

La gestione chirurgica del paziente affetto da difetti della coagulazione congeniti o acquisiti. Trattamento di un paziente affetto da Sindrome di Behcet

Dental surgery in patients with congenital or acquired coagulation disorders. Treatment of patient with Behcet's disease



Fabrizio Carini*
fabrizio.carini@unimib.it

**Lin Bandoni
Chiara Giamberini
Alberto Vian
Natalia Filice**

Università degli Studi di Milano-Bicocca,
Clinica Odontoiatrica,
Scuola di specializzazione in Chirurgia
Odontostomatologica, Direttore: professor M. Baldoni
* Responsabile Reparto di Chirurgia Odontostomatologica

SCOPO DEL LAVORO

L'odontoiatra si trova spesso a doversi confrontare con patologie sistemiche nella gestione del piano di trattamento chirurgico. Con il presente lavoro viene messa in evidenza l'importanza dei protocolli operativi nel management dei pazienti con coagulopatie congenite o acquisite, sottoposti ad interventi di chirurgia orale, presentando un caso di Sindrome di Behcet affrontato con un approccio clinico-anamnestico multidisciplinare.

MATERIALI E METODI

Un paziente ad aumentato rischio tromboembolico per diversi fattori patologici concomitanti, quali la sindrome di Behcet, l'iperomocisteinemia e il deficit di proteina S, ha subito presso la nostra clinica l'avulsione di 4.7.

RISULTATI

Il coordinamento con l'ematologo e il reumatologo nella pianificazione dell'intervento ha

permesso di rilevare un buon decorso clinico postoperatorio e un soddisfacente esito chirurgico.

CONCLUSIONI

L'approccio multidisciplinare permette all'odontoiatra la cura di pazienti affetti da coagulopatie e da Sindrome di Behcet in ambito ambulatoriale protetto.

AIM OF THE WORK

When performing surgical treatment a dentist often has to face systemic diseases. The present work underlines the importance of adequate protocols for the management of patients with inherited or acquired coagulation disorders undergoing oral surgery. A case of surgical treatment in a patient with Behcet's disease is reported which required a clinical-anamnestical multidisciplinary approach.

MATERIALS AND METHODS

A patient with increased thromboembolic risk for different concomitant pathological

factors, such as Behcet's disease, hyperhomocysteinaemia and deficiency of protein S, underwent extraction of 4.7.

RESULTS

The coordination with the hematologist and the rheumatologist in the planning of the intervention resulted in a good post-operative healing and a satisfactory surgical result.

CONCLUSIONS

The multidisciplinary approach allows dentists in private clinics to perform surgery also in patients with inherited or acquired coagulation disorders and Behcet's disease.



SINDROME DI BEHCET / COAGULOPATIE / CHIRURGIA ORALE / IPEROMOCISTEINEMIA / DEFICIT PROTEINA S / BEHCET'S DISEASE / COAGULOPATHIES / ORAL SURGERY / HYPERHOMOCYSTEINAEMIA / DEFICIENCY OF PROTEIN S

ALTERAZIONE FASE VASCOLARE	ALTERAZIONE FASE PIASTRINICA		ALTERAZIONE FASE PLASMATICA	
Porpore	Piastrinopenie	Piastrinopatie	Acquisite	Congenite
	Iporigenerative (ipoaplasia midollare, sindromi leucemiche)	Congenite (m. di Bernard Soulier, ALS)	Da difetto di sintesi fattori (necrosi epatica, farmaci anti-vit. K)	Emofilie, Afibrinogenemie, Carenze dei Fattori II, V, VII, IX, XII
	Da distruzione (porpore, morbo di Werlhof)	Acquisite (farmaci, epatopatie, CID)	Da attivazione e consumo dei fattori (CID)	
	Da alterata distribuzione (shock, splenomegalie con ipersplenismo)		Da diluizione dei fattori (trasfusioni massive)	

TAB. 1 Classificazione delle coagulopatie (modificato e integrato da: Castaldi G, Liso V. *Malattie del sangue e degli organi ematopoietici*. Settembre 2001, cap. 17-18).

