

# Cuadernos de **Autoinmunidad**

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

MONOGRÁFICO:

## **Enfermedad de Behçet**

### **2 · EDITORIAL**

Noveno número de la revista Cuadernos de Autoinmunidad

### **3 · REPORTAJES**

Concepto y epidemiología · Patología y patogenia · Genética · Manifestaciones mucocutáneas · Manifestaciones oftalmológicas · Manifestaciones del aparato locomotor · Enfermedad vascular · Manifestaciones neurológicas · Manifestaciones gastrointestinales · Behçet pediátrico y juvenil · Diagnóstico de la enfermedad · Pronóstico y tratamiento médico

Cuadernos de  
Autoinmunidad  
Año 4 Volumen 2  
Junio 2011  
Publicación de la Asociación  
Andaluza de Enfermedades  
Autoinmunes (AADEA), con  
periodicidad cuatrimestral y  
carácter multidisciplinario.



Comité Científico

Coordinador:

Norberto Ortego Centeno

Revisores:

María Ángeles Aguirre Zamorano

Ana-Celia Barnosi Marín

José-Luis Callejas Rubio

María Teresa Camps García

Enrique de Ramón Garrido

Idefonso Espigado Tocino

Francisco José García Hernández

Rosa García Portales

Javier Martín Ibáñez

Norberto Ortego Centeno

Paloma Rivera de Zea

Ricardo Ruiz Villaverde

José Mario Sabio Sánchez

Julio Sánchez Román

Jaime Sancho López

Manuel Valenzuela Barranco

Edición y maquetación

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Reina Victoria 47, 6º D

28003 Madrid

Teléfono: 91 553 74 62

Fax: 91 553 74 62

E-mail: correo@ibanezplaza.com

Web: www.ibanezplaza.com

Impresión

Alba impresores

Soporte Válido: Solicitado

Depósito legal: M-2346-2009

ISSN: 1889-3031

Esta publicación no se identifica  
necesariamente con las opiniones y  
criterios expuestos por sus  
colaboradores.

# Cuadernos de Autoinmunidad

## Noveno número

Queridos amigos,

**P**onemos en vuestras manos un nuevo ejemplar de Cuadernos de Autoinmunidad, en esta ocasión un monográfico dedicado a la enfermedad de Behçet. Como siempre, hemos contado con la colaboración de reconocidos expertos en la materia, procedentes de diferentes especialidades, que han conseguido hacer un número "redondo", que esperamos sea del agrado de todos.

En enfermedades como la que nos ocupa, que pueden presentar manifestaciones tan variadas, al comienzo o en su curso evolutivo, que pueden hacer que el enfermo consulte a diferentes especialistas, es imprescindible aportar una visión global e integradora, lo que creemos haber conseguido en el presente número, en el que, por otra parte, se mantienen vivas algunas polémicas propias de la entidad, como son la mejor manera de referirnos a ella (enfermedad o síndrome), la patogenia (autoinmunidad o autoinflamación) o la patología (vasculitis frente a no vasculitis). Además de esa colaboración entre especialidades clínicas (hasta cinco en el presente número), más necesaria que nunca en la actualidad, hay que destacar que, fieles a la idea de la AADEA, hemos contado también con la participación de especialistas en inmunología, lo que permite el acercamiento entre la clínica y las ciencias básicas, única forma de progresar en el campo que nos ocupa.

Como siempre agradecer a TODOS los que han hecho posible este número, como otras veces he dicho, tanto a los visibles como a los invisibles.

Norberto Ortego Centeno

Mónica Rodríguez Carballeira <sup>1</sup>, Gerard Espinosa Garriga <sup>2</sup>.

[1] Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Barcelona

[2] Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clinic, Barcelona.

## Enfermedad de Behçet: concepto y epidemiología

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad sistémica, de etiología desconocida que se caracteriza por episodios recurrentes de aftas orales, genitales y lesiones cutáneas y oculares específicas. Además puede afectar a otros sistemas como el vascular, el tracto gastrointestinal o el sistema nervioso [1].

El primer concepto que cabe discutir es el de la definición como enfermedad o síndrome. En la literatura se pueden encontrar las dos nomenclaturas y de hecho, se tiende a utilizar el término de EB para referirse a aquellos pacientes que cumplen los criterios clasificatorios de esta entidad. El término síndrome de Behçet quedaría limitado para los enfermos con cuadros clínicos sugestivos de la enfermedad pero que no llegarían a cumplir con los criterios clasificatorios. De todas maneras, es importante incidir en el hecho de que existen diferentes criterios clasificatorios [2]. Ello es fruto de una de las características más importantes de esta entidad, la variación en el fenotipo clínico de los pacientes según el origen étnico de los mismos. En la actualidad, los criterios que cuentan con

mayor aceptación son los correspondientes al Grupo de Estudio de la EB [3]. Sin embargo, existen algunas propuestas de modificación con el intento de aumentar la sensibilidad y especificidad de los mismos [4,5].

El segundo punto a tener en cuenta en este apartado es el de la clasificación de la EB. La participación de factores infecciosos, genéticos e inmunológicos en su etiopatogenia hace que sea complicado situar la EB en un grupo nosológico específico [6]. En la actualidad, se supone que en un individuo genéticamente predispuesto, un estímulo persistente, probablemente infeccioso, sería capaz de activar una respuesta inmune adquirida anómala que daría lugar a las diferentes manifestaciones de la EB [7]. En este sentido, no se han podido identificar autoanticuerpos que sean marcadores de la enfermedad aunque existen algunos datos que hacen pensar en una posible base autoinmune como la respuesta a algunos inmunosupresores como la azatioprina, ciclofosfamida o la ciclosporina que poseen una función inhibitoria sobre las células T. Además, existen datos que demuestran una activación de linfocitos B [8].

De forma habitual, la EB se ha definido como una vasculitis. Ello surge de la frecuencia con la que los pacientes presentan afectación vascular, presente hasta en el 40% de ellos [9]. De forma característica, puede afectar a vasos de cualquier calibre, tanto arteriales como venosos, si bien la afectación de estos últimos es mucho más prevalente (75%) [10]. En las lesiones mucocutáneas, es frecuente encontrar una infiltración perivascular por células CD4 pero sin afectación de la pared vascular. Por otra parte, la demostración de una vasculitis verdadera no es posible en muchas ocasiones. Además, algunos datos típicos de los procesos vasculíticos primarios como el engrosamiento vascular o la reacción granulomatosa no aparecen en la EB. Al contrario, los pacientes presentan una tendencia a la formación de aneurismas arteriales que no es característica de las vasculitis sistémicas. En otras palabras, aunque existen datos que sugieren una infiltración vascular, estos no son patognomónicos de la EB [11].

En los últimos años, existe una tendencia a clasificar la EB como una entidad autoinflamatoria al igual que lo han sido la enferme-

Figura 1. Antigua ruta comercial de la seda.



dad de Crohn, la enfermedad de Still, la gota o las espondiloartritis [12]. Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la presencia de episodios inflamatorios sistémicos, recurrentes o persistentes, que aparecen en ausencia de etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune. Estas enfermedades, algunas de ellas de base genética, son causadas por una disregulación de la respuesta inflamatoria. A diferencia de las enfermedades autoinmunes, no se detectan en ellas títulos elevados de autoanticuerpos ni células T o B antígeno-específicas y la alteración se sitúa en la respuesta inmune innata [13].

La característica común de los síndromes hereditarios de fiebre periódica es la presencia de episodios repetidos de fiebre e inflamación afectando a distintos órganos, como ocurre en la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica

(HIDS) y el síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS). En cambio, la característica más destacada en los pacientes con síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) es el exantema urticariforme asociado a inflamación de otros órganos. Por ello, el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y el síndrome CINCA-NOMID se han denominado también síndromes urticariformes familiares y se consideran como tres formas de un espectro de gravedad creciente. En ambos grupos de enfermedades, una de las complicaciones más graves es la aparición de amiloidosis asociada al proceso inflamatorio crónico [13].

Existen algunos datos que van a favor de que la EB pueda clasificarse dentro de este grupo de enfermedades. Por una parte, la carga genética y el papel que el origen étnico puede jugar en el desarrollo de la enfermedad la acerca al concepto de autoinflamación

[14]. Algunas manifestaciones clínicas como las mucocutáneas o la artritis pueden aparecer en enfermedades autoinflamatorias. Es de destacar que algunas mutaciones responsables de síndromes hereditarios de fiebre periódica se han descrito en pacientes que cumplían de forma estricta los criterios clasificatorios de la EB [15,16] aunque con algún resultado contradictorio [17].

Por otro lado, existen evidentes diferencias entre los dos grupos de enfermedades. Así, el inicio en la edad pediátrica y los episodios paroxísticos de fiebre y serositis no son característicos de la EB, mientras que la panuveítis, el test de patergia, la propia vasculitis o la hipercoagulabilidad tampoco aparecen en el espectro clínico de las enfermedades autoinflamatorias [18].

## EPIDEMIOLOGÍA

### Distribución geográfica

La EB sigue una distribución geográfica característica bien definida y documentada. Su prevalencia destaca a lo largo de la antigua ruta de la seda, desde el Mediterráneo hasta el este asiático (Figura 1). Son muy numerosos los estudios que han analizado la prevalencia de la EB y sus manifestaciones clínicas en un área concreta; sin embargo, es difícil extrapolar la información que aportan pues existen limitaciones importantes derivadas de su heterogeneidad. Ésta es debida, sobre todo, a las diferencias en el diseño (prospectivo, retrospectivo, transversal), al ámbito desde el cual se analiza (sesgo de diagnóstico propio de cada especiali-

**Tabla 1.** Registro del Síndrome de Behçet en diferentes áreas de Turquía. Obtenido de Yurdakul et al. [19].

AUTOR, AÑO	Área de Turquía, tipo de zona	Nº de pacientes con Síndrome de Behçet	Prevalencia por 100.000 habitantes
Dermirhindi, 1981	Estambul, rural	4	80
Yurdakul, 1988	Noreste, rural	19	370
Idil, 2002	Ankara, urbano	16	115
Azizerli, 2003	Estambul, urbano	101	421
Cakir, 2004	Edirne (Tracia),rural	1	20

**Tabla 2.** Prevalencia del Síndrome de Behçet a lo largo del mundo, excluyendo Turquía. Obtenido de Yurdakul et al. [19] y Kaneko et al. [21].

AUTOR, AÑO	País, región, período de observación	Prevalencia por 100.000 habitantes
Yamamoto,1974	Japón, global	7-8,5
Hirohata, 1975	Usa, Hawai	-
Chamberlain, 1977	UK, Yorkshire	0,6
González-Gay, 2000	España, Lugo, 1988-1997	6,4
Graña, 2001	España, Galicia, 1978-1990	5,6
Mok, 2002	China, HongKong, 1978-2000	2,6
Jaber, 2002	Israel, Taibe (barrio árabe)	120
Al-Rawi, 2003	Iraq, Saglawia, 1999-2000	17
Kaneko F, 2003	Japón, Corea, China, Irán, Arabia Saudí	13,5-22
Papoutsis, 2006	Alemania, Berlin Turcos en Alemania	1,47 77,37
Salvarani, 2007	Itália, Región Emilia 1988-2004	3,8
Mahr, 2007	Francia, barrio Seine-St Denis 2003 .Global .Europeos .Norte africanos .Asiáticos .Subsaharianos	7,2 2,4 35 17,9 5,6

dad al focalizar en síntomas diferentes) y la duración de la observación. A pesar de estas limitaciones, entre los últimos trabajos destacan dos que han ayudado a profundizar en el conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad en diferentes áreas y grupos poblacionales. Por una parte, la exhaustiva revisión efectuada por Yurdakul y Yazici [19] que ha recopilado la literatura previa sobre la prevalencia de la enfermedad y sus manifestaciones clínicas a lo largo del mundo, y el trabajo de Mahr y col [20] en el que han analizado la prevalencia de la EB en una población multiétnica residente en Francia. Fruto de estos y otros trabajos, se sabe que Turquía figura en un lugar muy destacado en el mapa de distribución de la EB ya que es el país donde la enfermedad alcanza una mayor prevalencia. Sin embargo, es importante destacar la variación dentro de su propio territorio que oscila entre los 20 casos por 100.000 habitantes en zonas rurales a los 421 detectados en Estambul [19] (Tabla 1). Le sigue la comunidad árabe de Israel con 120 casos por 100.000 habitantes y ya, a mucha distancia, Iraq, Japón, Corea, China, Irán y Arabia con prevalencias entre 13 y 22 casos por 100.000 habitantes [21]. Los datos disponibles muestran que en el resto del mundo la frecuencia es muy inferior. Así la menor prevalencia registrada es en el Reino Unido y Estados Unidos con menos de 0,64 casos por 100.000 habitantes. En general, el continente africano está poco representado en los estudios

**Tabla 3.** Prevalencia del Síndrome de Behçet estimada en Seine-Saint-Denis County, Francia en 2003 (por 100.000 habitantes adultos). Obtenido de Mahr et al. [20].

ORIGEN ÉTNICO	Nº de casos	Prevalencia ( IC 95%)
Europeo	19	2,4 (0,6-7,2)
Norte africano	43	34,6 (24,4-47,5)
Asiático (incluyendo Turquía)	11	17,5 (10,7-27,2)
Africano Sub-Saharai	3	5,1 (2,2-11,7)
Franceses no continentales	3	6,2 (2,8-13,1)
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>	<b>7,1 (3,5-14,4)</b>

pero en uno reciente se ha analizado la prevalencia de la EB entre individuos norteafricanos en Francia y, de forma sorprendente, la ha estimado en 35 casos por 100.00 habitantes [20], lo que sugiere que puede ser una población en la que la EB esté infra-diagnosticada. Nuestro país está representado por dos estudios [22,23] realizados ambos en Galicia, que han cifrado la prevalencia en torno a 6 casos por 100.000 habitantes (Tabla 2).

Otro aspecto importante que se recoge en los estudios epidemiológicos son algunas diferencias regionales en relación a la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas. Los síntomas iniciales, la combinación de los mismos y la cronología que

siguen a lo largo de la evolución de la enfermedad, son muy variables, de manera que la heterogeneidad clínica es una de las características fundamentales de la EB. Algunos pacientes sólo muestran afectación mucocutánea mientras que otros presentan trastornos oculares que les lleva a la ceguera y otros, con mucha menor frecuencia, tiene afectación de sistema nervioso central, territorio vascular o gastrointestinal que pueden llegar a comprometer su vida o dejarles secuelas graves. En otras palabras, existen subgrupos de pacientes en función de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y uno de los elementos que los condicionan son los factores regionales o étnicos. Así, vemos que la afecta-

ción gastrointestinal es muy frecuente en pacientes del Lejano Oriente pero no entre pacientes de origen turco, o que el test de patergia positivo es más frecuente en pacientes de origen mediterráneo, turcos y japoneses que en aquellos del norte de Europa y Estados Unidos [1].

#### Factores genéticos y ambientales

La explicación de las diferencias de prevalencia entre distintas poblaciones se ha centrado en factores genéticos y ambientales. Los estudios más recientes parecen dar una importancia más determinante a la carga genética [19,20]. En uno de ellos, en el que se analizó una población residente en un suburbio de París de origen diverso, proveniente de países africanos y asiáticos, se puso de manifiesto que la prevalencia fue diferente según el origen étnico de los pacientes [20] (Tabla 3). Como era de esperar, entre los enfermos de origen asiático la EB fue más prevalente que entre los europeos pero, de forma inesperada, fue superada por la de los de origen norte-africano. Otro dato a favor de la influencia de los factores genéticos es el hecho de que la EB fue más frecuente en pacientes de origen turco que vivían en Alemania que en la población de origen alemán [24]. Además, existe cierta agregación familiar, que si bien es rara en pacientes de origen caucásico, está presente hasta en el 12% de los no caucásicos. Entre los pacientes turcos, el riesgo relativo familiar se ha cifrado en 11-52, lo que sugiere una predisposición genética si-

**Tabla 4.** Prevalencia estimada del Síndrome de Behçet y otras vasculitis en Seine-Saint-Denis County, Francia en 2003 (por 100.000 habitantes adultos). Obtenido de Mahr et al. [20]

ENFERMEDAD	Prevalencia
Behçet	7,1
Poliarteritis nudosa	3,0
Poliangeitis microscópica	2,5
Granulomatosis de Wegener	2,4
Síndrome de Churg-Strauss	1,1
<b>TOTAL</b>	<b>9,0</b>

milar a la que se observa en la enfermedad inflamatoria intestinal [24].

La susceptibilidad genética se ha relacionado con polimorfismos en el gen HLA-B, particularmente en el B51, del que se han descrito más de 34 variantes alélicas [25]. También en este aspecto, la asociación es más marcada entre pacientes turcos y japoneses que entre caucásicos, en los que la variante más frecuente es la B57. Con respecto a otros posibles genes implicados los estudios no son concluyentes. En este sentido, se ha publicado de forma reciente el primer estudio pangenómico o GWAS (*genome wide association study*) que ha concluido que los *locus* en los que reside la mayor susceptibili-

dad genética para esta enfermedad son los correspondientes a los antígenos de histocompatibilidad HLA-B y HLA-A [26]. Sin embargo, hasta ahora los mecanismos biológicos por los que se expresan estos genes son desconocidos.

Los factores ambientales parecen jugar un papel como posibles desencadenantes de la enfermedad en personas genéticamente predispuestas, y también como condicionantes de su expresividad clínica. Numerosos estudios aportan datos que van a favor de esta hipótesis, entre los que destacan algunos sobre población inmigrada. Así, se ha visto que la enfermedad es menos frecuente, hasta 5 veces, entre individuos turcos emigrados a Alemania que en individuos que viven en Turquía, aunque su prevalencia supera a la de los nativos, y lo mismo sucede con los individuos japoneses emigrados a Estados Unidos y Hawai [25,27]. En este punto, sin embargo, es importante recordar que la prevalencia en los lugares de origen también puede ser heterogénea, como se ha comentado en el caso de Turquía [28-31], dato que también es considerado por algunos autores como muestra de la influencia de los factores ambientales. Otro dato más a favor de esta influencia ambiental es la diferente prevalencia entre gemelos homocigotos [32].

Como se ha comentado anteriormente, los factores ambientales no sólo influyen en la prevalencia sino también en la heterogeneidad de la expresión clínica de la enfermedad. Este es el argu-

mento con el que se explica en un estudio reciente sobre la EB en Corea las significativas diferencias halladas en la gravedad clínica de esta enfermedad entre los pacientes del este y del oeste del país [33]. Los factores ambientales también podrían explicar que se manifieste de forma más leve entre los pacientes que no provienen de zonas endémicas [34,35].

De forma reciente, autores japoneses han descrito un posible declive en la incidencia en la prevalencia de la EB y un cambio en el espectro, hacia una menor gravedad de las lesiones mucocutáneas [36] y una mayor prevalencia de artritis y afectación gastrointestinal y vascular. Este cambio es significativo ya que la japonesa es una población homogénea, genéticamente predispuesta y con poca inmigración. Se ha relacionado con cambios ambientales como mayor higiene y por consiguiente menor número de infecciones orales [37]. Sin embargo, son necesarios más estudios epidemiológicos que corroboren esta tendencia.

Conocer en profundidad el papel que juega el entorno en la diferente expresión clínica de la EB es de vital importancia. Es por ello que se necesitan estudios epidemiológicos controlados que lo evidencien y ayuden a entender mejor la influencia de los factores ambientales en la aparición y la recidiva de la EB, lo que puede ayudar a predecir las formas más graves de la enfermedad y a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas [37,38].

La causa ambiental que con mayor probabilidad puede jugar

un papel es la infecciosa. Se han implicado agentes víricos como virus herpes, virus de hepatitis, parvovirus B19, pero también algunas bacterias como *Borrelia*, micobacterias, *Helicobacter pylori*, varios antígenos estreptocócicos y *Saccharomyces cerevisiae* [25].

### Edad-Sexo

La enfermedad suele debutar en la tercera década de la vida [19,25], raramente a partir de los 50 años y en jóvenes, aunque se han descrito casos en niños, sobre todo en forma de afectación ocular, aunque no exclusivamente [39,40].

En cuanto al sexo no se puede hablar de un predominio específico [19], si bien algunos autores señalan que en las poblaciones del Mediterráneo oriental es más prevalente en varones mientras que en Asia sería más prevalente entre mujeres [25]. En lo que parece existir más consenso es que los varones y pacientes jóvenes presentan formas más graves [25,33,41] de la enfermedad, especialmente con afectación ocular grave y de sistema nervioso central. Algunos estudios muestran, sin embargo, que el inicio a partir de los 40 años no se relaciona con un mejor pronóstico [42,43].

