão direito) e aumento do tronco pulmonar com diâmetro máximo de 34 mm, indicando hipertensão pulmonar; c) Paciente 6: tomografia computadorizada de alta definição demonstrando opacidades em 'vidro fosco' bilaterais (consistente com hemorragia alveolar), e consolidação pulmonar com base na pleura em formato cuneiforme (consistente com infarto pulmonar devido a embolia pulmonar).



**Figura 3** - Sobrevida de nove pacientes com acometimento pulmonar relacionado à doença de Behçet (um paciente foi censurado).

o uso de imunossupressor (sem o tratamento anti-coagulante). Depois de três meses, a angiografia por tomográfica computadorizada multidetectores mostrou completa reperfusão da artéria afetada, e o ecocardiograma não revelou hipertensão pulmonar. Isto apóia os achados de outros trabalhos que sugerem que o tratamento imunossupressivo pode controlar ou até reverter o estado pró-trombótico observado na doença de Behçet.<sup>(7-9)</sup> Outro caso interessante, o paciente 9, tinha hipertensão pulmonar relacionada à doença de Behçet, que é raramente descrito na literatura.<sup>(10)</sup> Pelo nosso conhecimento, este paciente representa o primeiro caso descrito na literatura em língua inglesa (PubMed) no qual hipertensão pulmonar relacionada à doença de Behçet apresentou boa resposta ao tratamento com micofenolato mofetil, sildenafil e varfarina, como descrito anteriormente para outras doenças reumatológicas.<sup>(11-16)</sup>

Nosso estudo possui certas limitações. Por exemplo, a natureza retrospectiva deste estudo pode limitar a força de nossas conclusões. Entretanto, a principal limitação foi o tamanho relativamente pequeno da amostra, o que aumenta a possibilidade de vieses e pode ter influenciado nossos resultados.

Entretanto, a análise do subgrupo no trabalho previamente citado corrobora nossos dados.<sup>(6)</sup> Além disso, o tamanho reduzido da amostra é um problema inerente a estudos de manifestações de doenças com baixa prevalência.<sup>(4,5,17,18)</sup>

Em suma, pacientes com acometimento pulmonar relacionada à doença de Behçet podem apresentar boa sobrevida com tratamento imunossupressivo adequado. Além disso, a doença de Behçet's deve ser lembrada como uma causa de hemorragia alveolar e hipertensão pulmonar.

## Referências

1. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
2. Barbas CS, Barros JM, Santana AN. Other forms of pulmonary vasculitis. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl. 1):S32-S35.
3. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, Numan F, Tüzün H, Tüzüner N, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behçet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol*. 1994;33(1):48-51.
4. Tunaci M, Ozkorkmaz B, Tunaci A, Gül A, Engin G, Acunaş B. CT findings of pulmonary artery aneurysms during treatment for Behçet's disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172(3):729-33.
5. Ahn JM, Im JG, Ryoo JW, Kim SJ, Do YS, Choi YW, et al. Thoracic manifestations of Behçet syndrome: radiographic and CT findings in nine patients. *Radiology*. 1995;194(1):199-203.
6. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. *Chest*. 2005;127(6):2243-53.
7. Santana AN, Antunes T, Barbas CS. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *JAMA*. 2007;298(23):2739; author reply 2740.
8. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M. Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. *Thromb Res*. 2002;105(2):125-33.
9. Akarsu M, Demirkan F, Ozsan GH, Onen F, Yüksel F, Ozkan S, et al. Increased levels of tissue factor pathway inhibitor may reflect disease activity and play a role in thrombotic tendency in Behçet's disease. *Am J Hematol*. 2001;68(4):225-30.
10. Tănăseanu S, Tănăseanu C, Pompilian V, Badea C. Clinical particularities in a Romanian series of Behçet's disease patients. *Rom J Intern Med*. 2003;41(1):41-51.
11. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130(1):182-9.
12. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis. *J Bras Pneumol*. 2005;31(Suppl. 2):S24-S27.
13. Coghlan JG, Handler C. Connective tissue associated pulmonary arterial hypertension. *Lupus*. 2006;15(3):138-42.
14. Liu C, Liu K, Ji Z, Liu G. Treatments for pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2006;100(5):765-74.
15. van Wolferen SA, Grünberg K, Vonk Noordegraaf A. Diagnosis and management of pulmonary hypertension over the past 100 years. *Respir Med*. 2007;101(3):389-98.
16. Reichenberger F, Mainwood A, Doughty N, Fineberg A, Morrell NW, Pepke-Zaba J. Effects of nebulised iloprost on pulmonary function and gas exchange in severe pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2007;101(2):217-22.
17. Yassine N, el Meziane A, Alaoui-Yazidi A, Bartal M. [Aneurysms of the pulmonary artery in Behçet disease. Apropos of 5 new cases][Article in French]. *Rev Pneumol Clin*. 1997;53(1):42-8.
18. Samano MN, Ladeira RT, Meireles LP, Pego-Fernades PM. Aneurisma de artéria pulmonar como manifestação da doença de Behçet. *J Pneumol*. 2002; 28(3):150-4.