IMPLICAZIONI CLINICHE



In considerazione del possibile aumento del rischio tromboembolico, il caso in esame mostra come, con pazienti affetti da Sindrome di Behcet, l'odontoiatra debba coordinarsi con ematologo e reumatologo per affrontare in modo responsabile le procedure chirurgiche e poter raggiungere risultati soddisfacenti.

INTRODUZIONE

L'emostasi è un complesso meccanismo fisiologico finalizzato alla protezione dell'integrità vascolare, ad evitare perdite di sangue e a mantenere la fluidità ematica in tutto il sistema circolatorio (1, 2, 3). Quando si crea un danno vascolare le proteine contenute all'interno della parete vascolare vengono in contatto con il sangue innescando così tre meccanismi diversi ma sovrapposti: vasocostrizione (fase vascolare), formazione del tappo piastrinico (fase piastrinica) e produzione di fibrina che va a stabilizzare il tappo piastrinico (fase plasmatica).

La fase vascolare ha inizio a seguito di una lesione dell'endotelio, determinando un'immediata vasocostrizione.

La fase piastrinica è caratterizzata dall'adesione delle piastrine alle fibrille collagene e alla membrana basale, messe a nudo dalla lesione endoteliale. Le piastrine, entro 2-3 secondi, si aggregano tra loro (trombo bianco) e liberano granuli

ricchi di sostanze fondamentali per la coagulazione. La fase plasmatica vede l'intervento di tutti i fattori della coagulazione attivati con meccanismo "a cascata" fino alla trasformazione del fibrinogeno in fibrina (trombo rosso).

Al termine della riparazione del danno si ha la fibrinolisi che provoca la rottura del coagulo di fibrina attraverso il plasminogeno convertito in plasmina da un'attivazione enzimatica (1, 2, 3).

Se si verifica un'alterazione a livello di una delle tre fasi della coagulazione si può incorrere in porpore (alterazione fase vascolare), piastrinopenie o piastrinopatie (alterazione fase piastrinica) e coagulopatie (alterazione fase plasmatica).

Le coagulopatie si suddividono in congenite e acquisite come riassunto in tabella 1.

Numerosi sono gli esami di laboratorio che ci possono aiutare a formulare una diagnosi (tab. 2):

- › tempo di sanguinamento (fase piastrinica e plasmatica);
- › tempo di tromboplastina parziale attivata (aPPT) che controlla la via estrinseca e la via comune della coagulazione;
- › tempo di protrombina (PT);
- › conta piastrinica;
- › calcolo INR (Normalized International Ratio) ovvero il rapporto tra il PT in secondi del paziente e un PT-controllo standardizzato che viene chiamato International Sensitivity Index (ISI).

La pratica odontoiatrica si confronta sempre più frequentemente con questo tipo di patologie in particolare con le coagulopatie acquisite da terapia con anti-

coagulanti (4, 5, 6). Il principale obiettivo odontoiatrico, infatti, è prevenire e gestire il rischio emorragico che ne deriva. In letteratura non c'è una vera e propria definizione di significativo sanguinamento postoperatorio ma possiamo parlare di complicanze emorragiche quando si ha:

- › sanguinamento oltre le 12 ore;
- › sanguinamento che rende necessario un ricovero immediato;
- › formazione di un esteso ematoma o ecchimosi dei tessuti molli orali;
- › necessità di una trasfusione ematica.

La gestione di questi pazienti è meno complicata rispetto al pensiero comune e può essere risolta grazie alla collaborazione con il medico specialista in merito al management farmacologico.

Quando coesistono più patologie e deficit congeniti che alterano il processo coagulativo aumenta il rischio emorragico e la difficoltà di prevenzione.

Nel nostro caso la coesistenza di un deficit di proteina S, di iperomocisteinemia e della Sindrome di Behcet ha reso necessaria una programmazione dettagliata dell'intervento chirurgico.