La reflexión más importante en cuanto a la epidemiología de la EB queda reflejada en un reciente editorial de Yazici y col. [44]. En él, los autores inciden en el estrecho vínculo que se establece entre la epidemiología y la capacidad de diagnóstico de una enfermedad de forma que, en general, cuanto más prevalente es, más se conoce y más se diagnos-

tica. Esta aseveración está respaldada por dos estudios de Marh y col. en los que se analizó la prevalencia de la EB [20] y de otras vasculitis [45] en una población de origen diverso de un suburbio de París proveniente de países africanos y asiáticos. Los estudios se realizaron con un diseño de captura-recaptura, más común en veterinaria que en estudios en humanos, dado que en estos es difícil cumplir las tres condiciones que exige: comunidad cerrada, muestra representativa de la población de origen e independencia entre las muestras. En consecuencia, en humanos a este diseño se le atribuye una infraestimación de la prevalencia calculada entorno al 20%. Los estudios de Marh antes comentados son comparables al estar realizados en la misma población y con este mismo diseño, de forma que la EB es más prevalente que las otras vasculitis sistémicas (Tabla 4). A pesar de ello, cabe decir que la EB es una enfermedad más huérfana que las otras vasculitis, no sólo porque cumple los criterios que se exige para ello en Europa (menos de 1 caso cada 2.000 habitantes), sino porque es más desconocida para los médicos, lo que está en relación con el menor espacio que se dedica a ella en la literatura médica de referencia en relación a las demás vasculitis.

Podemos concluir que la EB es más frecuente de lo que parece y que está infradiagnosticada en Europa occidental. Es por ello que, como subrayan Yazici y col [44] se deben aplicar criterios diagnósticos o de clasificación

para detectarla. Unos y otros son útiles pero su valor depende de la probabilidad pre-test y ésta, a su vez, de que estos criterios se adapten a la población a la que se aplican. Para ello deben basarse en estudios epidemiológicos diseñados para calcular la prevalencia de las formas clínicas predominantes en cada área geográfica específica.

En conclusión pues, es importante conocer mejor la epidemiología regional de la EB para mejorar su diagnóstico.



### BIBLIOGRAFÍA

1. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease - a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32:178-88.
2. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C. Behçet's disease: from east to west. *Clin Rheumatol* 2010;29:823-33.
3. International Study Group for Behçet's Disease Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
4. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). Evaluation of the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD). *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(suppl 42):S13.
5. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD). *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(suppl 42):S14-S15.
6. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Jiménez-Hernández M, et al. Etiopathogenesis of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2010;9:241-5.
7. Direskeneli H. Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology* 2006;45:1461-5.
8. Yazici H. The place of Behçet's syndrome among the autoimmune diseases. *Intern Rev Immunol* 1997;14:1-10.

9. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Curr Op Rheumatol* 2011;23:24-31.
10. Melikoglu M, Kural-Seyahi E, Tascilar K, et al. The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:40-6.
11. Kaklamani PG, Calamia KT. Behçet's disease: an update on pathogenesis, diagnosis and management of vascular involvement. *Rheumatol Rep* 2010; 2:e2.
12. Galon J, Aksentijevich I, McDermott MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Op Immunol* 2000;12:479-86.
13. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. *Horror autoinflammaticus*: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease (\*). *Annu Rev Immunol* 2009;27:621-68.
14. Gul A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:81-3.
15. Koné-Paut I, Sanchez E, Le Quellec A, Manna R, Touitou I. Autoinflammatory gene mutations in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66:832-4.
16. Touitou I, Magne X, Molinari N, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat* 2000;16:271-2.
17. Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, et al. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: Casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl. 38):S64-S66.
18. Yazici H, Fresko I. Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(Suppl 38):S1-S2.
19. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:793-809.
20. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum* 2008;58:3951-9.
21. Kaneko F, Nakamura K, Sato M, Tojo M, Zheng X, Zhang JZ. Epidemiology of Behçet's disease in Asian countries and Japan. *Adv Exp Med Biol.* 2003; 528:25-29.
22. González Gay MA, García Porrua C, Branas F et al. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in area of Northwestern Spain. *J Rheumatol* 2000;27:703-7.
23. Graña J, Sanchez Meizoso MO, Galdo F. Epidemiological aspects of Behçet's disease in Galicia. *J Rheumatol* 2001;28:2565-6.
24. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al. Prevalence of Adamantides-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5 Suppl 42):S125.
25. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
26. Meguro A, Inoko H, Ota M, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010;69:747-54.
27. Hirohata T, Kuratsune M, Nomura A, Jimi S. Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii: with particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J* 1975;34:244-6.
28. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
29. Cakir N, Dervis E, Benian O, et al. Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(Suppl 34):S53-5.
30. Demirhindi O, Yazici H, Binyildiz P, et al. The prevalence of Behçet's disease in Fener village (Silivri, Istanbul) and its surroundings. *Cerrahpasa Tip Fak Derg* 1981;12:509-14.
31. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantides-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22.
32. Gul A, Inanc M, Ocal L, et al. HLA-B51 negative monozygotic twins discordant for Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1997;36:922-3.
33. Choe JY, Chung WT, Lee SW, Lee SS, Choi CB, Park SH, Kim SK. Regional distinction for the clinical severity of Behçet's disease in Korea: four university-based medical centers study. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Jul-Aug;28(4 Suppl 60):S20-6.
34. Yazici Y, Moses N. Clinical manifestations and ethnic background of patients with Behçet's syndrome in a US cohort [abstract]. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S502.
35. Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG, et al. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia area of northern Italy: a seventeen year population-based study. *Arthritis Rheum* 2007;57:171-8.
36. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:125-32.
37. Direskeneli H, Mumcu G. A possible decline in the incidence and severity of Behçet's disease: implications for an infectious etiology and oral health. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4 Suppl 60):S86-90.
38. Yazici Y, Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:429-35.
39. Atmaca L, Boyvat A, Yalçında FN, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behçet disease in children. *Ocular Immunol Inflamm* 2011;19:103-7.
40. Ozen S. Pediatric onset Behçet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:585-9.
41. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-9.
42. Tsai J, Chen G-S, Lu Y-W, Wu CS, Lan CC. Late-onset Behçet's disease does not correlate with indolent clinical course: report of seven Taiwanese patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2008;22:596-600.
43. Saricaoglu H, Karadogan KS, Bayazit N, Yucel A, Dilek K, Tunali S. Clinical features of late-onset Behçet's disease: report of nine cases. *Int J Dermatol* 2006;45:1284-7
44. Yazici H, Seyahi E, Yurdaku S. Behçet's syndrome is not so rare: why do we need to know? *Arthritis Rheum* 2008;58:3640-3.
45. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9.



Jenaro Graña Gil y José Manuel Lema Gontad.

Servicio de Reumatología. CHU A Coruña.

## Enfermedad de Behçet: patología y patogenia

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad/síndrome de Behçet (EB), aunque en muchas ocasiones se manifiesta como una vasculitis, es una *enfermedad inflamatoria sistémica*.

Si la consideramos una *vasculitis sistémica* sería la única capaz de afectar a vasos de todos los tamaños (pequeños, medianos y grandes), tanto arteriales como venosos.

Su origen es desconocido y, como en otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias, se recurre a la explicación de la *actividad inmune aberrante* desencadenada por la *exposición a un agente externo*, quizás infeccioso, en personas con una predisposición *genética poligénica*.

Entre los desencadenantes se ha encontrado algún papel patogénico en algunos antígenos bacterianos (proteínas de choque calórico (heat shock-HSP), *antígenos estreptocócicos*) u organismos (*helicobacter pylori*, *virus herpes simplex*, parvovirus B19) con reacción cruzada con péptidos humanos.

También se le otorga algún papel a la *alteración de la inmunidad innata* con posibles deficiencias de la lectina unida a la manosa (mannose-binding) o altera-

ciones en la expresión de los receptores tipo Toll (Toll-like, TLRs).

En *inmunidad adquirida* hay evidencia de activación celular inmune y alteraciones en las cifras de las subpoblaciones de células T con predominio de la respuesta TH1 (T helper 1) sobre la TH2, que también se ha encontrado aumentada. Y hay evidencia de activación *humoral* con producción de autoanticuerpos contra diferentes dianas, y presencia de inmunocomplejos.

Una característica de la EB es la *disfunción endotelial* y la activación de los *leucocitos polimorfonucleares*.

Desde el punto de vista histológico, en muchos pero no en todos los tejidos afectados, se encuentra una vasculitis. La lesión clásica de la EB es una *perivasculitis leucocitoclástica necrotizante obliterativa y trombosis venosa con infiltración linfocítica de capilares, venas y arterias* de todos los tamaños.

### PATOGENIA Genética

La predisposición genética a la EB se considera poligénica y se desarrolla con más detalle en otro capítulo de esta monografía.

En resumen, decir que se ha asociado fundamentalmente con genes relacionados con el complejo HLA, pero que cada vez hay más evidencia de la participación de otros genes.

#### Genes HLA

Es bien conocida la asociación entre la EB y el HLA-B51, que no solo parece aumentar el riesgo de EB sino también su gravedad, y es consistente en múltiples localizaciones geográficas [1,2]. El HLA-B51 aparece con más frecuencia en los casos con agregación familiar que en los casos esporádicos, y los hijos de pacientes que presentan la enfermedad pueden tener un inicio precoz (anticipación genética). Esta característica se ha relacionado, en muchas enfermedades genéticas, con un aumento de repetición de nucleótidos en las generaciones sucesivas. En la EB se ha descrito una triple repetición del polimorfismo del microsatélite (GTC) dentro del gen del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MICA) [3,4].

#### Genes NO-HLA

Como enfermedad compleja que es, los polimorfismos genéticos no-HLA pueden también contribuir a la susceptibilidad en la EB. Los estudios que utilizan el análi-

sis de un solo gen candidato no son muy esclarecedores, y la lista de posibles genes asociados es muy amplia (TNF, MEFV, ICAM1; eNOS, etc). La aproximación utilizando grupos amplios de genes (GWAS; genomawide association) pueden ayudar a revelar polimorfismos frecuentes pero menos penetrantes en estas enfermedades poligénicas. Los estudios realizados hasta ahora tampoco han resultado definitivamente esclarecedores [5].

### Etiología Infecciosa

Los agentes infecciosos se han relacionado con la EB mediante cuatro hipótesis: bacteriana, con el estreptococo en primer plano; vírica; indirecta mediante HSP y reactiva, mediante reacción cruzada o mimetismo molecular [6].

Las manifestaciones orales aumentan tras la manipulación dental, y la mala higiene dental se relaciona con una peor evolución de la enfermedad, mientras que los antibióticos que mejoran la salud oral parecen beneficiosos para la EB [7]. En estudios *in vitro* se observó hiperreactividad inmune al estreptococo y aumento de la producción de IFN- $\gamma$  e IL-6 por linfocitos activados por *E. coli* y *S. aureus* [8].

Un dato importante, y con posible influencia en la interpretación de la reacción patérgica (la limpieza intensiva de la piel disminuye su positividad [9]), es que las lesiones pustulosas no son estériles [10]. No hay un único germen asociado sino varios (*S. aureus*, *P. acnés*, *S. coag-neg*, *E. coli*, *Prevotella sp*), y la persistencia, más que la identidad de la infec-

ción, puede ser importante para la patogenia.

En el apartado de los virus destacan los estudios sobre el herpes (herpes simplex virus-HSV). Se ha descrito tanto una mayor proporción de anticuerpos séricos anti-HSV-1 en pacientes con EB, en comparación con controles, como un incremento en la actividad de las células T citotóxicas frente al HSV-1 [11], aunque el tratamiento anti-HSV no ha demostrado utilidad [12].

### Inmunidad Innata

#### Activación neutrofílica

Los neutrófilos son claves en la respuesta inmune innata y tienen un papel estelar en manifestaciones típicas de la EB como la folliculitis pustular, la patergia y el hipopion. Las investigaciones sobre la producción de superóxido, la fagocitosis, la quimiotaxis y la adhesión endotelial han mostrado resultados contradictorios, probablemente por problemas metodológicos, distintos grados de actividad clínica o efectos de fármacos.

Se ha propuesto que los neutrófilos en la EB estarían preactivados y que su respuesta de producción superóxida se vería disminuida por esta preactivación basal [13]. Así, agentes como fMLP o citocinas como el TNF $\alpha$  y el factor estimulador de colonias GM-CSF estimularían a los neutrófilos *in vivo* pero sin provocar la activación completa [14].

La apoptosis de los neutrófilos está disminuida, especialmente en los varones, que tienen, generalmente, una enfermedad más grave [15].

#### Linfocitos T- $\gamma\delta$

Los linfocitos T- $\gamma\delta$  son una subpoblación de los linfocitos T (1-10% de los linfocitos T de sangre periférica), con un importante papel en la inmunidad innata como *primera línea de defensa* contra microorganismos, vigilancia frente a tumores y posible modulación de respuestas autoinmunes. La cifra plasmática de estas células está elevada en la EB con un perfil de activación preferentemente policlonal [16]. En las lesiones mucosas/cutáneas activas, también se han encontrado aumentadas, con posible relación con la regulación al alza de HSP60 [17].

#### Linfocitos T NK y citotóxicos

El número de linfocitos NK (natural killer) está notablemente aumentado en la EB activa [18]. En pacientes con uveítis, los linfocitos T CD8<sup>bright</sup>CD56<sup>+</sup> se caracterizan por fenotipos citotóxicos efectores con receptores funcionales NK y actúan como fuertes efectores citotóxicos mediante las vías dependientes de Fas-ligando y perforina [19].

Al analizar los diferentes modelos de expresión de los receptores reconocedores de HLA en los linfocitos T y NK en la EB, se encontró un aumento de expresión de CD94, un miembro de la familia de receptores de la lectina tipo-C que se unen a HLA-E en los linfocitos NK-CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, y en los T-CD3<sup>+</sup> y CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> [20].

### Autoinflamación

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por episodios repetidos de inflamación de na-

turalidad innata principalmente mediados por neutrófilos y no presentan elevación de autoanticuerpos ni de linfocitos T antígeno-específicos. El prototipo es la fiebre mediterránea familiar que se asocia a mutaciones en el gen MEFV, que codifica la proteína pirina/marenostrina, y elevación de IL-1 [21].

La EB cursa de forma intermitente y presenta elevación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-18 y podría tener características autoinflamatorias [22].

Aunque en la EB se encontraron mutaciones del MEFV que se asociaban a una enfermedad más grave y a afectación vascular [23] y podría apoyar el carácter autoinflamatorio, hay más argumentos en contra. Así, no es un trastorno hereditario monogénico como la mayoría de los síndromes autoinflamatorios, tampoco tiene las características clínicas habituales (comienzo en la infancia, crisis paroxísticas de serositis o fiebre periódica) y, por otro lado, ni la panuveítis, vasculitis, patergia, hipercoagulabilidad y evolución benigna con los años que caracterizan a la EB aparecen en aquellos [24].

### Inmunidad Adaptativa

#### Inmunidad celular

En la EB se observa activación de las células T, tanto en los tejidos como en sangre periférica. El perfil de citocinas predominante es Th1, con aumento de IL-2 e IFN $\gamma$  en relación con enfermedad activa [25]. La IL-12, que conduce a la activación Th1 de los linfocitos T naïve, también está elevada tanto en sangre como en tejidos [26].

Los linfocitos Th2 y los niveles de sus citocinas (IL-4, IL-10, IL-13,...) son generalmente bajos [27], aunque en algunos casos se han encontrado elevadas en plasma, o con un patrón complejo de citocinas Th1 y Th2 en biopsias orales [28].

El nuevo subtipo Th17 (IL-17<sup>a</sup>, IL-17F, IL-22 y TNF $\alpha$ ) que se relaciona con la autoinmunidad órgano-específica se diferencia a partir de T naïve por la presencia de IL-6 y TGF $\beta$ . La EB activa se caracteriza por niveles elevados de IL-6, IL-10 e IL-17 en relación con los pacientes en remisión, aunque la elevación de IL-17 no es constante en todos los estudios [29].

#### Actividad reguladora

Los linfocitos T reguladores CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> están elevados en sangre periférica de EB pero también se han encontrado disminuidos tras ataques de inflamación ocular, por eso se ha propuesto que la actividad reguladora de las células T está deteriorada y/o es insuficiente [30].

### Autoinmunidad y Actividad de linfocitos B

La EB no tiene las características clínicas típicas de las enfermedades autoinmunes como el predominio femenino, la asociación con otras enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren o la presencia de anticuerpos antinucleares-ANA.

El número total de linfocitos B es normal, sin embargo expresan niveles aumentados de marcadores de actividad como CD13, CD33, CD80 o CD45RO [31].

También se han descrito autoanticuerpos contra antígenos de superficie celular como las células endoteliales o células mucosas, y, más recientemente y con técnicas de proteómica, contra antígenos específicos como la  $\alpha$ -enolasa,  $\alpha$ -tropomiosina, kinectina, antígeno S retiniano, SBP (selenium-binding protein) o esterasa-D, la mayoría en pacientes con uveítis y con un rol patogénico poco claro [32,33].

Entre los autoantígenos relacionados con los linfocitos T, la HSP60 es la más estudiada. Cuatro epítomos inmunodominantes de HSP60 indujeron respuestas celulares T y B en estudios con poblaciones inglesa, japonesa y turca [34]. Y el péptido 336-51 derivado de HSP60 es capaz de producir una respuesta proinflamatoria Th1 con producción de IFN $\gamma$ , IL-12 y TNF $\alpha$  [35].

Otro elemento crucial de la autoinmunidad es la asociación con los antígenos de histocompatibilidad (MHC). En las enfermedades autoinmunes suele haber una asociación con antígenos MHC de clase II que nos llevaría a una hipótesis de "enfermedad asociada a un péptido" que sería presentado en presencia del epítomo patogénico de clase II al linfocito CD4<sup>+</sup>Th, como en el *epítomo compartido* de la artritis reumatoide. Sin embargo, la EB se asocia a antígenos MHC de clase I como el HLAB51 cuyo papel mejor conocido es la presentación de antígenos de clase I de origen intracelular a los linfocitos T CD8<sup>+</sup> citotóxicos-supresores [36].

### Vías de Interacción de Respuesta Innata Adaptativa

La presencia de una reacción inflamatoria mantenida como la respuesta cutánea patérgica inespecífica o inducida por urato, sugiere que tanto las vías de respuesta inmune innata como la adaptativa se encuentran integradas en una respuesta inmune compleja en la EB. Por lo tanto, cualquier hipótesis explicativa de la patogenia de la EB debe de integrar ambas ramas de la respuesta inmune.

Una primera explicación sería similar a la que se produce en los síndromes autoinflamatorios, en donde una activación incontrolada de origen innato con sobreproducción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) y quimiocinas (CXCL-8) podrían activar una respuesta inespecífica de linfocitos T y B en la EB, como se ha visto en la FMF, aunque esta respuesta no parece ser patogénica en la FMF como debería de ser en la EB [37].

Se acepta que los neutrófilos son las primeras células efectoras en el proceso de la inflamación, sin embargo son generalmente incapaces de mantener este papel en las fases más tardías de la respuesta inmune [38]. Estas células tienen la capacidad de presentar el antígeno en condiciones de inflamación al expresar moléculas coestimuladoras y de MHC de clase II, y generan señales quimiotácticas, como el TNF $\alpha$ , que atraen a monocitos y células dendríticas (CDs) e inducen la diferenciación de los macrófagos hacia un

estado predominantemente pro o antiinflamatorio. También liberan IFN $\gamma$  y el estimulador de los linfocitos B (BLyS, BAFF) que provocan proliferación y maduración de los linfocitos B, respectivamente. Así, la *activación neutrofílica*, la *liberación de citocinas* y la presentación del antígeno pueden relacionar las vías innata y adaptativa, y, por lo tanto, dar un mayor papel a los neutrófilos que la simple “autoinflamación” [13] (si consideramos ésta como una respuesta inflamatoria limitada sin participación efectiva del sistema adaptativo como mencionamos en el párrafo anterior).

Una hipótesis atractiva es la que propone una “infección persistente” como activadora de los neutrófilos en la EB. Los inflamomas asociados a la criopirina de los neutrófilos pueden ser activados por peptidoglicanos bacterianos, RNA bacteriano y varias toxinas de bacterias gram-negativas [39]. Las vías del inflamoma y las de los recientemente descritos receptores reconocedores de patrones (PRRs) como los receptores tipo Toll (TLRs) se cruzan ya que ambas son sensores de productos bacterianos. De esta forma, la respuesta adaptativa aumentada de la EB con respecto a las enfermedades autoinflamatorias podría estar relacionada con una infección oral y/o cutánea persistente.

Por otro lado, y en sentido inverso, además de las respuestas adaptativas a los epítomos “de reacción cruzada” bacterianos y humanos de la HSP60 humana, ésta también puede activar de

forma directa la inmunidad innata mediante los TLRs [40]. Las HSPs liberadas de células necróticas (pero no de las apoptóticas) pueden activar CDs, y la HSP60 también induce su maduración con aumento de la expresión de MHC de clase II, CD40, CD54 y CD86, y proliferación alogénica de linfocitos T con perfil Th1 [41,42]. Tanto la HSP60 humana como los extractos estreptocócicos son capaces de activar a los neutrófilos de la EB para que expresen TLR6 [43].

Como los neutrófilos llegan muy pronto para iniciar la inflamación en los tejidos y tienen una vida útil muy corta, la limpieza del material apoptótico mediante las proteínas del sistema del complemento como la lectina portadora de manosa (mannose-binding lectin-MBL) y las proteínas surfactantes A y D es crítica para suprimir la inflamación. Si las CDs hacen una fagocitosis aberrante de los neutrófilos apoptóticos, como sucede en las vasculitis asociadas a ANCA, se puede desencadenar una respuesta adaptativa relacionada con los neutrófilos en la EB. Los niveles de MBL séricos están disminuidos en los pacientes con EB, y la deficiencia de MBL puede prolongar la exposición del sistema inmune adaptativo a los antígenos relacionados con los neutrófilos [44] y se ha relacionado con una baja eliminación de bacterias y una alta colonización de *S. mutans* [45].

Otro modelo apunta a un posible papel para los linfocitos T en la activación neutrofílica de la EB. El mayor quimioatractivo de

neutrófilos en la sangre periférica de los pacientes con EB es CXCL8, y su fuente son los linfocitos. Recientemente se ha descrito que clones de linfocitos T de procedencia cutánea de pacientes con EB producen CXCL8 y GM-CSF [46].

Los linfocitos  $\gamma\delta$  son también otro subtipo celular importante que une las respuestas innata y adaptativa. Pueden activar las CDs, pueden presentar antígenos y se pueden activar bajo condiciones de estrés mediante el reconocimiento de células dañadas. Como en la EB responden a los péptidos derivados tanto de los estreptococos como de la HSP60, podrían participar en la destrucción tisular y en la presentación de antígenos propios o externos a las células inmunes adaptativas [47].

En resumen, ambos sistemas, innato y adaptativo, están activados en la EB con un perfil de citocinas proinflamatorias Th1. En este contexto sería demasiado simple tratar de describir la EB como una enfermedad autoinmune o autoinflamatoria. Para clasificar este tipo de enfermedades es necesaria una nueva categoría, y esto es lo que propone McGonagle [48].

Así, el entramado de la familia de dominios de unión al nucleótido ricos en repeticiones de leucina [nucleotide-binding domain, leucine-rich repeat containing family (NRL) network] ha proporcionado puntos de vista claves tanto genéticos como moleculares en enfermedades hasta ahora consideradas autoinmu-

nes. El Inflamasoma consiste en una plataforma molecular constituida por receptores tipo NOD (NLR), la molécula adaptadora ASC y pro-caspasa-1, la cual dispara la activación de caspasa-1 que madura y permite la secreción de citocinas proinflamatorias IL-1beta e IL-18 [49]. Y los NLR son parte de los PRR o receptores reconocedores de patrones de patógenos o peligro, como son también los receptores tipo Toll (TLR) y los receptores tipo RIG-1 (RLR).

Los procesos relacionados con NRL incluirían, entre otros, los síndromes autoinflamatorios monogénicos (síndromes periódicos relacionados con la criopirina), la enfermedad de Crohn, la gota y pseudogota, espondiloartropatías, uveítis anterior, Fiebre Mediterránea Familiar, EB, etc. La red NRL se asocia con aumentos de TNF o IL-1, y actúa de forma local en lugar de en los órganos linfoides primarios o secundarios. De esta manera, la red NRL identifica desde el punto de vista genético y molecular un robusto paradigma para la activación del sistema inmune innato contra sí mismo, y con una característica local tisular diametralmente opuesta a la autoinmunidad clásica, pero además, algunas de estas enfermedades tienen una importante relación con los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC), y esto establece un continuum entre las enfermedades asociadas a autoanticuerpos en un extremo, las enfermedades del sistema inmune innato en el otro y los proce-

sos asociados a los MHC de clase 1 en el medio [48].

### **Patogenia de las lesiones vasculares**

Al contrario que en la mayoría de las vasculitis, las lesiones vasculares de la EB son predominantemente venosas, pero puede haber embolias pulmonares por desprendimiento de trombos y hay infiltrados inflamatorios en las paredes vasculares [50]. Los anticuerpos contra las células endoteliales son frecuentes en pacientes con EB, tanto con manifestaciones vasculares como sin ellas. Estos anticuerpos se dirigen preferentemente contra la  $\alpha$ -enolasa, incrementan la expresión de ICAM-1 en las células endoteliales y pueden activar la cascada de MAP (mitogen-activated protein) mediante la señal extracelular regulada por quinaasa [51].

### **Alteraciones en la Coagulación**

Aunque tanto las vías de la coagulación como de fibrinólisis parecen estar activadas en los pacientes con EB con o sin trombosis, no ha podido demostrarse ningún defecto específico en la cascada de la coagulación. Ni las alteraciones o asociaciones detectadas en Proteína C, Proteína S, Antitrombina III, Factor V Leiden, mutaciones 20210A de la Protrombina, Anticuerpos anticardiolipina, Complejo Plasmina- $\alpha$ 2-antiplasmina, etc parecen consistentes ni uniformes. Sin duda, la disfunción endotelial resultante de un proceso vasculítico de sustrato inmunológico es

clave en la tendencia trombótica de estos pacientes [49].



## BIBLIOGRAFÍA

- de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1287
- Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Montoya A, Alonso C, Galdo F. Enfermedad de Behçet y HLA en Galicia. *Rev Esp Reumatol* 1987; 14: 214-217.
- Mizuki N, Ota M, Kimura M, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:1298.
- Graña Gil J, López-Larrea C, Torre JC, Blanco González F.J., Freire González M., Martínez-Borra J, González S., Galdo Fernández F. HLA-B51 and MICA genes in Behçet's disease patients from Galicia (Northwest of Spain). *Yonsei Med J* 2000; 41:37
- Gül A, Ohno S. Genetics of Behçet's Disease. In: Yazici Y, Yazici H (eds.), *Behçet's Syndrome*. Springer Science+Business Media 2010:265-276
- Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gul A, Onoe K et al (2003) Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 60(9):1903-1922
- Karacayli U, Mumcu G, Simsek I, Pay S, Kose O, Erdem H et al (2009) The close association between dental and periodontal treatments and oral ulcer course in Behçet's disease: a prospective clinical study. *J Oral Pathol Med* 38(5):410-415
- Hirohata S, Oka H, Mizushima Y (1992) Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* 140(2):410-419
- Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C (1993) Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 52(8): 619-620
- Hatemi G, Bahar H, Uysal S, Mat C, Gogus F, Masatlioglu S et al (2004) The pustular skin lesions in Behçet's syndrome are not sterile. *Ann Rheum Dis* 63(11):1450-1452
- Hamza M, Elleuch M, Slim A, Hamzaoui K, Ayed K (1990) Antibodies to herpes simplex virus in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 9(4):498-500
- Davies UM, Palmer RG, Denman AM (1988) Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol* 27(4):300-302
- Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Kibaroglu A, Yavuz S, Ergun T, Akoglu T (2001) Neutrophil activation in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 19(5 Suppl 24):S19-S24
- Hallett MB, Lloyds D (1995) Neutrophil priming: the cellular signals that say 'amber' but not 'green'. *Immunol Today* 16(6):264-268
- Yavuz S, Ozilhan G, Elbir Y, Tolunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H (2007) Activation of neutrophils by testosterone in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 25(4 Suppl 45): S46-S51
- Freysdottir J, Hussain L, Farmer I, Lau S-H, Fortune F (2006) Diversity of gammadelta T cells in patients with Behçet's disease is indicative of polyclonal activation. *Oral Dis* 12(3): 271-277
- Ergun T, Ince U, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gurbuz O, Gurses L et al (2001) HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 45(6): 904-909
- Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Adachi K, Miura Y, Nakane A et al (1985) Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphoid cells in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 113(3):313-318
- Ahn JK, Chung H, Lee DS, Yu YS, Yu HG (2005) CD8brightCD56+ T cells are cytotoxic effectors in patients with active Behçet's uveitis. *J Immunol* 175(9):6133-6142
- Saruhan-Direskeneli G, Uyar FA, Cefle A, Onder SC, Eksioglu-Demiralp E, Kamali S et al (2004) Expression of KIR and C-type lectin receptors in Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 43(4):423-427
- Stojanov S, Kastner DL (2005) Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17(5):586-599
- Espinosa G, Arostegui JI, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yague J, Font J. Behçet's disease. and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Jul-Aug;23(4 Suppl 38):S64-6
- Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H (2003) MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol* 21(4 Suppl 30):S35-S37
- Yazici H, Fresko I (2005) Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: what's in a name? *Clin Exp Rheumatol* 23(4 Suppl 38):S1-S2
- Frassanito M, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F (1999) Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 42:1967-1974
- Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, Nara K, Takada E, Masuda C et al (2005) Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behçet's di-

- sease. *Clin Exp Immunol* 139(2):371-378
27. Mantas C, Direskeneli H, Eksioğlu-Demiralp E, Akoglu T (1999) Serum levels of Th2 cytokines IL-4 and IL-10 in Behçet's disease. *J Rheumatol* 26(2):510-512
  28. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F (2006) Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol* 35(6):472-475
  29. Chi W, Zhu X, Yang P, Liu X, Lin X, Zhou H et al (2008) Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet's patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49(7):3058-3064
  30. Hamzaoui K (2007) Paradoxical high regulatory T cell activity in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 25(4 Suppl 45):S107-S113
  31. Eksioğlu-Demiralp E, Kibaroglu A, Direskeneli H, Yavuz S, Karsli F, Yurdakul S et al (1999) Phenotypic characteristics of B cells in Behçet's disease: increased activity in B cell subsets. *J Rheumatol* 26(4):826-832
  32. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH et al (2003) Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 48(7):2025-2035
  33. Okunuki Y, Usui Y, Kezuka T, Hattori T, Masuko K, Nakamura H et al (2008) Proteomic surveillance of retinal autoantigens in endogenous uveitis: implication of esterase D and brain-type creatine kinase as novel autoantigens. *Mol Vis* 14:1094-1104
  34. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G (2003) The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 21(4 Suppl 30):S44-S48
  35. Nagafuchi H, Takeno M, Yoshikawa H, Kurokawa MS, Nara K, Takada E et al (2005) Excessive expression of Txk, a member of the Tec family of tyrosine kinases, contributes to excessive Th1 cytokine production by T lymphocytes in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 139(2):363-370
  36. Gul A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ (2001) Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* 44(1):239-240
  37. Simsek I, Pay S, Pekel A, Dinc A, Musabak U, Erdem H et al (2007) Serum proinflammatory cytokines directing T helper 1 polarization in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 27(9):807-811
  38. Nathan C (2006) Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 6(3):173-182
  39. Martinon F, Agostini L, Meylan E, Tschopp J (2004) Identification of bacterial muramyl dipeptide as activator of the NALP3/cryopyrin inflammasome. *Curr Biol* 14(21):1929-1934.
  40. Vabulas RM, Wagner H, Schild H (2002) Heat shock proteins as ligands of toll-like receptors. *Curr Top Microbiol Immunol* 270:169-184
  41. Basu S, Binder RJ, Suto R, Anderson KM, Srivastava PK (2000) Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF-kappa B pathway. *Int Immunol* 12(11):1539-1546
  42. Flohe SB, Bruggemann J, Lendemann S, Nikulina M, Meierhoff G, Flohe S et al (2003) Human heat shock protein 60 induces maturation of dendritic cells versus a Th1-promoting phenotype. *J Immunol* 170(5):2340-2348
  43. Yavuz S, Elbir Y, Tulunay A, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H (2008) Differential expression of toll-like receptor 6 on granulocytes and monocytes implicates the role of microorganisms in Behçet's disease etio-pathogenesis. *Rheumatol Int* 28(5):401-406
  44. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T et al (2005) Serum mannose-binding lectin levels are decreased in Behçet's disease and associated with disease severity. *J Rheumatol* 32(2):287-291
  45. Mumcu G (2009). Association of salivary *S. mutans* colonization, mannose-binding lectin deficiency and male gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 27(2 Suppl 53):S32-S36
  46. Keller M, Spanou Z, Schaerli P, Britschgi M, Yawalkar N, Seitz M et al (2005) T cell regulated neutrophilic inflammation in autoinflammatory diseases. *J Immunol* 175(11): 7678-7686
  47. Munz C, Steinman RM, Fujii S (2005) Dendritic cell maturation by innate lymphocytes: coordinated stimulation of innate and adaptive immunity. *J Exp Med* 202(2):203-207
  48. McGonagle D, Savic S, McDermott MF (2007) The NLR network and the immunological disease continuum of adaptive and innate immune-mediated inflammation against self. *Semin Immunopathol* 29(3):303-313
  49. Kanneganti, T. D., Lamkanfi, M., and Nunez, G. (2007). Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity* 27, 549-559
  50. Melikoglu M, Kural-Seyahi E, Tascilar K, Yazici H (2008) The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 35(1-2):40-46
  51. Lee KH, Cho HJ, Kim HS, Lee WJ, Lee S, Bang D (2002) Activation of extracellular signal regulated kinase 1/2 in human dermal microvascular endothelial cells stimulated by anti-endothelial cell antibodies in sera of patients with Behçet's disease. *J Dermatol Sci* 30(1):63-72



Marco Antonio Montes Cano y Mª Francisca González Escribano.

Servicio de Inmunología. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

## Genética de la enfermedad de Behçet

### INTRODUCCIÓN

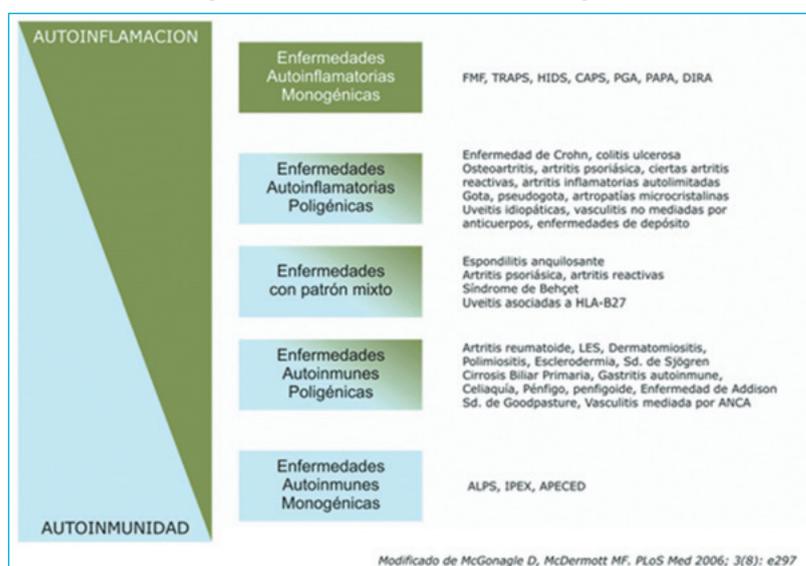
La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis sistémica de etiología desconocida caracterizada por episodios recurrentes de aparición de aftas orales, úlceras genitales y lesiones en la piel, afectación ocular y manifestaciones gastrointestinales y neurológicas [1]. Esta enfermedad se ha clasificado tradicionalmente como autoinmune aunque en la actualidad se piensa estaría mejor incluida dentro de las enfermedades autoinflamatorias [2]. La distinción entre ambos tipos de patologías es difícil salvo que se trate de enfermedades monogénicas, es decir, causadas por mutaciones en un solo gen, entonces, si la mutación se encuentra en un gen que codifica una proteína relacionada con el sistema inmune adaptativo, la enfermedad se puede catalogar sin duda como autoinmune, por el contrario, si las mutaciones se encuentran en un gen que codifica alguna proteína del sistema inmune innato se clasifican como autoinflamatorias. Sin embargo, aquellas enfermedades cuya base genética es poligénica son de más difícil clasificación, ya que su inclusión en un grupo u otro depende de que los componentes del sistema que se encuentran alterados pertenezcan mayoritariamente al brazo adaptativo o innato del sistema inmune y ambos se relacionan estrechamente, tanto

desde el punto de vista fisiológico como patológico. Además, como sucede en la EB, en la mayoría de los casos la etiopatogénia de estas enfermedades es total o parcialmente desconocida (Figura 1). El conocimiento de las bases genéticas subyacentes a estas patologías ayudaría a conocer su etiopatogénia. En este sentido, y volviendo al ejemplo de las patologías del sistema inmune monogénicas, en los síndromes autoinflamatorios, la caracterización de los defectos genéticos subyacentes ha permitido profundizar en el conocimiento de la reacción inflamatoria y del papel central de la IL-1 en los síndromes relacionados con defectos en la activación del inflamasoma. Por último, el

conocimiento profundo de las rutas etiopatogénicas permitiría diseñar tratamientos más adecuados a cada patología.

En resumen, la EB es una enfermedad con causa desconocida y de clasificación incierta en la que se cree que determinados factores medioambientales son el detonante que desencadena la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. Se trata por tanto, como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias, de una patología multifactorial en la que, el conocimiento de los agentes medioambientales desencadenantes, está condicionado por la distancia

**Figura 1.** Espectro de patologías que pueden catalogarse desde autoinflamatorias monogénicas hasta autoinmunes monogénicas.



temporal entre la puesta en contacto con dicho agente y la aparición de las manifestaciones clínicas y el consecuente diagnóstico de la enfermedad (Figura 2).

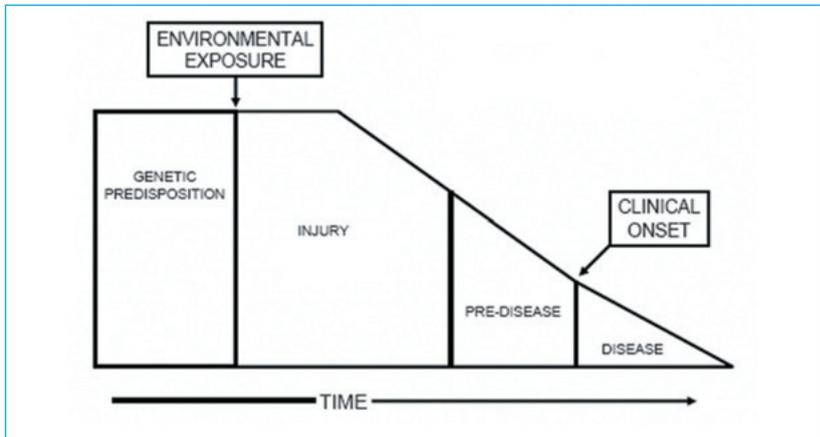
Esta revisión se centrará en las bases genéticas de esta patología que se asientan en los siguientes factores: etnicidad, con predominio de la enfermedad en población mediterránea y asiática [3]; agrupación familiar [4], con riesgo de desarrollo de la enfermedad mas elevado en familiares de pacientes que en la población general; mayor concordancia entre gemelos monozigotos que entre los dizigotos, si bien no existen muchos datos al respecto, un estudio recientemente publicado indica una concordancia del 33.3% entre los primeros frente al 12.5% entre los segundos, aunque con un número muy limitado de casos (6 y 8 parejas respectivamente) [5]; y, por último, asociación confirmada con determinados genes (Figura 3).

**ASOCIACIÓN CON HLA-B51**

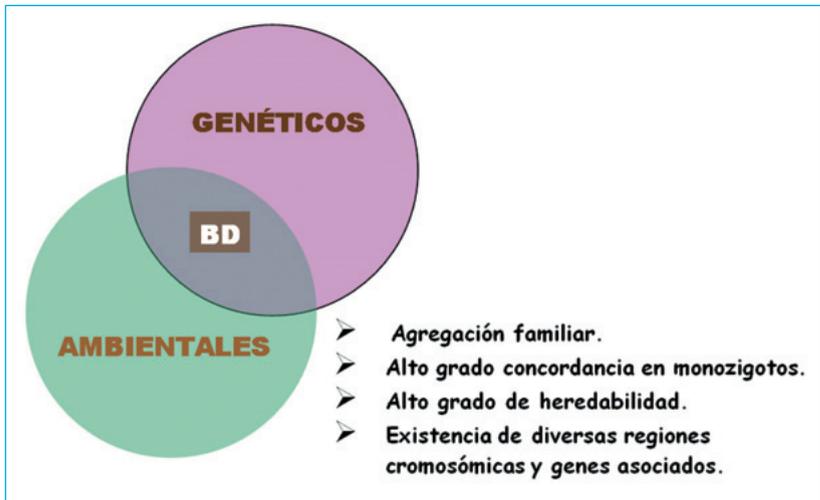
Centrándonos en el último punto, la asociación genética mas fuerte y consistentemente confirmada en diferentes poblaciones entre un gen y la EB es la descrita con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) humano (HLA) de clase I. En humanos, cada individuo presenta 3 tipos de moléculas HLA de clase I clásicas: HLA-A, HLA-B y HLA-C, y cada uno de nosotros tiene 2 formas de cada una de estas moléculas. Las moléculas HLA son codificadas por genes que se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21) (Figura 4).

Estos genes son altamente polimórficos, de manera que en la

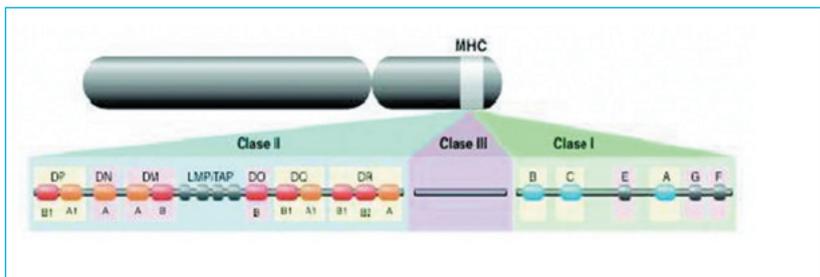
**Figura 2.** Modelo general de la historia natural de cualquier enfermedad multifactorial autoinmune o autoinflamatoria.