La Sindrome di Behcet (SB) è una malattia sistemica a decorso cronico ed eziologia a oggi ancora non del tutto nota, che colpisce prevalentemente i giovani adulti provenienti dalla regione del Mediterraneo e del Medio ed Estremo Oriente (7, 8, 9, 10). La prima descrizione sintomatologica risale al V secolo a. C. nel terzo libro epidemiologico di Ippocrate, ma solo nel 1937 il medico turco H. Behcet raggruppò i tre sintomi principali: ulcere aftose orali ricorrenti, ulcere genitali e interessamento oculare con abrasioni e panu-

TEST	NORMAL VALUE	INCREASED IN	NORMAL IN	REDUCED IN
Bleeding time	1-6 min	Von Willebrand disease	Hemophilia A and B	
aPTT	25-35 s	Hemophilia A and B, DIC, liver disease, vitamin K deficiency, coumarins		
PT/INR	11-15 s	DIC, liver disease, vitamin K deficiency, coumarins	Hemophilia A and B	
Factor VIII	60-150%	Liver disease	Liver disease, vitamin K deficiency	Hemophilia A, von Willebrand disease, DIC
Factor IX	60-100%			Hemophilia B
Factor VII	60-100%			Liver disease, vitamin K deficiency, DIC
Factor V	60-100%		Vitamin K deficiency	Liver disease, DIC

TAB. 2 Tabella delle indagini diagnostiche.

CRITERI MAGGIORI		CRITERI MINORI	
Afte orali 90%	Afte maior, minor o erpetiformi	Lesioni articolari	Artralgia ricorrente delle grosse articolazioni
Lesioni oculari 30-90%	Uveite, iridociclite, atrofia del nervo ottico, vasculite retinica	Tromboflebite	Trombosi, flebiti
Afte genitali 60-80%	Ulcerazioni	Aneurisma	Dilatazione di vasi arteriosi
Lesioni dermatologiche 50-80%	Papule, pustole eritema nodoso, ulcere	Altri sintomi e segni non compresi nella presente classificazione	Depressione, patologie renali, colite, patergia pathergy test positivo
Lesioni neurologiche	Sintomi simili alla sclerosi a placche (parestesie, paralisi) Paralisi pseudobulbare		

TAB. 3 Tabella dei criteri diagnostici della Sindrome di Behcet.

veite bilaterale (7, 8, 9, 10). Nonostante sia stata studiata in modo sistematico per molti anni, l'eziologia e la patogenesi di questa malattia non sono tuttora chiare, si pensa che ci possa essere una base infettiva associata ad Herpes Simplex Virus e Streptococcus spp, una patogenesi autoimmune provocata da un'alterata risposta immunitaria ed una responsabilità genetica legata all'antigene HLA B51 (7). Per porre diagnosi la presenza di ulcere orali aftose ricorrenti è un requisito essenziale: hanno un diametro di circa 2-10 mm, sono dolenti, con base necrotica centrale giallastra, distribuite in maniera isolata o a grappolo, localizzate sul lab-

bro, sulla gengiva, sul vestibolo orale e sulla lingua (8). Le ulcere orali sono state descritte in letteratura come la prima manifestazione della malattia; nella maggior parte dei pazienti si presentano come episodi ricorrenti da 1 a 8 anni prima della comparsa degli altri segni e sintomi del quadro; circa un anno prima compaiono le ulcere genitali e le abrasioni oculari, in seguito possono manifestarsi a seconda della gravità tutti gli altri sintomi gastrointestinali, nervosi e vascolari (8, 11). Le complicanze vascolari interessano con maggior frequenza vasi venosi piuttosto che arteriosi, le pareti dei piccoli vasi vengono infiltrate da cellule infiammatorie

con aree di necrosi fibrinoide e conseguenti trombosi. Possono manifestarsi anche flebiti e tromboflebiti (12, 13, 14). In un certo numero di casi, specialmente quando la sindrome è in fase di attivazione, si osserva patergia, ossia la comparsa di lesioni papulo-pustolose asettiche in sede di puntura cutanea accidentale. Per questo motivo si può eseguire il pathergy test per valutare l'eventuale comparsa di lesioni papulo-pustolose, nelle 24-48 ore successive in sede di puntura cutanea eseguita a scopo diagnostico. La patergia rappresenta infatti un sintomo di iso-reattività cutanea. Per diagnosticare il quadro sono stati



FIG. 1 Dall'ortopantomografia si rileva il grado di compromissione di 4.7.