**Figura 3.** Factores que sustentan las bases genéticas de la enfermedad de Behçet.



**Figura 4.** Mapa genético de la región HLA (6p21).



población humana existen muchas formas diferentes (alelos) de los genes HLA-A\*, HLA-B\* y HLA-C\*. La molécula HLA de clase I que se ha asociado a EB en di-

ferentes poblaciones es una forma determinada de la molécula HLA-B, concretamente HLA-B51. Existe una fuerte correlación entre la frecuencia del HLA-B51 y la

incidencia de EB. Dicho de otra manera, la distribución geográfica de HLA-B51 refleja la distribución de la enfermedad. Este hecho condujo a Ohno et al. a sugerir que los factores genéticos de susceptibilidad a la enfermedad pudieron ser diseminados a través de la ruta de la seda por viajeros o tribus nómadas [6]. Los individuos que presentan esta molécula HLA-B presenta una OR de desarrollar EB entre 1.3 y 16 en diferentes poblaciones [3-7]. En un meta-análisis recientemente publicado, que incluye 4.800 pacientes y 16.289 controles de 70 estudios independientes publicados entre 1975-2007, se calcula una OR conjunta de 5,78 variando entre 5,31 y 7,20 según la localización geográfica [8].

Los métodos utilizados para detectar el polimorfismo en el sistema HLA han ido variando a lo largo del tiempo y con esta evolución ha ido cambiando también la nomenclatura del sistema, por ello, en los artículos más antiguos en los que se utilizan métodos serológicos, la enfermedad se describe asociada a HLA-B5, o incluso HLA-A5 (cuando no se conocía la diversidad de moléculas de clase I) y después a HLA-B51, que es un subtipo serológico de HLA-B5. Posteriormente, con la utilización de los métodos de biología molecular, se empieza a utilizar la nomenclatura correspondiente y se describe como asociada a HLA-B\*51 [9-24]. La utilización de métodos moleculares de tipaje ha permitido determinar que lo que se describía serológicamente como HLA-B51 esta en realidad codificado por

alelos diversos que dan lugar a distintas proteínas, es decir, HLA-B\*51 no es un alelo sino lo que se denomina hoy como un grupo alélico en el se incluyen casi 150 alelos diferentes que codifican 106 proteínas distintas [25], de ahí que estudios mas recientes traten de determinar cuales de todos estos alelos incluidos en el grupo HLA-B\*51 están asociados a la enfermedad [26-38]. Este punto no está totalmente aclarado, ya que, existen discrepancias entre estudios que encuentran la misma o diferente distribución de alelos B\*51 en pacientes y controles. El principal problema para resolver esta cuestión radica en el hecho de que el subalelo B\*5101 es el mas ampliamente distribuido a nivel universal y se encuentra consistentemente asociado a EB en diferentes poblaciones; sin embargo, el resto de los alelos son bastante infrecuentes y su frecuencia, siempre baja, es además variable entre poblaciones, por lo que es difícil establecer si alguno o algunos de ellos se encuentra asociado a la enfermedad. Sin embargo, B\*5108 se ha encontrado asociado tanto en nuestra población como en otras de oriente medio, Italia, Grecia, Turquía, Portugal y Alemania, por lo que este alelo parece también relacionado con la susceptibilidad a padecer la enfermedad [28,30,32,34,35,37]. Por otro lado, en determinadas poblaciones amerindias portadoras de HLA-B\*5102 no se han descrito casos de la enfermedad por lo que este alelo aparentemente no confiere susceptibilidad a la misma [39]. El establecimiento de los alelos de

susceptibilidad ayudaría a aclarar los mecanismos subyacentes a la asociación entre HLA-B51 y EB.

#### ASOCIACIÓN CON OTROS ALELOS HLA-B\* Y GENES HLA CLÁSICOS

Otro punto no totalmente aclarado, en cuanto a la relación entre la región HLA y la enfermedad, es la asociación con otras moléculas HLA clásicas. Así, se ha descrito asociación entre EB y HLA-A26 en población griega y japonesa [27,40], también se ha asociado la enfermedad a B\*3901 en japoneses [41], B\*15 en marroquíes [42], B\*5701 en pacientes de Gran Bretaña, una población con baja frecuencia de B\*51 y baja incidencia de BD y donde B\*5701 se encontró asociado con una OR de 4,5 [43]. Otras asociaciones se han descrito solamente en un estudio: B\*2702 en turcos [44] y B\*52 en israelitas [45], y en poblaciones con mezcla genética, como mestizos mejicanos, se han descrito asociados HLA-B\*44 y B\*56 [46]. Es interesante resaltar que muchos de estas moléculas HLA comparten secuencias aminoacídicas, bien en las zonas de unión al péptido, bien en las zonas de unión a los receptores NK, bien en ambas. Este hecho es interesante, ya que las bases de la asociación de alelos HLA con la enfermedad, podrían encontrarse tanto en la función de estas moléculas como presentadoras de antígeno a las células T CD8+ y, así, las moléculas que comparten residuos aminoacídicos en las zonas de unión al péptido, podrían unir con mayor afinidad un posible péptido relacionado con la enfermedad, como en su función

como ligandos y, por tanto, controladoras de las células NK. Nos encontramos, por tanto, con que la asociación entre HLA y EB puede ser debida a la participación de la inmunidad adquirida, de la inmunidad innata o de ambas, en el desarrollo de la enfermedad.

Otro problema en el estudio de la asociación entre HLA y EB (y en general en los estudios de HLA y enfermedad), es el problema generado por la existencia de bloques de ligamiento. Los genes del sistema HLA están situados a distancias relativamente cortas en el cromosoma, por lo que las recombinaciones entre ellos son raras y se suelen heredar en bloque, por lo que determinados alelos de diferentes loci se encuentran juntos más veces de las que cabría esperar si este fenómeno no existiera. Cuanto más cercanos estén 2 genes menor es la probabilidad de recombinación. En este sentido, los genes HLA-B y C, que se encuentran muy cerca y se heredan casi siempre juntos, de manera que, por ejemplo, un individuo que es HLA-B\*14 casi siempre será también HLA-C\*08, en una patología asociada a B\*14 sería muy difícil determinar, por estudios poblacionales, si la asociación es con B\*14 o con C\*08, y más aún si existe una contribución independiente de cada uno de ellos. HLA-B51, sin embargo, es bastante promiscuo y se encuentra en LD con diferentes HLA-C (C\*01, C\*02, C\*14, C\*15 y C\*16). Se han publicado diversos estudios tratando de dilucidar el papel de HLA-C en la EB [38], [47-49], sin embargo, prácticamente todos los HLA-C que se en-

cuentran en desequilibrio de ligamiento (LD) con B\*51 se han descrito como asociados a la enfermedad. Por tanto, aunque no se puede descartar que puedan tener algún papel en el desarrollo de la enfermedad, parece que la asociación del locus HLA-C\* está condicionada al LD con HLA-B51\*. Lo mismo sucede con los estudios que se centran en moléculas de clase II; la mayoría de ellos comunican asociaciones con alelos de clase II en LD con HLA-B51 y, por tanto, se considera que estas moléculas no representan factores de susceptibilidad importantes en la enfermedad [13, 30, 33, 38, 46, 50-58].

#### GENES HLA NO CLÁSICOS

La región HLA contiene otros genes que codifican las denominadas moléculas HLA no clásicas, ya que, aunque estas moléculas son semejantes a las clásicas en cuanto a su estructura, difieren de ellas en cuanto a su función, ya que no presentan péptidos a las células T CD8 aunque modulan el sistema inmune por unión a células NK y a linfocitos T  $\gamma/\delta$  (que se consideran más primitivos). Diferentes polimorfismos en estas moléculas HLA-E, HLA-F y HLA-G se han asociado a EB en determinadas poblaciones orientales [40, 59-60]. Sin embargo, de nuevo el problema del LD dificulta dilucidar en estudios poblacionales si estas moléculas presentan algún papel en el desarrollo de la enfermedad o si las asociaciones encontradas se deben al LD con alelos HLA clásicos.

En este sentido, cuando se describió la asociación entre deter-

minados alelos del gen MIC-A (basados en un polimorfismo localizado en la región transmembrana) y la EB, se abrieron grandes expectativas que condujeron a proponer este gen como el responsable de la asociación, ya que se encuentra muy cerca del gen HLA-B y la molécula está involucrada en la regulación inmunológica por su interacción con células NK y células T  $\gamma/\delta$  [61]. Diferentes estudios han tratado de confirmar esta asociación [62-71], sin embargo, ninguno de ellos demuestra que exista asociación independiente de HLA-B51. Otros trabajos se han centrado en el estudio de polimorfismos localizados en la región que codifica la porción extracelular de MICA, pero como en los demás casos no ha sido posible establecer una asociación claramente independiente del LD con HLA-B51 [31,64,72-74]. Se ha investigado también la asociación entre el gen MIC-B y EB pero no se ha encontrado ningún alelo asociado a la enfermedad [74-75].

#### GENES NO HLA LOCALIZADOS EN LA REGIÓN 6P21

Por último, la región 6p21 contiene otros genes no HLA de interés desde el punto de vista inmunológico. Algunos de estos genes, que codifican moléculas que intervienen en el procesamiento antigénico (LMP2, LMP7 y TAP), moléculas de choque térmico (HSP-70) o citoquinas, como TNF $\alpha$  y TNF $\beta$ , han sido investigados en cuanto a su posible asociación con la enfermedad [76-81]. De ellos, cabe destacar la asociación descrita entre la sus-

ceptibilidad a la enfermedad y polimorfismos localizados en la región promotora de TNF $\alpha$  en diferentes poblaciones que sugieren un papel patogénico para esta molécula en el desarrollo de la EB [30,73,82-94].

### GENES SITUADOS EN OTRAS REGIONES

Se calcula que los factores genéticos localizados en la región HLA representan entre el 20-30% de la carga genética total de la enfermedad [95], lo que sugiere que genes localizados fuera de la región HLA también pueden estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad. Utilizando el abordaje de genes candidatos, con estudio de casos y controles, se han estudiado diferentes genes, pero solo algunos se han encontrado asociados en diferentes estudios y poblaciones, entre ellos: ICAM-1 [96-103], eNOS [104-105] e IL18 [106-108]. Estudios recientes relacionan mutaciones en el gen causante de la fiebre mediterránea familiar con la susceptibilidad o determinadas manifestaciones clínicas de la enfermedad [109-119].

Utilizando el abordaje de rastreo cromosómico con marcadores microsatélites, se ha publicado un estudio en familias multicaso de origen turco, en el que se detectaron 16 regiones cromosómicas de interés [120]. En un estudio posterior en japoneses [121], en el que se rastrearon 23.465 marcadores microsatélites en 300 pacientes y 300 controles (GWAS con marcadores microsatélites), se confirmó la asociación de la región HLA-B y la existencia de un

segundo locus de susceptibilidad en la región HLA-A; además, se encontraron otros dos loci localizados en 6q25 y 12p12 que coinciden con el trabajo anterior.

Recientemente, varios autores abordan el estudio de la genética de la enfermedad utilizando una estrategia sin hipótesis a priori (como en el caso anterior), pero con rastreo masivo de polimorfismos de cambio de nucleótidos (SNPs) y estudio de casos y controles (GWAS con SNPs). El primero de estos estudios fue realizado con un grupo de 152 pacientes y 172 controles sanos turcos; utilizando un array de 500K se identificaron 5 *loci* génicos asociados a la enfermedad [122]. Es importante señalar que ninguno de estos *loci* se encontraba en las regiones propuestas en el trabajo en familias multicaso de origen turco [120], a pesar de tratarse incluso de la misma población. Otros 2 trabajos que se publicaron simultáneamente en 2010 utilizan este mismo abordaje. El primero de ellos estudió 311.459 SNPs autosómicos utilizando un grupo de 1.215 pacientes turcos y 1.278 controles sanos de la misma población [123]. Este trabajo confirmó asociación con la región HLA y una de sus conclusiones es que la asociación dentro de la región HLA-B dependería de HLA-B\* (y no de MIC-A) y que existe un segundo gen de susceptibilidad localizado en la región HLA-A. Fuera de la región HLA, estos autores describen asociación con las regiones 4p (CPLX1, complexina-1) y 1q32 (IL10), además de otros 66 SNPs localizados en 40 regiones cromosómi-

cas. Los autores realizaron un mapeo fino en las regiones de CPLX1 e IL10 y además incluyeron 1p31 (IL23R-IL12RB2) que había sido encontrado asociado a la enfermedad en un trabajo independiente y simultáneo en japoneses [124]. Los autores confirmaron asociación en las 3 regiones, proponiendo que en 1p31 la asociación se debe más probablemente a IL23R que a IL12RB2. Los autores realizaron, además, un estudio de replicación en diferentes poblaciones (otras colecciones turcas, árabes de oriente medio, griegos, población de Reino Unido de ascendencia europea, coreanos y japoneses), la asociación con IL10 se replicó en todas las poblaciones excepto en las otras colecciones turcas, lo que los autores indican que puede ser debido al bajo número de individuos (110 pacientes y 224 controles) o bien a que la asociación se relacione con la gravedad de la enfermedad o con las manifestaciones clínicas, ya que, mientras la cohorte en la que se realizó el primer estudio estaba compuesta por pacientes seguidos en consultas de Reumatología la de replicación consistió en muestras de pacientes seguidos en las consultas de Dermatología. Los datos referentes a IL23R-IL12RB y a CPLX1 no se replicaban en las otras poblaciones. Los autores realizaron un meta-análisis con los datos obtenidos en el otro GWAS realizado de manera simultánea por otro grupo en población japonesa [123], en dicho meta-análisis tanto la IL10 como la región IL23R-IL12RB resultaron asociadas; sin embargo,

CPLX1 no alcanzó el nivel de significación estadístico por lo que no se ha determinado si este locus presenta influencia en la susceptibilidad a la enfermedad. En cuanto al GWAS realizado en población japonesa [124] y publicado simultáneamente con el anterior [123], se utilizó un grupo de 612 pacientes y 740 controles japoneses y un array de 500K. Los resultados son similares a los comentados anteriormente, se confirmó asociación con HLA-B y se encontró una segunda región de asociación localizada en HLA-A. Fuera de la región HLA se encontraron asociados 54 SNPs localizados en 35 regiones cromosómicas diferentes, siendo los más fuertemente asociados IL23R-IL12RB e IL10. La asociación de IL23R se ha replicado también en un estudio independiente realizado en 338 pacientes y 407 controles chinos [125].

En resumen, la EB presenta un componente genético de predisposición. La zona del genoma que se encuentra más fuerte y consistentemente asociada a la enfermedad es la región HLA-B, concretamente el grupo alélico HLA-B\*51 que se ha encontrado asociado en diversas poblaciones. Parece bien establecida la existencia de otra zona de asociación en 6p21 que se localiza en la región HLA-A. Las bases de la asociación entre las moléculas HLA y la EB no han sido establecidas y esta asociación explica solo entre el 20-30% de la carga genética de la enfermedad. Los estudios realizados fuera de esta región mediante abordaje de rastro masivo de SNPs han detecta-

do otras 2 regiones de interés replicadas en varias poblaciones IL10 e IL23R-IL12RB.



## BIBLIOGRAFÍA

- Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease - a contemporary review. *J Autoimmun* 2009;32(3-4):178-88.
- Gul A. Behçet's disease as an autoimmune-inflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(1):81-3.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999;341:1284-91.
- Koné-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, Touitou I. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr*. 1999. 135:89-93.
- Masatlioglu S, Seyahi E, Tahir Turanli E, Fresko I, Gogus F, Senates E, Oguz Savran F, Yazici H. A twin study in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28 (4 Suppl 60):S62-6.
- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1455-8.
- Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. 1999;54:213-20.
- de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009 ;61:1287-96.
- Ono S, Nakayama E, Sugiura S, Itakura K, Aoki K. Specific histocompatibility antigens associated with Behçet's disease. *Am J Ophthalmol*. 1975;80: 636-41.
- Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22.
- Al-Rawi ZS, Sharquie KE, Khalifa SJ, Al-Hadithi FM, Munir JJ. Behçet's disease in Iraqi patients. *Ann Rheum Dis* 1986;45:987-90.
- Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988;15:820-2.
- Mineshita S, Tian D, Wang LM et al. Histocompatibility antigens associated with Behçet's disease in northern Han Chinese. *Intern Med* 1992;31:1073-5
- Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behçet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J* 1992;68:566-70.
- al-Dalaan AN, al Balaa SR, el Ramahi K et al. Behçet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 1994;21:658-61.
- Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Ocaña Medina C, González Escribano MF, Núñez Roldán A, López-Checa F. Serologic and molecular HLA typing in patients from Andalucía with Behçet's disease. Genetic and clinical correlations *Med Clin (Barc)*. 1996;106:121-5.
- Assaad-Khalil SH, Kamel SA, Ismail EA. Starting a regional registry for patients with Behçet's disease in North West Nile Delta region in Egypt. In: Hamza M, ed. *Behçet's disease*. Tunis: Pub Adhoua, 1997:173-6.
- Bang D, Lee JH, Lee ES et al. Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study. *J Korean Med Sci* 2001;16:615-8.
- Jaber L, Milo G, Halpern GJ, Krause I, Weinberger A. Prevalence of Behçet's disease in an Arab community in Israel. *Ann Rheum Dis* 2002;61:365-6.
- Azizlerli G, Kose AA, Sarica R et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6.
- Cakir N, Dervis E, Benian O et al. Prevalence of Behçet's disease in rural Western Turkey: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S53-5.
- Jang WC, Park SB, Nam YH et al. Interleukin-18 gene polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S59-63.
- Krause I, Yankevich A, Fraser A et al. Prevalence and clinical aspects of Behçet's disease in the north of Israel. *Clin Rheumatol* 2007;26:555-60.
- Salvarani C, Pipitone N, Catanoso MG et al. Epidemiology and clinical course of Behçet's disease in the Reggio Emilia

- area of Northern Italy: a seventeen-year population-based study. *Arthritis Rheum* 2007;57:171-8.
25. [tp://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/allele.html](http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/allele.html)
26. Mizuki N, Inoko H, Ando H et al. Behcet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B\*5101. *Am J Ophthalmol* 1993;116:406-9.
27. Mizuki N, Ohno S, Ando H et al. A strong association between HLA-B\*5101 and Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 1997;50:57-60.
28. Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez MR, Walter K, Sanchez-Roman J, Garcia-Lozano JR, Nunez-Roldan A. Association of HLA-B51 subtypes and Behcet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1998;52:78-80.
29. Koumantaki Y, Stavropoulos C, Spyropoulou M et al. HLA-B\*5101 in Greek patients with Behcet's disease. *Hum Immunol* 1998;59:250-5.
30. Kera J, Mizuki N, Ota M et al. Significant associations of HLA-B\*5101 and B\*5108, and lack of association of class II alleles with Behcet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens* 1999;54:565-71.
31. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y et al. Association analysis between the MIC-A and HLA-B alleles in Japanese patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:1961-6.
32. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW et al. HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1999;54:264-72.
33. Yabuki K, Ohno S, Mizuki N et al. HLA class I and II typing of the patients with Behcet's disease in Saudi Arabia. *Tissue Antigens* 1999;54:273-7.
34. Kotter I, Gunaydin I, Stubiger N et al. Comparative analysis of the association of HLA-B\*51 suballeles with Behcet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens* 2001;58:166-70.
35. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y et al. HLA-B\*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B\*5101 with Japanese patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2001;58:181-4.
36. Paul M, Klein T, Krause I, Molad Y, Narinsky R, Weinberger A. Allelic distribution of HLA-B\*5 in HLA-B5-positive Israeli patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2001;58:185-6.
37. Mizuki N, Ota M, Katsuyama Y et al. Sequencing-based typing of HLA-B\*51 alleles and the significant association of HLA-B\*5101 and -B\*5108 with Behcet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 2002;59:118-21.
38. Pirim I, Atasoy M, Ikbal M, Erdem T, Aliaoglu C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behcet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens* 2004;64:293-7.
39. Piga M, Mathieu A. Genetic susceptibility to Behcet's disease: role of genes belonging to the MHC region. *Rheumatology* 2011;50:299-310.
40. Meguro A, Inoko H, Ota M et al. Genetics of Behcet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010;69:747-54.
41. Itoh Y, Inoko H, Kulski JK et al. Four-digit allele genotyping of the HLA-A and HLA-B genes in Japanese patients with Behcet's disease by a PCR-SSOP-Luminex method. *Tissue Antigens* 2006;67:390-4.
42. Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hue S, Caillat-Zucman S. HLA-B\*51 and B\*15 alleles confer predisposition to Behcet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol* 2001;62:180-5.
43. Ahmad T, Wallace GR, James T et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-13.
44. Gul A, Uyar FA, Inanc M et al. A weak association of HLA-B\*2702 with Behcet's disease. *Genes Immun* 2002;3:368-72.
45. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991;50:351-3.
46. Soto-Vega E, Garcia-Munoz R, Richaud-Patin Y et al. Class I and class II MHC polymorphisms in Mexican patients with Behcet's disease. *Immunol Lett* 2004;93:211-5.
47. Mizuki N, Ohno S, Ando H et al. HLA-C genotyping of patient with Behcet's disease in the Japanese population. *Hum Immunol* 1996;50:47-53.
48. Sanz L, Gonzalez-Escribano F, de Pablo R, Nunez-Roldan A, Kreisler M, Vilches C. HLA-Cw\*1602: a new susceptibility marker of Behcet's disease in Southern Spain. *Tissue Antigens* 1998;51:111-4.
49. Bettencourt A, Pereira C, Carvalho L et al. New insights of HLA class I association to Behcet's disease in Portuguese patients. *Tissue Antigens* 2008;72:379-82.
50. Balboni A, Pivetti-Pezzi P, Orlando P et al. Serological and molecular HLA typing in Italian Behcet's patients: significant association to B51-DR5-DQw3 haplotype. *Tissue Antigens* 1992;39:141-3.
51. Alpsoy E, Yilmaz E, Coskun M, Savas A, Yegin O. HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behcet's patients. *J Dermatol* 1998;25:158-62.
52. Moore SB, O'Duffy JD. Lack of association between Behcet's disease and major histocompatibility complex class II antigens in an ethnically diverse North American Caucosoid patient group. *J Rheumatol* 1986;13:771-3.
53. Sun A, Lin SC, Chu CT, Chiang CP. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1993;22:60-3.
54. Chung YM, Tsai ST, Liao F, Liu JH. A genetic study of Behcet's disease in Taiwan Chinese. *Tissue Antigens* 1987;30:68-72.
55. Mizuki N, Inoko H, Mizuki N et al. Human leukocyte antigen serologic and DNA typing of Behcet's disease and its primary association with B51. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3332-40.
56. Hamza M, Ayed K, Hamzaoui K, Bardi R. Behcet's disease and major histocompatibility complex class II antigens in Tunisians. *Dis Markers* 1988;6:263-7.
57. Baricordi OR, Sensi A, Pivetti-Pezzi P et al. Behcet's disease associated with HLA-B51 and DRw52 antigens in Italians. *Hum Immunol* 1986;17:297-301.
58. Shang YB, Zhai N, Li JP et al. Study on association between polymorphism of HLA-DRB1 alleles and Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1419-22.
59. Seo J, Park JS, Nam JH et al. Association of CD94/NKG2A, CD94/NKG2C, and its ligand HLA-E polymorphisms with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2007;70:307-13.
60. Park KS, Park JS, Nam JH, Bang D, Sohn S, Lee ES. HLA-E\*0101 and HLA-G\*010101 reduce the risk of Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2007;69:139-44.

61. Mizuki N, Ota M, Kimura M et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:1298-303.
62. Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez MR, Aguilar F, Alvarez A, Sanchez-Roman J, Nunez-Roldan A. Lack of association of MIC-A transmembrane region polymorphism and Behcet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1999;54:278-81.
63. Yabuki K, Mizuki N, Ota M et al. Association of MICA gene and HLA-B\*5101 with Behcet's disease in Greece. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:1921-6.
64. Wallace GR, Verity DH, Delamaine LJ et al. MIC-A allele profiles and HLA class I associations in Behcet's disease. *Immunogenetics* 1999;49:613-7.
65. Mizuki N, Ota M, Yabuki K et al. Localization of the pathogenic gene of Behcet's disease by microsatellite analysis of three different populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3702-8.
66. Mizuki N, Yabuki K, Ota M et al. Microsatellite mapping of a susceptible locus within the HLA region for Behcet's disease using Jordanian patients. *Hum Immunol* 2001;62:186-90.
67. Salvarani C, Boiardi L, Mantovani V et al. Association of MIC-A alleles and HLA-B51 in Italian patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2001;28:1867-70.
68. Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behcet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis* 2002;61:157-60.
69. Mizuki N, Yabuki K, Ota M et al. Analysis of microsatellite polymorphism around the HLA-B locus in Iranian patients with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 2002;60:396-9.
70. Park SH, Park KS, Seo YI et al. Association of MIC-A polymorphism with HLA-B51 and disease severity in Korean patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002;17:366-70.
71. Nishiyama M, Takahashi M, Manaka K, Suzuki S, Saito M, Nakae K. Microsatellite polymorphisms of the MIC-A gene among Japanese patients with Behcet's disease. *Can J Ophthalmol* 2006;41:210-5.
72. Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gul A, Ohno S, Mizuki N. Association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A and HLA-B alleles with Behcet's disease in Turkey. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51:431-6.
73. Muñoz-Saa I, Cambra A, Pallares L et al. Allelic diversity and affinity variants of MIC-A are imbalanced in Spanish patients with Behcet's disease. *Scand J Immunol* 2006;64:77-82.
74. Hughes EH, Collins RW, Kondeatis E et al. Associations of major histocompatibility complex class I chain-related molecule polymorphisms with Behcet's disease in Caucasian patients. *Tissue Antigens* 2005;66:195-9.
75. Kimura T, Goto K, Yabuki K et al. Microsatellite polymorphism within the MICB gene among Japanese patients with Behcet's disease. *Hum Immunol* 1998;59:500-2.
76. Gonzalez-Escribano MF, Morales J, Garcia-Lozano JR et al. TAP polymorphism in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:386-8.
77. Mizuki N, Ohno S, Sato T et al. Microsatellite polymorphism between the tumor necrosis factor and HLA-B genes in Behcet's disease. *Hum Immunol* 1995;43:129-35.
78. Ishihara M, Ohno S, Mizuki N et al. Allelic variations in the TAP2 and LMP2 genes in Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1996;47:249-52.
79. Ishihara M, Ohno S, Mizuki N et al. LMP7 polymorphism in Japanese patients with sarcoidosis and Behcet's disease. *Hum Immunol* 1996;51:103-5.
80. Ahmad T, Wallace GR, James T et al. Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-13.
81. Yalcin B, Atakan N, Alli N. The functional role of nuclear factor kappa-kappaB1 -94 ins/del ATTG promoter gene polymorphism in Behcet's disease: an exploratory study. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:629-33.
82. Mizuki N, Inoko H, Sugimura K et al. RFLP analysis in the TNF-beta gene and the susceptibility to alloreactive NK cells in Behcet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33:3084-90.
83. Arayssi TK, Hamdan AR, Touma Z et al. TNF polymorphisms in Lebanese patients with Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S130-1.
84. Chang HK, Jang WC, Park SB et al. The novel -G646A polymorphism of the TNFalpha promoter is associated with the HLA-B51 allele in Korean patients with Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 2007;36:216-21.
85. Alayli G, Aydin F, Coban AY et al. T helper 1 type cytokines polymorphisms: association with susceptibility to Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:1299-305.
86. Ates A, Kinikli G, Duzgun N, Duman M. Lack of association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with disease susceptibility and severity in Behcet's disease. *Rheumatol Int* 2006;26:348-53.
87. Dilek K, Ozcimen AA, Saricaoglu H et al. Cytokine gene polymorphisms in Behcet's disease and their association with clinical and laboratory findings. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S73-8.
88. Duymaz-Tozkir J, Gul A, Uyar FA, Ozbek U, Saruhan-Direskeneli G. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter region -308 and -376 G->A polymorphisms in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:S15-8.
89. Kamoun M, Chelbi H, Houman MH, Lacheb J, Hamzaoui K. Tumor necrosis factor gene polymorphisms in Tunisian patients with Behcet's disease. *Hum Immunol* 2007;68:201-5.
90. Lee EB, Kim JY, Lee YJ, Park MH, Song YW. TNF and TNF receptor polymorphisms in Korean Behcet's disease patients. *Hum Immunol* 2003;64:614-20.
91. Storz K, Loffler J, Koch S et al. IL-6 receptor, IL-8 receptor and TNF-alpha238 (G/A) polymorphisms are not associated with Behcet's disease in patients of German or Turkish origin. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S103-6.
92. Akman A, Sallakci N, Coskun M et al. TNF-alpha gene 1031 T/C polymorphism in Turkish patients with Behcet's disease. *Br J Dermatol* 2006;155:350-6.
93. Park K, Kim N, Nam J, Bang D, Lee ES. Association of TNFA promoter region haplotype in Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2006;21:596-601.

94. Bonyadi M, Jahanafrooz Z, Esmaeili M et al. TNF-alpha gene polymorphisms in Iranian Azeri Turkish patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2009;30:285-9.
95. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:148-55.
96. Verity DH, Vaughan RW, Kondeatis et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's disease. *Eur J Immunogenet*. 2000;27:73-6.
97. Boiardi L, Salvarani C, Casali B et al. Intercellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms in Behçet's Disease. *J Rheumatol*. 2001;28:1283-7.
98. Iwao M, Morisaki H, Matsunaga H, Morisaki T. Two novel polymorphisms g.1715G>A (A496T) and g.1838G>A (3'UTR), and the g.1548G>A (E469K) variant in the intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) gene: Distribution in the Japanese and European American populations. *Hum Mutat*. 2001;17:355.
99. Kim EH, Mok JW, Bang D, Lee ES, Lee S, Park KS. The ICAM1469\*E is associated with susceptibility to ocular lesions and vasculitis in Korean patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2003;528:235-6.
100. Kim EH, Mok JW, Bang DS, Lee ES, Lee SN, Park KS. Intercellular adhesion molecule-1 polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease. *J Korean Med Sci*. 2003;18:415-8.
101. Chmaisse HN, Fakhoury HA, Salti NN, Makki RF. The ICAM-1 469 T/C gene polymorphism but not 241 G/A is associated with Behçet's disease in the Lebanese population. *Saudi Med J*. 2006;27:604-7.
102. Saadat M. Association between K469E polymorphism of intracellular adhesion molecules-1 ICAM-1 and Behçet's disease. *Saudi Med J*. 2006; 27:1934.
103. Ben Dhifallah I, Karray EF, Sassi F, Hamzaoui K. Intercellular adhesion molecule 1 K469E gene polymorphism is associated with presence of skin lesions in Tunisian Behçet's disease patients. *Tissue Antigens*. 2010;75:74-8.
104. Ben Dhifallah I, Houman H, Khanfir M, Hamzaoui K. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism is associated with Behçet's disease in Tunisian population. *Hum Immunol*. 200;69:661-5.
105. Nakao K, Isashiki Y, Sonoda S, Uchino E, Shimonagano Y, Sakamoto T. Nitric oxide synthase and superoxide dismutase gene polymorphisms in Behçet disease. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:246-51.
106. Jang WC, Park SB, Nam YH et al. Interleukin-18 gene polymorphisms in Korean patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S59-63.
107. Lee YJ, Kang SW, Park JJ, Bae YD, Lee EY, Lee EB, Song YW. Interleukin-18 promoter polymorphisms in patients with Behçet's disease. *Hum Immunol*. 2006; 67:812-8.
108. Keskin F, Pay S, Musabak U et al. IL-18 promoter polymorphisms confer susceptibility to Behçet's disease, particularly to the mucocutaneous form, in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:S108-9.
109. Touitou I, Magne X, Molinari Net al. MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat*. 2000;16:271-2.
110. Livneh A, Aksentijevich I, Langevitz P, Torosyan Y, G-Shoham N, Shinar Y, Pras E, Zaks N et al. A single mutated MEFV allele in Israeli patients suffering from familial Mediterranean fever and Behçet's disease (FMF-BD). *Eur J Hum Genet*. 2001;9:191-6.
111. Ben-Chetrit E, Cohen R, Chajek-Shaul T. Familial mediterranean fever and Behçet's disease--are they associated? *J Rheumatol*. 2002;29:530-4.
112. Atagunduz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21:S35-7.
113. Akpolat T, Yilmaz E, Ozdogan H, Melikoglu M, Altioek E, Ozen S. Do MEFV mutations play a role in the development of Behçet's disease related amyloidosis? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:273-4.
114. Espinosa G, Arostegui JJ, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yagüe J, Font J. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S64-6.
115. Imrizlioglu N, Dursun A, Tastan B, Soyosal Y, Yakiçier MC. MEFV gene is a probable susceptibility gene for Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2005;34:56-8.
116. Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG, Gulbahar ZG, Dursun R, Yakiçier C. Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm*. 2006;2006:41783.
117. Rabinovich E, Shinar Y, Leiba M, Ehrenfeld M, Langevitz P, Livneh A. Common FMF alleles may predispose to development of Behçet's disease with increased risk for venous thrombosis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36:48-52.
118. Ayesh S, Abu-Rmaileh H, Nassar S, Al-Shareef W, Abu-Libdeh B, Muhanna A, Al-Kafri F. Molecular analysis of MEFV gene mutations among Palestinian patients with Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2008;37:370-4.
119. Seyahi E, Tahir Turanli E, Mangan MS et al H. The prevalence of Behçet's syndrome, familial Mediterranean fever, HLA-B51 and MEFV gene mutations among ethnic Armenians living in Istanbul, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:S67-75.
120. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1836-42.
121. Meguro A, Inoko H, Ota M et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:747-54
122. Fei Y, Webb R, Cobb BL, Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G, Sawalha AH. Identification of novel genetic susceptibility loci for Behçet's disease using a genome-wide association study. *Arthritis Res Ther* 2009, 11:R66.
123. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R/IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet* 2010; 42:698-702.
124. Mizuki N, Meguro A, Ota M et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010; 42:703-6.
125. Jiang Z, Yang P, Hou S, Du L, Xie L, Zhou H, Kijlstra A, IL-23R gene confers susceptibility to Behçet's disease in a Chinese Han population. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1325-8.



Ricardo Ruiz Villaverde<sup>1</sup> y Daniel Sánchez Cano<sup>2</sup>.

[1] FEA Dermatología. Complejo Hospitalario de Jaén.

[2] FEA Medicina Interna. Hospital Santa Ana. Motril, Granada.

## Manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, en la que se suceden brotes inflamatorios recurrentes que pueden afectar a cualquier órgano o sistema. En la actualidad se acepta que el fenómeno patológico que subyace a esta entidad es una vasculitis/perivasculitis, que puede afectar a los vasos de cualquier tamaño o calibre. Desde el punto de vista clínico las aftas orogenitales y la uveítis constituyen la triada característica que fue descrita por Hulusi Behçet en 1937 [1]. Repasaremos a continuación las principales manifestaciones mucocutáneas de esta enfermedad.

### MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

#### Aftas

##### Aftas orales

Las aftas orales se caracterizan por episodios de ulceración dolorosos y recurrentes en la mucosa oral (Figura 1). Los pacientes pueden desarrollar úlceras únicas o múltiples, que se suelen resolver en un periodo aproximado de dos semanas, pero que recurren en un periodo que varía entre unos pocos días y varios meses. Desde el punto de vista clínico no hay diferencias significativas entre las úlceras de la EB y las de la estomatitis aftosa recurrente. Sin

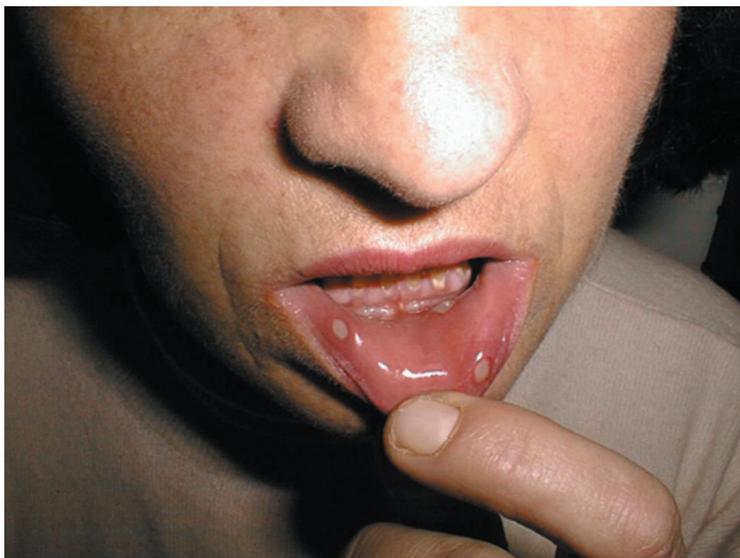
embargo, la mayoría de los autores tratan de incidir en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades insistiendo en que las úlceras en la EB se presentan en mayor número (más de 6), varían en su tamaño en un mismo episodio (desde úlceras de características herpetiformes hasta aftas mayor), presentan un eritema perilesional más definido y afectan con más frecuencia el paladar blando y la orofaringe [2].

Cuando las aftas orales recurren en al menos tres ocasiones en un periodo de un año, este hecho debe ponernos sobre la pista de que estamos ante un paciente con una probable EB. Son la

manifestación más frecuentemente comunicada en todos los pacientes y uno de los criterios mayores para el diagnóstico de la EB. Tan sólo el 1-3% de los pacientes comunicados y analizados por el Grupo Internacional para la EB carecen de ellas [3].

Topográficamente estas úlceras tienen predilección por la mucosa no queratinizada. Las localizaciones más comunes son los labios, la mucosa yugal, el suelo de la boca, el paladar blando y la cara lingual inferior. La mucosa queratinizada del paladar duro y dorso de la lengua rara vez está afectada. Las amígdalas y la faringe también

**Figura 1.** Aftas orales minor en labio inferior con borde sobrelevado y base blanquecina.



**Figura 2.** Afta genital mayor formada por coalescencia de úlceras de menor tamaño.



pueden afectarse. Estas aftas comienzan como una zona exulcerada circular, eritematosa y de borde bien definido que evolucionan en un periodo de aproximadamente 48 horas y a veces concluyen formando un borde discretamente sobreelevado y una base necrótica amarillento-grisácea. Los traumas locales inducen la aparición de nuevas lesiones (correspondiente al fenómeno de patergia). Causan dolor que oscila de moderado a intenso e interfieren con funciones vitales como la comida, el habla o la deglución [4,5].

Una clasificación clásica de las aftas las divide en menores, mayores y herpetiformes, teniendo en cuenta el tamaño y número de las mismas:

a) Aftas minor: Son úlceras aisladas y de pequeño tamaño (menos de 10 mm de diámetro). Rara vez su número supera las 6 de manera simultánea. Aclaran en un periodo de 1-2 semanas.

b) Aftas mayor: Morfológicamente equivalentes a las aftas minor pero de tamaño superior a los 10 mm de diámetro aunque más profundas y dolorosas que las primeras. Aclaran en un periodo de 1 a 40 días.

c) Aftas herpetiformes: Pequeñas aftas en gran número (Superior a 100) de pequeño tamaño (1-2 mm) que rara vez coalescen formando placas de mayor tamaño.

El diagnóstico diferencial clínico incluye todos los procesos ulcerosos de la mucosa oral: herpes simple, estomatitis aftosa recurrente, eritema polimorfo, eritema fijo medicamentoso, enfermedad de Takahara,... No obstante, la estomatitis aftosa recurrente puede ser parte del espectro clínico de la EB, pero también de otras enfermedades como el síndrome MAGIC, enfermedad de Reiter, síndrome de Sweet, anemia ferropénica o megablásti-

ca, enfermedad inflamatoria intestinal e incluso lupus eritematoso sistémico.

El síndrome clínico de aftosis compleja [6] descrito por Jorizzo (también conocido como aftosis maligna) se utiliza para describir a pacientes que presentan múltiples úlceras orales, genitales o ambas (más de tres) de forma constante y sin manifestaciones sistémicas acompañantes. Muchos autores lo definen como una forma abortiva de EB y se recomienda el seguimiento periódico con monitorización de parámetros clínicos y de laboratorio para comprobar si en algún momento estos pacientes terminan por cumplir los criterios de la EB.

#### Aftas genitales

Las úlceras genitales son menos frecuentes que las orales. Se encuentran en una proporción variable que oscila entre un 57 a un 93% de los pacientes. Suelen ser dolorosas y de morfología

similar a las orales (Figura 2), pero más profundas, más grandes y de bordes irregulares. No obstante, también se han descrito casos de úlceras asintomáticas, especialmente en mujeres [7].

Por lo general, se curan en 1 mes y dan lugar a cicatrices residuales. En cuanto a la localización, en el varón aparecen con más frecuencia en el escroto y por orden de frecuencia se afectan el glande, el surco balano-prepucial y el cuerpo del pene. En la mujer los labios mayores y menores son la localización predilecta, aunque también pueden asentar en otras localizaciones, como la mucosa vaginal y el cervix. Las úlceras vaginales se pueden acompañar de flujo y en casos ocasionalmente graves se produce la creación de fístulas vagino-uretrales. La afectación perineal y perianal se ha descrito más raramente.

Como en las aftas orales el diagnóstico diferencial clínico incluye el eritema polimorfo, el eritema fijo medicamentoso, pero también enfermedades de transmisión sexual (lues, chancroide, linfogranuloma venéreo, primoinfección VIH) y entidades bien definidas como la úlcera vulvar aguda de Lipschutz.

#### **Otras lesiones cutáneo-mucosas**

Como se ha comentado, la piel es un órgano diana predilecto en la EB. Las lesiones cutáneas que pueden encontrarse son muy diversas, pero las más frecuentes son las lesiones papulopustulosas y las de tipo eritema nudoso que pasamos a comentar a continuación.