FIG. 2 Presenza di ulcera linguale, fase di riacutizzazione del quadro sindromico.

proposti dei criteri diagnostici clinici riassunti in tabella 3. La diagnosi è posta dalla compresenza di 3 criteri maggiori o 2 maggiori e 1 minore (secondo Rook-Wilkinson-Ebling).

La malattia di Behcet alterna fasi di remissione con fasi di riacutizzazione e la prognosi è solitamente favorevole, a meno che non siano colpiti organi vitali (7). L'impegno neurologico, se ricorrente, e l'impegno oculare possono esitare in danni permanenti, quali deficit neurologici o cecità. La mortalità è legata in particolare ai gravi impegni emorragici polmonari (rari) o a gravi impegni vascolari maggiori (7).

Questa sindrome prevede il trattamento con corticosteroidi topici e con terapia immunosoppressiva. Nella fase acuta può essere utile assumere prednisone in dosaggi di 40-60 mg/die a volte in associazione ad altri agenti immunosoppressori (9, 10, 15). Inoltre i pazienti in cui viene coinvolto anche il sistema vascolare, presentando un aumentato rischio tromboembolico, devono effettuare una terapia con anticoagulanti monitorata nel tempo.

A livello odontoiatrico diversi studi hanno dimostrato che la situazione parodontale è peggiore in pazienti affetti da Sindrome di Behcet rispetto a soggetti sani e varia in relazione alla gravità della malattia (16); attuando però un miglioramento della cura dentale con igiene, prevenzione ed eliminazione dei foci infettivi è possibile invece ottenere un miglioramento della fase acuta e aftosa della malattia (16, 17, 18, 19). Solo in sporadici casi in letteratura si evidenzia invece un peggioramento del quadro in seguito a interventi odontoiatrici e in un case report si parla di un riacutizzarsi

delle complicanze nervose in seguito ad un'estrazione dentale (20, 21, 22).

MATERIALI E METODI

Nel febbraio 2011 il paziente (M 36 AA) si presenta presso la nostra Clinica riferendo sintomatologia algica a carico dell'elemento 4.7 notevolmente compromesso con infiammazione gengivale circostante (fig. 1). In accordo con il paziente si decide di programmare l'estrazione dell'elemento stesso per poi posizionarvi un impianto dentario ad osteointegrazione. Dal riscontro anamnestico si evidenzia che il paziente è ad elevato rischio tromboembolico a causa di 3 fattori patologici concomitanti:

- ▶ Sindrome di Behcet: diagnosticata per presenza di ulcere aftose orali, genitali, con iniziale interessamento oculare e complicanze vascolari. Il paziente riferisce infatti 3 pregresse trombosi venose profonde a carico dell'arto inferiore di sinistra parzialmente risolte con il trattamento di anticoagulanti orali;
- ▶ iperomocisteinemia da polimorfismo genetico che determina un incremento del rischio trombotico soprattutto se in associazione con altri fattori di rischio;
- ▶ deficit di proteina S che costituisce uno dei fattori predisponenti la trombofilia.

Dall'anamnesi farmacologica risulta che il paziente assume colchicina, prednisone, lansoprazolo, coumadin. Inviato a visita specialistica con ematologo e reumatologo per verificare l'eventuale presenza di controindicazioni all'avulsione dentaria, si vede necessaria l'analisi della gestione perioperatoria. È stato consigliato il mantenimento della terapia immuno-

soppressiva con colchicina e prednisone, la sostituzione graduale della terapia dicumarolica con enoxaparina sodica da 10.000 unità (per poter controllare l'emostasi durante l'estrazione) e profilassi antibiotica con amoxicillina e acido clavulanico 1 g da iniziare 24 ore prima dell'intervento.

RISULTATI

L'intervento di avulsione dentaria è durato circa 40 minuti e ha previsto rizectomia dell'elemento. Al di là delle normali tecniche chirurgiche, ci soffermiamo nella descrizione della fase più delicata per questo paziente considerate le sue condizioni cliniche, ossia il controllo dell'emostasi.