##### Lesiones pápulo-pustulosas

Son lesiones pápulo-pustulosas, similares a una foliculitis, y constituidas por pústulas estériles que se desarrollan sobre una pápula eritematosa en un periodo de 24-48h (Figura 3). Aun-

**Figura 3.** Lesiones de pseudofoliculitis en abdomen de paciente con EB.



**Figura 4.** Aftas extragenitales en paciente adolescente con EB con halo inflamatorio perilesional.



que este tipo de lesiones constituyen uno de los criterios diagnósticos de la EB, su presencia como tal es ampliamente discutida. Existen autores que, dada su falta de especificidad, no las consideran merecedoras de estar integradas como un criterio diagnóstico más. Se localizan con más frecuencia en el tronco, seguido de extremidades superiores e inferiores [8-10].

En cualquier caso, se trata de lesiones cuya aparición es muy sensible pero poco específica. Aumentar la especificidad dependerá en todo caso de su correlación clínico-histológica y la

aparición de hallazgos de vasculitis leucocitoclástica en las muestras obtenidas [11].

##### Lesiones eritema-nudoso like

Las lesiones eritema nudoso-like ocurren en la tercera parte de los pacientes diagnosticados de EB [12]. En mujeres, según la serie consultada, su aparición oscila entre un 15-78%. Se localizan en extremidades inferiores (Figura 4), aunque también se presentan en cara, cuello y glúteos. No se ulceran y se resuelven en un periodo aproximado de 2-3 semanas dejando hiperpigmentación residual en pacientes de fototipos

altos (IV-VI), pieles que casi siempre se broncean y casi nunca se quemanzan mediterránea y negra).

#### Tromboflebitis

El compromiso vascular oscila entre un 7.7-60% según la serie. El sistema venoso es el más afectado según Koc [13] (88%), y la tromboflebitis subcutánea la afectación más común. En ocasiones la tromboflebitis subcutánea se confunde desde el punto de vista clínico con el eritema nudoso. En estos casos el paciente desarrolla nódulos subcutáneos violáceos dolorosos que siguen un trayecto lineal bien definido. Las vénulas subcutáneas de las extremidades, especialmente en pacientes varones, tienden a desarrollar fenómenos de trombosis que producen finalmente esclerosis. En la exploración clínica no es infrecuente encontrar lesiones de morfología arrosariada que recuerdan a una tromboflebitis migratoria obliterante. No debemos olvidar que los procesos trombóticos en la enfermedad de Behçet pueden comprometer también a las venas profundas del sistema nervioso central, hígado y pulmón.

#### Aftas extragenitales

Las aftas extragenitales suceden en un 3% de los pacientes. También presentan un curso recurrente y se localizan en axilas, extremidades (Figura 5), pecho, cuello y espacios interdigitales. Son más frecuentes en niños y raras de encontrar en otras enfermedades cutáneas [14].

#### Test de patergia

El test de patergia consiste en realizar una pequeña punción con una aguja estéril en el antebrazo del paciente, y se considera positivo cuando aparece un nódulo eritematoso o una pústula aséptica de más de 2 mm de diámetro a las 24-48 h de la punción. En la EB aparece en un 60% de los casos y, aun-

**Figura 5.** Lesiones eritema nudoso like. (Cortesía de la Dra. Fernández-Chico)



que también puede darse en otras dermatosis neutrofilicas, en este caso constituye un criterio diagnóstico. La positividad a este test es especialmente alta en pacientes del área mediterránea y en Japón, así como en pacientes varones si consideramos el sexo de los pacientes. El mecanismo por el que se produce no está perfectamente determinado. Muchos autores establecen que hay una respuesta inmunológica celular que subyace a su aparición [15].

#### Otras lesiones mucocutáneas

Otras lesiones cutáneas que se han descrito en asociación con la EB son vasculitis leucocitoclástica, vasculitis necrosantes con formación de ampollas, lesiones tipo eritema multiforme, lesiones perniosisiformes [16], lesiones de eritema elevatum diutinum, infartos subungueales, ampollas hemorrágicas, furúnculos y abscesos [11], lesiones tipo panarteritis nudosa [12], tipo síndrome de Sweet [17] o tipo pioderma gangrenoso y úlceras extragenitales [18], entre otras.

#### **Diagnóstico**

Dado que no se dispone de una prueba de laboratorio ni de un signo clínico

patognomónico que permitan el diagnóstico de la EB, éste es meramente clínico, y se basa en una serie de criterios que fueron propuestos en 1990 por un grupo internacional de trabajo, el International Study Group for Behçet disease [19] (Tabla 1).

Para establecer el diagnóstico es preciso que haya aftas orales recurrentes y dos o más de los siguientes criterios: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas o una prueba de patergia positiva. Estos criterios y su diagnóstico se desarrollarán más ampliamente en el apartado de diagnóstico de la enfermedad.

Dado que la EB puede presentar manifestaciones clínicas muy variadas y, en ocasiones, poco características y poco frecuentes, existen casos en los que el diagnóstico puede ser extremadamente difícil. Se debe sospechar esta enfermedad en esas ocasiones, y puede ser de utilidad solicitar la determinación del HLA-B51 y la concentración sérica de inmunoglobulina D, que pueden encontrarse incrementados en individuos con enfermedad activa.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	Descripción
Aftas orales recurrentes	Aftas menores, aftas mayores o aftas herpetiformes observadas por el médico o el paciente; al menos 3 recurrencias en un período de 12 meses.
Aftas genitales recurrentes	Úlceras genitales recurrentes o cicatrices observadas por el médico o el paciente.
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior, células en el vítreo por lámpara de hendidura o vasculitis retiniana observada por un oftalmólogo.
Lesiones cutáneo-mucosas	Lesiones tipo eritema nudoso observadas por el médico o por el paciente, pseudofoliculitis, lesiones papulopustulosas o lesiones acneiformes compatibles con EB observadas por el médico en pacientes postadolescentes y que no estén recibiendo corticoides.
Prueba de patergia positiva*	Pápula eritematosa de más de 2 mm de diámetro en la zona de punción, leída por el médico a las 48 h.

Dado que es poco frecuente que los individuos norteamericanos y de Europa del norte tengan una prueba de patergia positiva, es razonable sustituirla por cualquiera de los siguientes: aneurismas arteriales, flebitis o vasculitis cerebral.

### Histología

La histopatología de la enfermedad de Behçet es inespecífica y poco puede aportar el patólogo. Por otra parte la principal controversia era la frecuencia de la presencia de lesiones histológicas de vasculitis y su papel patogénico. Respecto a este tema, hay trabajos de revisión en que la vasculitis de vasos dérmicos está presente en el casi 70% de los casos ya sea en forma de vasculitis necrotizante o linfocitaria con depósitos de fibrina en la pared de los vasos. Este hecho apoya la idea de que la enfermedad de Behçet es una enfermedad asociada a vasculitis separada, por tanto, de las der-

matosis neutrofílicas, y, por tanto, la vasculitis no sería sólo un epifenómeno como consecuencia de los cambios inflamatorios. Por otra parte, existe consenso en relación a que las lesiones clínicas de flebitis se correlacionan con lesiones histopatológicas evidentes de tromboflebitis, y que las que imitan al eritema nudoso tanto clínica como histológicamente presentan hallazgos de vasculitis necrotizante de los vasos subcutáneos [20].

Las lesiones aftosas son ulceraciones superficiales inespecíficas y lo mismo se puede decir de las acneiformes en las que se puede ver una foliculitis aguda supurativa o

bien un infiltrado difuso de polimorfonucleares en dermis formando o no abscesos, imitando a un síndrome de Sweet. Esto es lo que se ve en las lesiones patérgicas.

Por último, cuando la reacción inflamatoria afecta al tejido subcutáneo imita al eritema nudoso, la afectación es septal y perilobulillar y se observa edema e infiltrado preferentemente linfocitario con aislados neutrófilos. Puede verse, en algunos casos, vénulas con depósitos de fibrina en la pared y trombosis. No se observa nunca la evolución a una paniculitis septal granulomatosa, como sí ocurre en el eritema nudoso verdadero.

### Tratamiento

El tratamiento de la EB depende de las manifestaciones clínicas y de su gravedad cada momento, por lo que debe individualizarse y debe contar con la participación de un equipo multidisciplinario. El objetivo del tratamiento no es la curación de la enfermedad, sino que debe dirigirse hacia el control de los síntomas y, en especial, hacia la prevención de posibles daños orgánicos irreversibles. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento precoces son fundamentales, ya que podrían modificar el curso de la enfermedad.

En cuanto a las manifestaciones mucocutáneas, se ha ensayado una gran variedad de fármacos, tales como los corticoides, la colchicina, la ciclofosfamida, etc., pero no se dispone de estudios controlados que permitan comparar su eficacia y su seguridad. De todos modos, los fármacos utilizados de forma más amplia hasta la actualidad para el manejo de las lesiones mucocutáneas en la EB se resumen a continuación.

## Tratamiento tópico de las lesiones mucocutáneas

### Medidas generales

Es importante realizar una historia clínica detallada sobre los posibles factores agravantes para eliminarlos, interrogando sobre antecedentes personales y familiares de enfermedades sistémicas o cutáneas, hábitos tóxicos (drogas, tabaco), alimentos, ... Se debe explicar la evolución natural de la enfermedad y que el tratamiento es principalmente sintomático. La respuesta a tratamientos previos puede orientarnos. Es preciso mantener una correcta higiene bucal utilizando un cepillo suave para dientes y lengua, y seguir una dieta blanda, fría o templada, masticar bien los alimentos y evitar las mordeduras. También es aconsejable evitar picantes, ácidos y bebidas carbonatadas. Se recomienda eliminar situaciones de estrés y explicar al paciente que no es una enfermedad contagiosa.

### Corticoides

Los corticoides tópicos de alta potencia son útiles para el tratamiento de las aftas orales y las úlceras genitales, en especial cuando se utilizan en etapas precoces [21]. Se comienza con dosis entre 0,5 y 1 mg/kg/día durante un periodo aproximado de 4 semanas para luego ir reduciendo paulatinamente hasta la dosis mínima eficaz. Para úlceras más profundas y grandes, puede ser útil la triamcinolona intralesional, y en casos más graves y resistentes, puede recurrirse a los corticoides sistémicos. Los corticoides en combinación con antibióticos se pueden usar para reducir la gravedad de los brotes de úlceras genitales, para las úlceras extragenitales y para las lesiones papulopustulosas [22].

### Tetraciclinas

Las tetraciclinas pueden usarse de la siguiente forma: Disolver 2 cápsulas de 100mg de doxiciclina en 5ml de suero manteniendo 5min en la boca. Se puede formular el clorhidrato de tetraciclina al 2% en Orabase®, 250mg en 5ml de suero/6h durante 2 semanas o 120 cc de doxiciclina (*Vibracina jarabe*®)+ 2amp de TAC+ 10 cc de mepivacaína al 2%, enjuagues/8h.

### Otras alternativas

Sucralfato (Urbal®, sobres de 1g/10ml) aplicado 3-4 veces al día. Pomada de tacrolimus al 0,1%. Anestésicos locales: hidróxido de aluminio+ lidocaína al 2% en partes iguales. Antihistamínicos: difenhidramina (cápsulas en agua para enjuagues). Antisépticos locales: clorhexidina al 0,12% en gel o solución/8-12h. El propio excipiente en Orabase® (carboximetilcelulosa) posee una alta capacidad absorbente y forma un gel viscoso que puede aliviar. Carbenoxolona al 2%; ciclosporina 500mg en 5ml (aplicaciones 3 veces al día); 5-aminosalicílico (mesalazina) al 5%.

Se pueden realizar diversas fórmulas combinando todas las sustancias mencionadas:

- ▶ 500mg de ambracina+ 1 ampolla de triamcinolona (Trigon depot®) en 50cm<sup>3</sup> de difenhidramina (Benadryl®).
- ▶ 1g de doxiciclina+ TAC al 0,1%+ lidocaína al 2% en Orabase®.
- ▶ 200mg de doxiciclina+ 40mg de TAC+ 60cm<sup>3</sup> de dexclorfeniramina o 50cm<sup>3</sup> de desloratadina.
- ▶ Ketoconazol al 2%+ lidocaína al 2%+ TAC al 0,1% en Orabase®.

### Tratamiento sistémico de las lesiones mucocutáneas

El tratamiento sistémico de las manifestaciones mucocutáneas debe plan-

tearse en casos graves, en aquellos que no responden al tratamiento tópico o en los que éste no es posible. Esta modalidad terapéutica también se ha de considerar en pacientes jóvenes con afección mucocutánea grave, con el fin de prevenir potenciales manifestaciones sistémicas más graves. No podemos desvincular los tratamientos que expondremos a continuación del resto de manifestaciones clínicas cuyo desarrollo será más ampliamente comentado en otro capítulo.

**Corticoides orales.** La administración de 40mg de prednisona/día durante 5 días y seguir con 20mg/día alternos durante 7 días es una buena opción como pauta corta de tratamiento. Se puede administrar como monoterapia o en combinación con colchicina, sulfona, interferón- $\alpha$  o azatioprina.

**Colchicina.** Cuando se utiliza la colchicina como tratamiento se suele empezar con 0,5mg/12h durante 10 días y luego mantener cada 24h durante un mes, o con 0,5mg/8h durante 2 meses. Sus efectos secundarios gastrointestinales a veces obligan a abandonar el tratamiento. Reduce básicamente la aparición de úlceras genitales, el eritema nudoso y las artralgiás principalmente en mujeres. Inhibe la quimiotaxis de neutrófilos.

**Indometacina.** Se puede administrar a dosis de 100 mg/día durante un periodo de 3 meses antes de reevaluar su efectividad. Suele serlo en algunos casos de lesiones cutáneo-mucosas leves y como pauta ahorradora de corticoides.

**Pentoxifilina.** A dosis de 400-1200 mg/día durante periodos de 4 semanas, ha conseguido la remisión de aftas orales en pacientes con EB y estomatitis aftosa recurrente. Sin embargo, a pesar de la buena respuesta terapéuti-

ca la recurrencia tras la suspensión del tratamiento suele ser la norma. Su principal efecto terapéutico radica en la disminución de producción de radicales superóxido por parte de polimorfonucleares neutrófilos.

**Sulfona.** En la actualidad se debe conseguir como medicación de uso extranjero, o bien formularla magistralmente. Se comienza con 50mg/día. Siempre hay que investigar previamente si existe déficit de 6-glucosa fosfato deshidrogenasa, ya que la anemia hemolítica el efecto secundario más frecuente. Al igual que la colchicina inhibe la quimiotaxis de neutrófilos. La administración conjunta con ácido ascórbico 500 mg/día en ciclos intermitentes puede prevenir el incremento de los niveles sanguíneos de metahemoglobina.

**Interferón alfa.** Su efecto inmunomodulador radica en incrementar la función inmune de las células natural killers (NK), de por sí disminuida en estos pacientes. Su efectividad terapéutica es mayor en las manifestaciones oftalmológicas y articulares que en las cutáneas. No obstante la recidiva después del cese del tratamiento, vuelve a ser una vez más, la norma. Dentro de sus efectos secundarios habrá que estar atentos a la aparición de un síndrome pseudogripal (fiebre, cefalea, fatiga, mialgia,...) que aparece en el curso de las primeras horas después de haber recibido la dosis subsecuente. Las náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso así como transaminitis se observan con menos frecuencia.

**Talidomida.** La dosis de 50mg/día puede ser suficiente para la remisión, manteniéndose posteriormente esta dosis cada 2-3 días. A pesar de su gran eficacia, sus efectos secundarios (neuropatía periférica, teratogenia, neutropenia, arritmia, sequedad de boca, etc.) limitan mucho

su utilización en la práctica clínica. Martins et al [23] evaluaron la eficacia de la talidomida (100mg/día), la dapsona (25-100mg/día), la colchicina (1,5mg/día) y la pentoxifilina (400mg/día) en el tratamiento de 21 casos graves de estomatitis aftosa recurrente durante 6 meses y tras 2 semanas previas de tratamiento con prednisona, reseñando que todas fueron eficaces, si bien la más eficaz y mejor tolerada fue la talidomida.

### **Nuevos tratamientos**

Hasta ahora hemos resumido lo que todos conocíamos, pero quizá lo más interesante es exponer lo nuevo o aquello que en la revisión bibliográfica nos ha llamado más la atención en las perspectivas terapéuticas de las manifestaciones mucocutáneas de la EB. Estos hallazgos terapéuticos muchas veces se han derivado de aquellos aplicados en la estomatitis aftosa recidivante.

**Clofazimina.** De Abreu y colaboradores realizan un estudio con 66 pacientes, 23 de los cuales, recibieron *clofazimina* (100mg/día) durante 30 días seguidos y posteriormente a días alternos. A 23 se les administró colchicina (0,5mg/8h) y a 20 pacientes se les facilitó un placebo. Todos completaron el estudio durante 6 meses. Se concluyó que la clofazimina es útil en la prevención de la EAR y en la reducción de su sintomatología [24].

**Terapia erradicadora de H. Pylori.** El *Helicobacter pylori* se ha asociado a diversas entidades dermatológicas como urticaria, rosácea, liquen plano, dermatitis atópica y, recientemente, enfermedad de Behçet. Karaca et al [25] señalan en un estudio prospectivo sobre un total de 23 pacientes una correlación significativa entre la existencia (no la densidad) de H. pylori (exa-

men endoscópico y biopsia gástrica) y la presencia de aftas. Los autores establecen que la erradicación de H. pylori con claritromicina (500mg/12h/2 semanas), amoxicilina (1.000mg/12h/2 semanas) y omeprazol (20mg/12h/4 semanas) reduce las recidivas y la duración de las aftas orales.

**Toxina botulínica.** En un ensayo prospectivo aleatorizado de 70 pacientes con aftas recurrentes, se estableció un grupo de 35 pacientes que recibieron 1 U (0,1cm<sup>3</sup>) de toxina botulínica A (BTX-A) en 2mm del margen de cada úlcera y otro grupo de 35 pacientes a quienes se les administró 0,1cm<sup>3</sup> de suero salino como placebo [26]. En el primer grupo se registró una rápida curación y ausencia de dolor ya al tercer día de inyectar la BTX-A, llamando la atención la ausencia de recurrencia en los 6 meses de seguimiento. Varios mecanismos podrían explicar el control del dolor por parte de la BTX-A: la relajación muscular, la mejoría de la circulación, la inhibición de los moduladores del dolor y una respuesta nociceptora central alterada por una estimulación periférica. Se han establecido como indicaciones de este tratamiento la ausencia de mejoría del dolor en una semana, la dificultad para la alimentación o el habla, y más de una recurrencia al mes.

**Terapia biológica.** Recientemente los nuevos *inmunomoduladores biológicos*, tanto los antagonistas del TNF- $\alpha$  (infliximab, etanercept y adalimumab) como los modificadores de la respuesta mediada por células T (alefacept y hasta su retirada efalizumab), utilizados en condiciones mediadas inmunológicamente, se han manejado fuera de indicación en la enfermedad de Behçet. Infliximab se ha mostrado eficaz en el control de las úlceras urogenitales y gastrointestinales, y de la

tromboflebitis tras una o dos infusiones a dosis de 3mg/kg [27], y etanercept parece ser útil en el tratamiento de las úlceras orales y de las lesiones cutáneas papulopustulosas y nodulares [28]. Adalimumab es una interesante opción no solo en el control de la EB, sino también en el de algunas manifestaciones como el eritema nudoso [29]. No obstante, se necesitan estudios controlados y seguimientos más prolongados para conocer el efecto a largo plazo de estos fármacos.

*Otros tratamientos.* La administración tópica y oral de *antioxidantes* (vitamina C), *antisépticos* (clorhexidina) y *antiinfecciosos* (lactoferrina) *nanosomados* podría ser una alternativa o complemento en aquellos pacientes que tienen alterado el balance antioxidantes/radicales libres. Algunos autores han destacado las propiedades antimicrobianas e inmunoestimuladoras de la lactoferrina (bloquea la IL-1 $\beta$ , la IL-6 y la producción de TNF), pudiendo ser eficaz en las enfermedades inflamatorias en las que el TNF es un importante mediador [30].