Infatti, per avere valori di INR tali da permettere l'estrazione chirurgica, in accordo con lo specialista, il paziente ha dovuto assumere enoxaparina in un dosaggio adeguato al suo alto rischio tromboembolico (20.000 ui in 2 somministrazioni giornaliere), aumentando però il rischio emorragico intra e postoperatorio. Per questo sono stati adottati presidi emostatici quali acido tranexamico, garze a base di cellulosa ossidata, spugnette di collagene e suture endoperiostali necessarie per garantire una migliore stabilità del lembo e per controllare il sanguinamento postoperatorio, monitorato per alcune ore prima della dimissione del paziente. Al bisogno è stata prescritta una terapia analgesica con paracetamolo. Grazie agli accorgimenti adottati, il decorso postchirurgico è stato nella norma, si è soltanto reso necessario l'utilizzo di corticosteroidi topici per l'insorgenza di ulcere orali in corrispondenza della superficie inferiore

della lingua e della rima labiale (fig. 2). Trascorsi 10 giorni la fase ulcerativa ha raggiunto la completa remissione.

DISCUSSIONE

Negli ultimi decenni, grazie all'aumento della vita media, sono sempre più numerosi i pazienti odontoiatrici che presentano patologie sistemiche, maggiore quindi sarà l'impegno gestionale del clinico nell'assistenza medico chirurgica. In questo caso abbiamo riscontrato la presenza di tre patologie concomitanti che ci hanno imposto un aumento dell'attenzione nella pianificazione dell'avulsione dell'elemento compromesso.

Le patologie della coagulazione sono un grande fattore di rischio per ogni manovra chirurgica.

La Sindrome di Behcet è una malattia sistemica a decorso cronico che porta ad un alto rischio di TVP oltre che a danni legati ad altri organi. Spesso quindi questi pazienti si trovano a dover assumere anticoagulanti orali che possono interferire con l'emostasi durante l'intervento odontoiatrico.

L'iperomocisteinemia è diventata un elemento di grande interesse, infatti, è stata riconosciuta come fattore di rischio indipendente per la trombosi, in quanto aumenta l'attivazione, l'adesione e l'aggregazione piastrinica; inoltre i valori di iperomocisteinemia si riscontrano più frequentemente in pazienti affetti da sindrome di Behcet che hanno manifestato fenomeni trombotici (23). È stato osservato un suo ruolo anche in altre malattie come quelle reumatiche, infatti alti livelli ematici di omocisteina potrebbero rappresentare un meccanismo di amplificazione del danno vascolare nelle malattie reumatiche.

La proteina S è una proteina vitamina K-dipendente che potenzia l'attività della proteina C nel limitare la coagulazione tramite la degradazione dei fattori V e VIII, agisce quindi da anticoagulante naturale, di conseguenza una bassa percentuale di proteina S libera costituisce uno dei fattori predisponenti la trombosi (24). Alcuni studi hanno evidenziato come in pazienti affetti da Sindrome di Behcet possa sussistere in concomitanza il deficit di proteina S (25).

Per tutti questi presupposti, nel nostro caso abbiamo coordinato l'intervento insieme ad ematologo e reumatologo per poter avere un pieno controllo dell'emostasi. Il decorso postoperatorio è stato buono, tuttavia si sono manifestate delle afte che sono andate incontro a comple-

ta remissione entro 10 giorni. In linea con i dati presenti in letteratura sottoponendo pazienti affetti da Sindrome di Behcet ad interventi odontoiatrici, si può assistere nell'immediato al riacutizzarsi del quadro sintomatologico con comparsa di afte, a lungo termine, avendo migliorato la salute generale del cavo orale ed eliminato i foci infettivi, a un miglioramento della patologia riuscendo ad ottenere una riduzione dell'insorgenza di lesioni aftose a livello orale (16, 17, 18, 19).

In letteratura sono citati solo rari casi di peggioramento del quadro in seguito ad interventi odontoiatrici: in un case report infatti si parla di un riacutizzarsi della componente nervosa della Sindrome di Behcet in seguito a un'estrazione dentale (20, 21, 22).

Dal confronto dei dati presenti in letteratura con la nostra esperienza possiamo ipotizzare che l'intervento odontoiatrico possa esacerbare le complicanze della SB già presenti nel soggetto, ma non farne scaturire di nuove; per cui un soggetto con coinvolgimento della componente nervosa potrà avere più facilmente complicanze nervose, viceversa un soggetto con coinvolgimento vascolare potrà avere più facilmente complicanze a livello dell'emostasi e a livello tromboembolico. Per questo motivo un corretto inquadramento anamnestico potrà indirizzare lo specialista nell'attuare tutte le possibili norme e precauzioni inerenti il singolo caso per evitare ogni possibile complicanza.