## BIBLIOGRAFÍA

- Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med.* 2004;3:10-20.
- Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1992;31:767-70.
- Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990 5;335:1078-80.
- Graña Gil J, Sánchez Meizoso MO. Diagnostic criteria and differential diagnosis of Behçets disease. *Rev Clin Esp* 2002;202:20-2.
- Taarit CB, Ben Turki S, Ben Maïz H. Rheumatologic manifestations of Behçet's disease: report of 309 cases. *Rev Med Interne* 2001;22:1049-55.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
- Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J EADV.* 2001;15:126-36.
- Gürler A, Boyrat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997;38:423-5.
- Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamani PG. Behçet disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:197-217.
- Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, Senesi C, Truglia MC, Padula A, et al. Behçet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol* 1999;26:2469-72.
- Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memi\_oglu HR, Ba\_aran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:521.
- Serra-Guillén C, Llombart B, Alfaro-Rubio A, Hueso L, Martorell-Calatayud A, Requena C, et al. Enfermedad de Behçet con lesiones cutáneas de panarteritis nodosa. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:213-8.
- Akpolat T, Koç Y, Yeniay I, Akpek G, Güllü I, Kansu E, Kiraz S, Ersoy F, Batman F, Kansu T, et al. Familial Behçet's disease. *Eur J Med.* 1992;1:391-5.
- Azizlerli G, Ozarma\_an G, Ovül C, Sarica R, Mustafa SO. A new kind of skin lesion in Behçet's disease: extragenital ulcerations. *Acta Derm Venereol.* 1992;72:286.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1284-91.
- Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, Senesi C, Truglia MC, Padula A, et al. Behçet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol.* 1999;26:2469-72.
- Hassikou H, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadri L. Sweet's syndrome in Behçet's disease. *Joint Bone Spine.* 2007;74:495-6.
- Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behçet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol.* 1999;140:368.
- Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y, Hamza M, Dilsen N, Kansu E, et al. Criteria for diagnosis of Behçet's disease (International Study Group for Behçet's Disease). *Lancet.* 1990;335:1078-80.
- Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol.* 1985; 16:790-5.
- Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:532-9
- Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs.* 1991;42:796-804.
- Martins MA, Kenji S, Nobuo N, Sanches JA, Migliari DA. Systemic treatment in severe cases of recurrent aphthous stomatitis: Anopentrial. *Clinics(Sao Paulo).* 2009;64:193-8.
- De Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR, Weckx LL. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimina. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:714-21.
- Karaca S, Seyhan M, Senol M, Harputluoglu MM, Ozcan A. The effect of gastric Helicobacter pylori eradication on recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol.* 2008;47:615-7.
- Yang TY, Jang TY. The value of local botulinum toxin A injection in the treatment of the pain of aphthous ulcer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266: 445-8.
- Rozenbaum M, Rosner I, Portnoy E. Remission of Behçet's syndrome with TNF alpha blocking treatment. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:283-4.
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2005;32:98-105.
- Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ruiz-Villaverde R, Ortego-Centeno N. Recalcitrant, recurrent aphthous stomatitis successfully treated with adalimumab. *J EADV.* 2009;23:206.
- Rodríguez-Franco A, Vázquez-Moreno L, Ramos-Clamont G. Actividad antimicrobiana de la lactoferrina. *Rev Latinoam Microbiol.* 2005;47:102-11.



Prof Manuel Díaz-Llopis y Dr Roberto Gallego-Pinazo.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia  
Facultad de Medicina. Universidad de Valencia. Valencia.

## Manifestaciones oftalmológicas de la enfermedad de Behçet

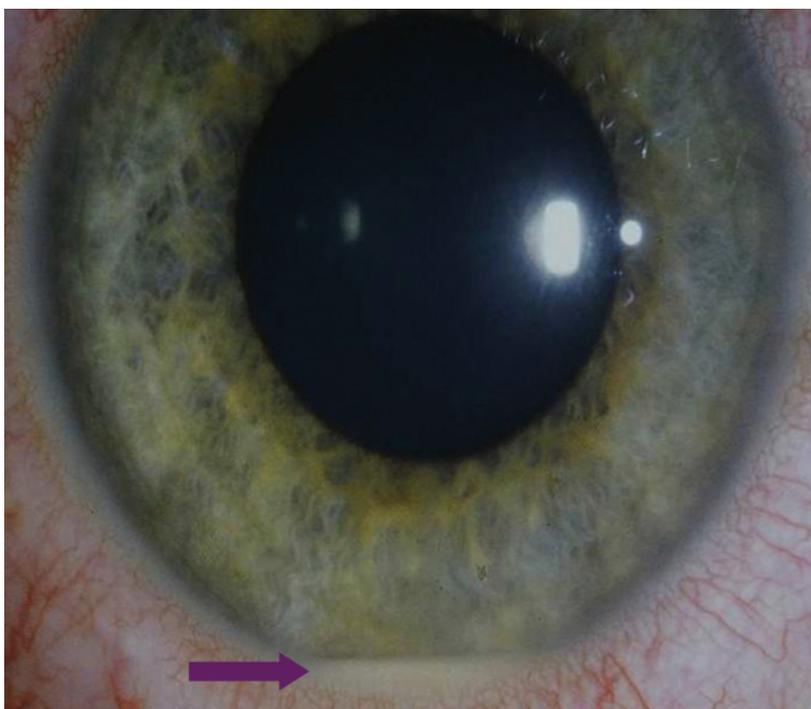
### INTRODUCCIÓN

La úvea es el órgano interno afectado con mayor frecuencia en la enfermedad de Behçet. Las manifestaciones oftalmológicas suelen ser las primeras en aparecer, especialmente en varones. Se caracterizan por la presencia de iridociclitis bilateral (80%), o de panuveítis, con un curso crónico y recurrente. En general, los primeros brotes de uveítis suelen ser unilaterales y anteriores, mientras que los episodios siguientes suelen ser bilaterales y afectar al vítreo y al segmento posterior. Habitualmente existe una gran discrepancia entre el grado de inflamación en los segmentos anterior y posterior del ojo.

### AFECTACIÓN DEL SEGMENTO ANTERIOR

Durante la fase aguda, la enfermedad suele manifestarse en forma de **uveítis anteriores agudas recurrentes** (durante 2-3 meses) que producen dolor ocular, fotofobia, miosis y lagrimeo. La conjuntiva muestra en esos casos una hiperemia violácea periquerática, cuya intensidad no guarda relación con la gravedad de la inflamación intraocular.

**Figura 1.** Uveítis anteriores agudas. Cuña de hipopion en una uveítis anterior aguda (flecha).

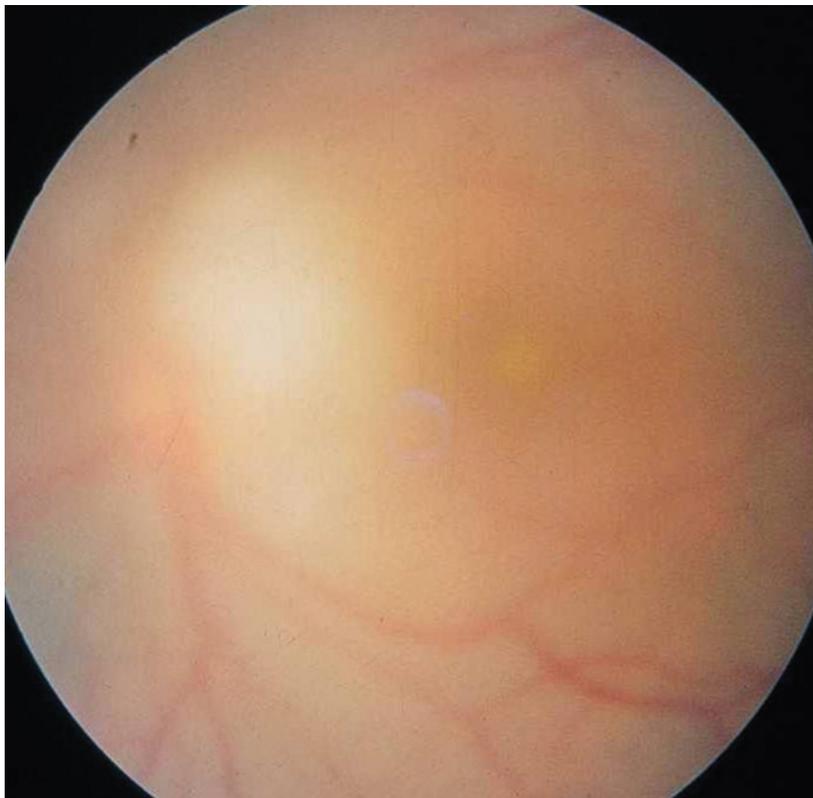


El examen con la lámpara de hendidura evidencia una abundante reacción celular (fenómeno de Tyndall) asociada a exudación fibrinosa (*flare*). Mientras que el *flare* puede permanecer inalterado durante la evolución, la intensidad del fenómeno de Tyndall es un marcador más fidedigno del grado de inflamación presente. Por su parte, el desarrollo de adherencias inflamatorias irido-cristalinianas (sinequias

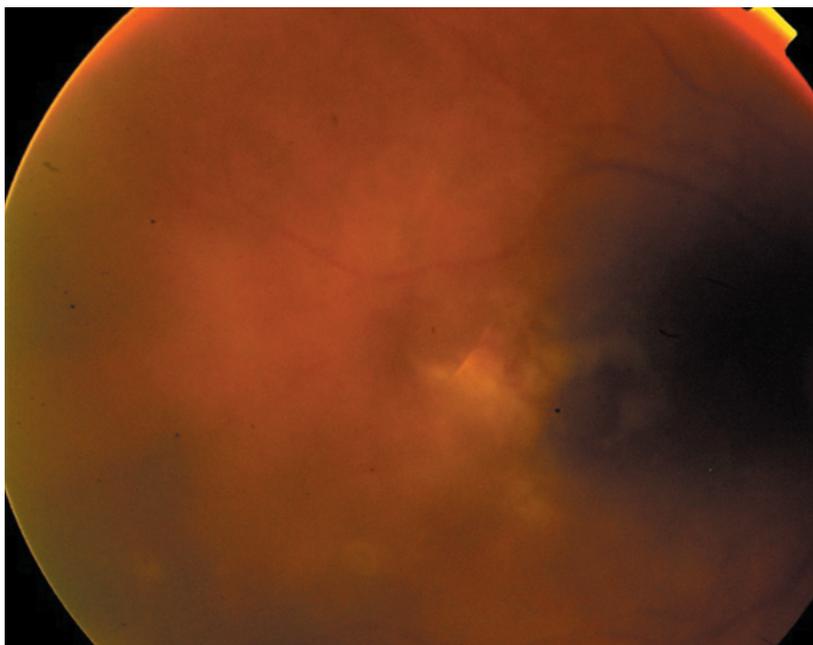
posteriores) se correlaciona con el grado de *flare*.

Hasta un 30% de los casos pueden asociar un **hipopion** (Figura 1) de intensidad variable -desde grandes depósitos hasta cuñas visibles sólo mediante gonioscopia-. Típicamente se moviliza con el posicionamiento de la cabeza, lo que permite diferenciar este hipopion inflamatorio del asociado a procesos infecciosos.

**Figura 2.** *Vitritis.* La turbidez vítreo intensa apenas permite visualizar los vasos retinianos, insinuándose unas zonas de retinitis blanquecinas peripapilares.



**Figura 5.** *Retinitis.* Infiltrado blanco-amarillento en la región macular.



### AFECTACIÓN DEL SEGMENTO POSTERIOR

El síntoma predominante de la afectación del segmento posterior en la

enfermedad de Behçet es la pérdida visual. El hallazgo más común es la reacción celular en el humor vítreo (*vitritis*), con frecuencia afectando

al vítreo anterior. La vitritis puede ser grave y persistente (Figura 2).

La **vasculitis retiniana** es también frecuente (Figuras 3-4). Típicamente afecta a las venas (periflebitis), y con mucha menor frecuencia también a las arterias. Se observa un aspecto plumoso, irregular y segmentario de las pared vasculares. Eventualmente puede producirse una oclusión vascular en forma de tromboflebitis retiniana, circunstancia en la que se aprecian hemorragias retinianas distribuidas a lo largo de la vena ocluida; si se produce un cierre importante de la luz vascular la retina tributaria queda avascular (isquémica).

Además, puede producirse **retinitis**. Ésta se caracteriza por infiltrados blanco-amarillentos, solitarios o múltiples (Figura 5). Es más frecuente en varones. También puede existir una hiperpermeabilidad vascular generalizada con edema retiniano y/o papilar, ingurgitación venosa y hemorragias intrarretinianas.

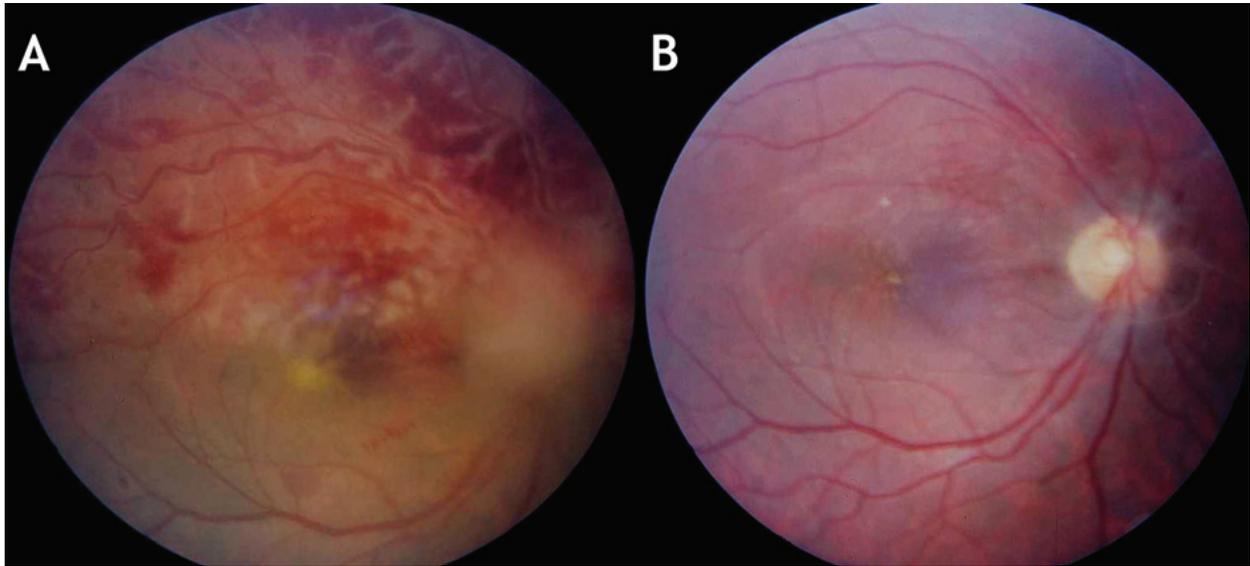
### COMPLICACIONES OCULARES

La complicación ocular más frecuente en la enfermedad de Behçet es el **edema macular quístico** (50%). Su detección mediante la tomografía de coherencia óptica es rápida, fiable y sencilla (Figura 6).

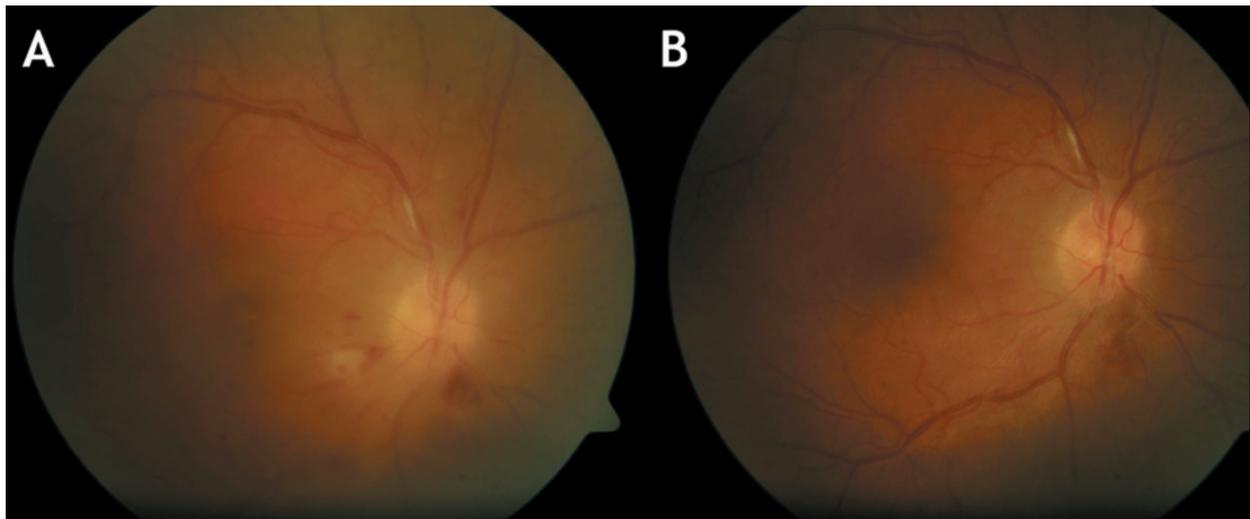
Hasta el 11% de pacientes pueden desarrollar un glaucoma secundario a la inflamación, al tratamiento con corticoides o al cierre del ángulo de la cámara anterior por adherencias iridocorneales (sinequias anteriores) o por neovascularización del segmento anterior.

Otras posibles complicaciones son el desarrollo de cataratas (habi-

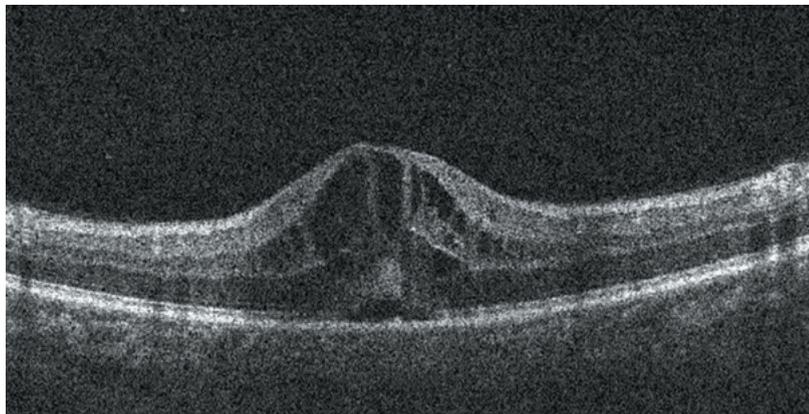
**Figura 3.** *Vasculitis retiniana*. Tromboflebitis antes (A) y después (B) de instaurar tratamiento con megadosis intravenosas de corticoides.



**Figura 4.** *Vasculitis retiniana*. Vasculitis antes (A) y después (B) de instaurar tratamiento con adalimumab.



**Figura 6.** *Complicaciones oculares de la enfermedad de Behçet*. Imagen de tomografía de coherencia óptica de un edema macula quístico.



tualmente subcapsulares posteriores), envainamiento gliótico vascular, formación de membranas epirretinianas maculares, edema de papila o papilitis, y neovascularización de retina o de segmento anterior.

En estadios avanzados de la enfermedad, particularmente en casos de difícil control de la inflamación, se puede desarrollar atrofia del nervio óptico, cicatrices coriorretinianas y atrofia retiniana difusa.



Javier Rueda Gotor y Miguel A. González-Gay.

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Santander.

## Enfermedad de Behçet: manifestaciones del aparato locomotor

### INTRODUCCIÓN

La afección articular en la enfermedad de Behçet (EB) fue descrita por primera vez en 1938 [1], solo un año después de la descripción original de la enfermedad por el profesor Hulusi Behçet. Esta manifestación es, junto a la oftalmológica, la más frecuentemente observada en los pacientes con EB tras las afección mucocutánea [2,3], llegando a estar presente en el 37.4% [4]-71.1% [5] de los casos en la mayoría de las series. Los pacientes suelen presentar artralgiyas y mono u oligoartritis asimétrica, siendo menos frecuentes otras manifestaciones como la poliartritis, la afectación axial, entesopatía o miositis.

### ARTROPATIA PERIFERICA

La artropatía en la enfermedad de Behçet se presenta habitualmente con un patrón oligoarticular/monoarticular afectando predominantemente a rodillas, tobillos y muñecas [2,4,6]. No obstante diferentes estudios refieren una afectación poliarticular tanto de grandes como de pequeñas articulaciones hasta en el 20% de los pacientes [7,8,9]. Puede constituir la primera manifestación de la enfermedad en un número considera-

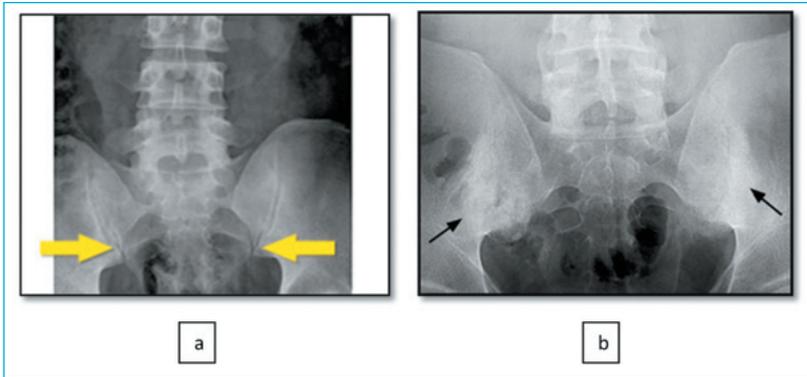
ble de pacientes [7, 3,9, 6]. Habitualmente se trata de episodios de artritis transitoria que se presentan durante los brotes, de varias semanas de evolución (el 80% de los casos inferior a 4 semanas y la mayor parte de ellos inferior a 2), aunque en ocasiones pueden seguir un curso crónico [10]. En las articulaciones afectadas se observa tumefacción y aumento de la temperatura local, no así eritema y se suele asociar con frecuencia a rigidez matinal no superior a 30 minutos de duración [10]. Típicamente se comporta como una artritis no erosiva ni deformante, aunque en un bajo porcentaje de los pacientes (2% aproximadamente) se pueden observar una artritis destructiva [5] [9]. En la mayoría de los casos este subtipo de artropatía afecta a articulaciones que han presentado episodios previos de artritis recurrente. A pesar de tratarse por tanto de una artropatía no erosiva en la mayoría de los casos, la repercusión funcional en estos pacientes sí es importante, siendo similar a la observada en pacientes con una artritis erosiva y deformante como es la artritis reumatoide [11]. Característicamente la afectación articular en la enfermedad de Beh-

çet, y más concretamente la forma poliarticular, es más frecuente en niños [7], como se puede apreciar en una revisión de 340 casos en la que el 56 % del total de los pacientes tenía afectación articular (17.1% en forma de poliartritis) mientras que en la población infantil este porcentaje se elevaba al 73% (35.7% en forma de poliartritis) [7]. Otros estudios recogen una mayor afectación articular entre las mujeres comparado con los varones (89% en mujeres frente a 56% en varones) [6].