CONCLUSIONI

L'odontoiatria ha il compito di individuare in fase di anamnesi la presenza di coagulopatie, Sindrome di Behcet e l'eventuale concomitanza di altre patologie che possano aumentare il rischio chirurgico intraoperatorio.

Nel nostro caso la presenza concomitante di varie coagulopatie ha comportato una maggiore attenzione durante la gestione operatoria. La sostituzione della terapia anticoagulante orale con quella eparinica a basso peso molecolare ha presupposto la collaborazione tra chirurghi orali, ematologi e reumatologi. Il lavoro di équipe ha permesso quindi la gestione anche in ambito ambulatoriale di un caso complesso.

BIBLIOGRAFIA

1) Jover Cerveró A, Poveda Roldá R, Bagán JV, Jiménez Soriano Y. Dental treatment of patients with coagulation factor alterations: an update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E380-7.

2) Mauceri N, Picone L, Gallina G. Il trattamento odontoiatrico del paziente emofilico: ruolo dell'odontoiatra e dell'igienista dentale. *Acta Chirurgica Mediterranea* 2005;21:115.

3) Terrazzini A, Bonacasa N. Gestione odontoiatrica del paziente epatopatico. *Acta Medica Mediterranea* 2005;21:149.

4) Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: Coagulopathies from systemic disease. *British Dental Journal* 2003;195(8):25.

5) Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J. Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: Coagulopathies from drugs. *British Dental Journal* 2003;195(9):8.

6) Molinaro JD. Dental Management of a patient taking Anticoagulants. DC, USN 11 August 2000.

7) Önder M, Güler MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *European Academy of Dermatology and Venereology JEADV* 2001;15:126-36.

8) Tunes R, Santiago M. Behçet's Syndrome: Literature Review. *Current Rheumatology Reviews* 2009;5:64-82.

9) Marshall SE. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18(3):291-311.

10) Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration - aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:949-62.

11) Eguía A, Villarreal M, Martínez-Conde R, Echebarria MA, Aguirre JM. Adamantides-Behçet disease: an enigmatic process with oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11(1):E6-E11.

12) Marzban et al. Cardiac involvement in "behçet's disease". *J Card Surg* 2008;23:765-8.

13) Piga M et al. Successful thrombolytic therapy for recurrent right ventricular thrombosis in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl 60):S76-S78.

14) Sacré K et al. Unusual cardiovascular events in Behçet's disease *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl 60):S82-S85.

15) Venkatesh E, Bagewadi A, Keluskar V, Shetti A. Role of Corticosteroids in Dentistry. *Archives of Dental Sciences Review Article* 2010;1(1):3-11.

16) Akman A, Kacaroglu H, Donmez L, Bacanlı A, Alpsoy E. Relationship between periodontal findings and Behçet's disease: a controlled study. *J Clin Periodontol* 2007;34:485-91.

17) Mumcu G et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology* 2004;43:1028-33.

18) Mumcu G. Behçet disease: a dentist's overview. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(Suppl 50):S121-S124.

19) Direskeneli H, Mumcu G. A possible decline in the incidence and severity of Behçet's disease: implication for an infectious etiology and oral health. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(Suppl 60):S86-S90.

20) Seong-Min Choi et al. A Case of Recurrent Neuro-Behçet's Disease after Tooth Extraction. *J Korean Med Sci* 2010;25:185-7.

21) Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-30.

22) Suga Y, Tsuboi R, Kobayashi S, Ogawa H. A case of Behçet's disease aggravated by gingival infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Br J Dermatol* 1995;133:319-21.

23) Aksu K et al. Hyperhomocysteinemia in Behçet's disease. *Rheumatology* 2001;40:687-90.

24) Comp et al. Protein S Deficiency and Thrombosis. *J Clin Invest* 1984 Dec;74:2082-8.

25) Gul A et al. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in Behçet's disease. *British Journal of Rheumatology* 1996;35:1178-80.