En una serie española que analizó la epidemiología de la enfermedad de Behçet en Lugo durante el periodo 1988 a 1997 se observó presencia de artritis periférica en un 56.3% de los casos con un ligero predominio en varones. En esta serie española el cuadro articular se manifestó más comúnmente como una oligoartritis que afectaba sobre todo a rodilla y tobillos [12].

Los reactantes de fase aguda (RFA), si bien es cierto que pueden estar elevados durante los brotes de artritis, no han demostrado ser unos marcadores fiables (suficientemente sensibles ni específicos) de actividad de la enfermedad [4,10]. Tampoco resulta especial-

**Figura 1.** Radiografía simple pelvis normal (a), y en paciente con sacroileítis (b).



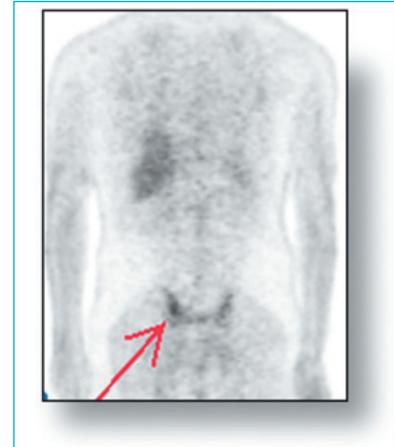
mente útil para el diagnóstico el análisis del líquido sinovial de las articulaciones afectadas, al tratarse de un líquido inflamatorio inespecífico con predominio de células polimorfonucleares [10]. Del mismo modo, la biopsia sinovial resulta inespecífica, encontrándose un infiltrado inflamatorio superficial, sin células plasmáticas y ocasionalmente formación de folículos linfoides [10]. Desde el punto de vista radiológico la artropatía en la EB se caracteriza por la ausencia de lesiones radiográficas o por alteraciones inespecíficas como osteoporosis yuxtaarticular o el aumento de tejidos blandos [6,13], aunque, como ya se ha comentado con anterioridad, un bajo porcentaje de pacientes puede presentar una artritis destructiva en la que se pueden observar erosiones, geodas, pinzamiento o anquilosis articular [5,7, 10, 14]. El uso de la resonancia magnética puede ser útil en estos pacientes, tanto para confirmar la presencia de artropatía inflamatoria como para detectar erosiones precoces que en la radiografía convencional pueden pasar desapercibidas [15]. Otra herramienta útil para detectar la presencia de

afección articular puede ser la Gammagrafía Tec-99m [16].

#### AFECCION AXIAL

La presencia de dolor axial es un hallazgo frecuente en la EB. Tradicionalmente ha existido una importante controversia en cuanto a la posible relación entre la EB y la sacroileítis (Figura 1), de hecho ha llegado incluso a estar incluida en el grupo de las espondiloartropatías. Aunque hay datos muy dispares al respecto, actualmente la sacroileítis se considera como una manifestación muy poco frecuente en la EB y no hay evidencia suficiente para considerarla como una afección propia de esta enfermedad [3,9,17,18]. Menor aun es la frecuencia de los pacientes que llegan a cumplir criterios de espondilitis anquilosante. En caso de sospecha clínica, además de la radiografía simple, la gammagrafía Tec-99 (Figura 2) podría ser útil para su detección [16], y al igual que ocurre en las espondiloartropatías, la resonancia magnética nuclear (RMN) también podría ser de utilidad para el diagnóstico en estadios precoces en los que todavía no hay daño radiológico que pueda ser detectable por medio

**Figura 2.** Gammagrafías Tec- 99 en paciente con sacroileítis.



de una radiografía convencional. Excepcionalmente se ha descrito algún caso de subluxación atlanto-axoidea [19]. En el estudio epidemiológico realizado en Lugo entre 1988 y 1997 el hallazgo de sacroileítis bilateral demostrada por radiografía simple fue excepcional [12].

#### ENTESITIS

Denominamos entesopatía a la inflamación de la entesis, zona de inserción ósea de tendones, ligamentos, capsula articular o fascias. Este es un hallazgo frecuente y característico de las espondiloartropatías (Figura 3), habiéndose detectado también una mayor incidencia de entesitis en pacientes con EB con acné y artritis comparado con aquellos que no presentan estas manifestaciones [19,20]. Aunque el estudio del que se deriva esta conclusión examinó únicamente los tendones rotuliano y patelar así como la tuberosidad tibial y el calcáneo, es probable que esta afección esté presente también en otras entesis. Una herramienta diagnóstica sencilla para su detección es la ecografía,

Figura 3. Esquema de entesis en las espondiloartropatías.

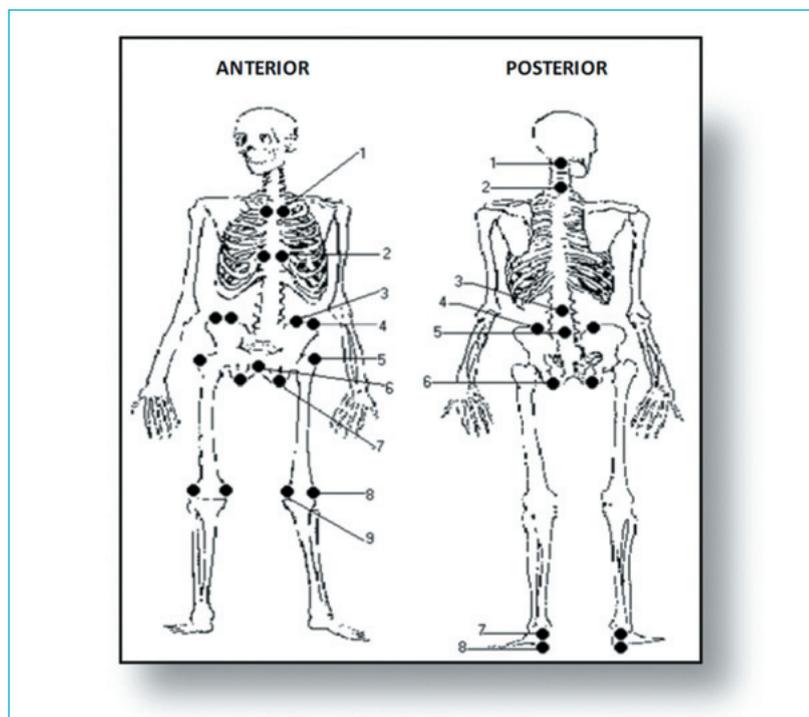
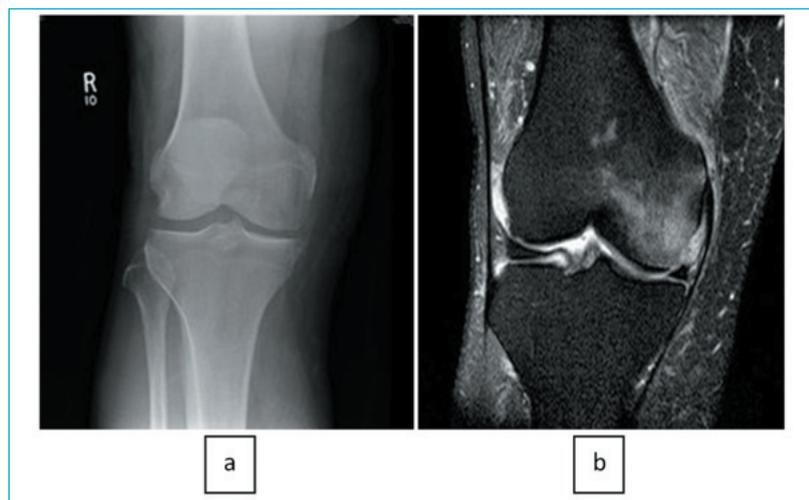


Figura 4. Osteonecrosis de cóndilo femoral interno objetivada en RMN (b) con radiografía simple que no mostraba alteraciones evidentes (a).



siendo igualmente útil para este fin la resonancia magnética.

### MIOSITIS

La miositis es una manifestación poco frecuente de la EB [21]. Se distinguen dos formas claramente diferenciadas, una localizada, más frecuente, y otra forma difu-

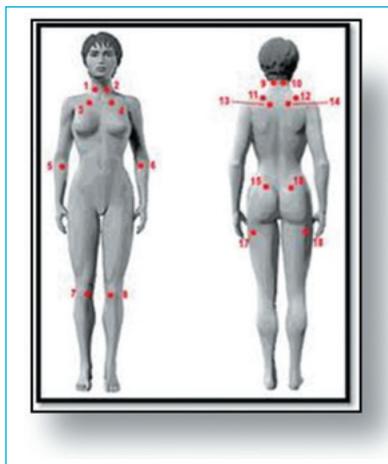
sa. La primera se suele presentar en forma de mialgias localizadas en la región afectada (mayoritariamente las extremidades inferiores). La forma difusa, en cambio, además de provocar mialgias progresivas difusas, se acompaña de pérdida de fuerza, al igual que ocurre en las miopatías inflamato-

rias. En ambas formas se observa, en la mayoría de los casos, un aumento de reactantes de fase aguda y, frecuentemente, un aumento de la creatin fosfoquinasa (CPK). La técnica de imagen más adecuada para su estudio es la RMN. En estos casos la histología suele mostrar un infiltrado inflamatorio compuesto de células mononucleares y polimorfonucleares, asociado a necrosis central focal y perivasculitis en el tejido muscular circundante. Aunque puede precisar tratamiento con esteroides para su resolución, la miositis observada en la EB frecuentemente es autolimitada.

### OSTEONECROSIS

Otra manifestación del aparato locomotor en la enfermedad de Behçet es la osteonecrosis aseptica, entidad poco frecuente y mayoritariamente (aunque no exclusivamente) asociada al tratamiento esteroide [22]. Las localizaciones más frecuentes son la cabeza y el cóndilo femoral. Se manifiesta clínicamente en forma de dolor de la articulación afectada, que se exacerba con la carga y la movilidad, y frecuentemente persiste en reposo. El examen físico resulta inespecífico, con dolor a la movilización articular y normalmente sin signos inflamatorios. Ante la sospecha clínica de osteonecrosis se debe solicitar una radiografía simple y, puesto que ésta puede ser normal en las primeras semanas de evolución, puede completarse el estudio con una RMN o gammagrafía ósea si la radiografía inicial no mostrara alteraciones y persistiese una fundada la sospecha clínica de osteonecrosis (Figura 4).

**Figura 5.** Puntos de Fibromialgia [18] usados en el diagnóstico de Fibromialgia.



### FIBROMIALGIA

Como en otras enfermedades reumáticas entre las que se incluyen conectivopatías, con relativa frecuencia los pacientes con EB refieren artromialgias difusas sin que se observen signos de inflamación en la exploración física ni datos de actividad inflamatoria en las diferentes pruebas complementarias analíticas y de imagen. Muchos de estos pacientes cumplen criterios de fibromialgia (Figura 5), que puede estar presente hasta en el 37 % de estos pacientes, y parece estar en relación con la presencia de ansiedad y depresión y no así con la actividad de la enfermedad [23].



### BIBLIOGRAFÍA

1. Behçet H & Gozcu N. Uc, nahiyede nuksitavazzular yapan ve hususi bir virus tesiriyle umumi intan hasil ettigine kanaatimiz artan (Entite morbide) hakkında. *Deri Hastaliklari ve Frengi Klinigi Arsivi* 1938; 5: 1863-1873 [in Turkish].

2. Benamour S. Rheumatic manifestations of Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999 Nov;150(7):562-70. [Article in French]
3. Ait Badi MA, Zyani M, Kaddouri S, Niame R, Hda A, Algayres JP. Skeletal manifestations in Behçet's disease. A report of 79 cases. *Rev Med Interne*. 2008 Apr;29(4):277-82. [Article in French]
4. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Larimi R, Ashofteh F, Abdollahi BS. Behçet's disease in Iran: analysis of 6500 cases. *Int J Rheum Dis*. 2010 Oct;13(4):367-73
5. Frikha F, Marzouk S, Kaddour N, Frigui M, Bahloul Z. Destructive arthritis in Behçet's disease: a report of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis*. 2009 Sep;12(3):250-5.
6. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(2):125.
7. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ. Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998 May;65(5):299-307
8. Benamour S, Bennis R, Kerraous M, Zaoui A, Badaoui A, Amraoui A. Articular manifestations of Behçet's disease. Apropos of 73 cases. *J Mal Vasc*. 1988;13(3):222-30. [Article in French]
9. Taarit CB, Ben Turki S, Ben Maïz H. Rheumatologic manifestations of Behçet's disease: report of 309 cases. *Rev Med Interne*. 2001 Nov;22(11):1049-55. [Article in French]
10. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1983; 42: 505-515
11. Moses Alder N, Fisher M, Yazici Y. Behçet's syndrome patients have high levels of functional disability, fatigue and pain as measured by a Multi-dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S110.
12. González-Gay MA, García-Porrúa C, Brañas F, López-Lázaro L, Olivieri I. Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol*. 2000 Mar;27(3):703-7.
13. Rosenberger A, Adler OB, Haim S. Radiological aspects of Behçet disease. *Radiology*. 1982 Jul;144(2):261-4.
14. Takeuchi A, Mori M, Hashimoto A. *Clin Exp Rheumatol*. Radiographic abnormalities in patients with Behçet's disease. 1984 Jul-Sep;2(3):259-62.
15. Sugawara S, Ehara S, Hitachi S, Sugimoto H. Hand and wrist arthritis of Behçet disease: imaging features. *Acta Radiol*. 2010 Mar;51(2):183-6.
16. Sahin M, Yildiz M, Tunc SE, Cerci S, Suslu H, Cure E, Kutlucan A. The usefulness of Tc-99m-MDP bone scintigraphy in detection of articular involvement of Behçet's disease. *Ann Nucl Med*. 2006 Dec;20(10):649-53.
17. Maghraoui AE, Tabache F, Bezza A, Abouzahir A, Ghafir D, Ohayon V, Archane. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *MIClin Rheumatol*. 2001;20(3):189.
18. H. Yazici, M. Tuzlaci, and S. Yurdakul. A controlled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1981 December; 40(6): 558-559.
19. Kim SH, Eoh W. Progressive atlantoaxial subluxation in Behçet's disease. *Skeletal Radiol*. 2010 Mar;39(3):295-7. Epub 2009 Nov 12.
20. Hatemi G, Fresko I, Tascilar K & Yazici H. Enthesopathy is increased among Behçet's syndrome patients with acne and arthritis: an ultrasonographic study. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58(5): 1539-1545
21. Sarui H, Maruyama T, Ito I, Yamakita N, Takeda N, Nose M, Yasuda K. Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2002 Aug;61(8):751-2.
22. Jäger M, Thorey F, Wild A, Voede M, Krauspe R. Osteonecrosis of Behçet's disease: diagnosis, therapy, and course. *Z Rheumatol* 2003 Aug;62(4):390-4.
22. Lee SS, Yoon HJ, Chang HK, Park KS. Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(4 Suppl 38):S15.



Ana Celia Barnosi Marín.  
Hospital Torrecárdenas. Almería.

## Enfermedad vascular en el síndrome de Behçet

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) se caracteriza por ser una enfermedad multisistémica, recurrente y crónica, que puede afectar a vasos de cualquier tamaño ya sean arteriales o venosos, aunque lo más frecuente es la inflamación de los vasos pequeños [1, 2, 3, 4, 5].

Diferentes características histológicas pueden estar presentes en localizaciones distintas y frecuentemente no es posible demostrar por biopsia una verdadera vasculitis [2]. Los cambios inflamatorios encontrados en las grandes arterias son más típicos de una vasculitis, aunque falta el engrosamiento de la pared y la presencia de granulomas inflamatorios y existe una tendencia a la formación de aneurismas [1, 2, 3]. El trombo venoso suele estar muy adherido a la pared del vaso, por lo que resulta raro el proceso tromboembólico. La trombosis venosa profunda (TVP) puede progresar a pesar de la anticoagulación.

Es más frecuente y grave en varones jóvenes. Los enfermos con afectación vascular suelen tener el test de patergia positivo (78,9%) y eritema nudoso (60,5%) [6] y, cuando las complicaciones vasculares dominan las características clínicas del Behçet se habla de Vasculo-Behçet (VB) [1, 2, 5].

En el VB las decisiones terapéuticas no están basadas en estudios con-

trolados [1, 2, 5]. Las manifestaciones vasculares no entran dentro de los criterios clasificatorios del International Study Group (ISG) [1].

### TIPOS DE LESIONES ENCONTRADAS EN EL VASCULO-BEHÇET

Existe un amplio rango de tipos de lesiones. En el caso de las arterias, pueden comprometerse tanto las del territorio sistémico como pulmonar, en forma de oclusiones y/o aneurismas. Las lesiones oclusivas venosas pueden comprometer al sistema venoso superficial, al profundo, a la vena cava, a las venas cerebrales, las venas suprahepáticas, la vena porta, formar trombos en cámaras cardíacas derechas y varices [1, 2, 4, 5, 7].

La asociación de síndromes vasculares que se pueden encontrar en un mismo individuo en la EB quedan representados la Figura 1 [2, 5].

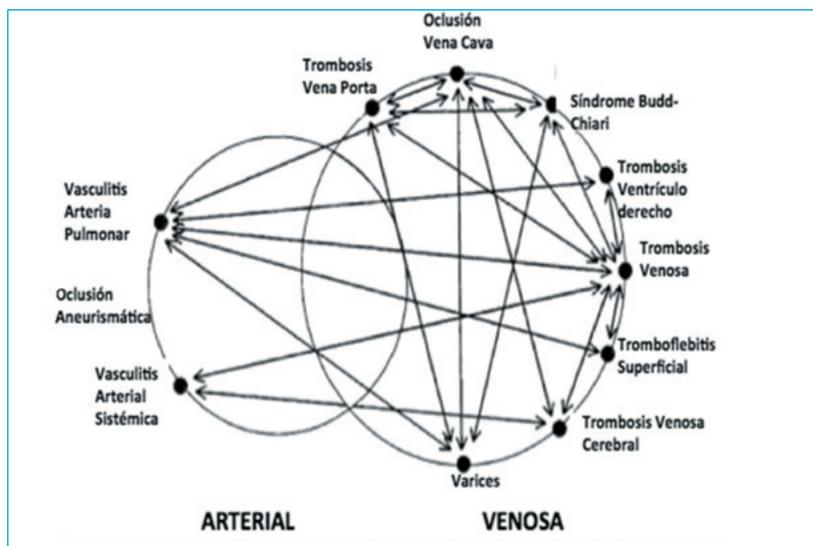
### ENFERMEDAD ARTERIAL

Las lesiones arteriales suelen presentarse de forma aislada, pero pueden ser múltiples y no es raro que coexistan con trombosis venosas [7].

Las localizaciones más frecuentes de las lesiones arteriales aneurismáticas son la aorta abdominal, las arterias pulmonares, la arteria femoral, la arteria poplítea y las arterias carótidas [1, 3, 8].

Los aneurismas suelen ser el resultado de la vasculitis que comienza en la vasa vasorum. La aorta es el lugar más frecuente de formación de aneurismas. La aortitis aguda con dilatación

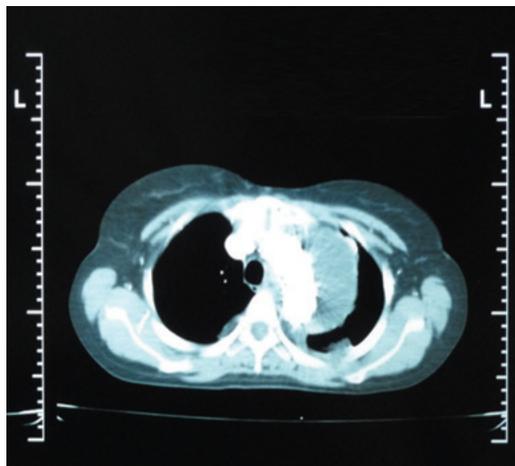
Figura 1. Vasculo-Behçet.



**Figura 2.** Radiografía de Tórax de aneurisma de la aorta con endoprótesis.



**Figura 3.** Imagen por AngioTAC de dilatación aneurismática de la arteria pulmonar.



de la aorta ascendente (Figura 2) puede llevar a insuficiencia valvular aórtica. La arteria femoral es otra de las localizaciones frecuentes en el VB, aunque hay que decir que cualquier arteria del sistema periférico o visceral, puede estar afectada, incluyendo las coronarias, la arteria esplénica o la arteria mesentérica inferior [1,2,4].

Igual que todas las manifestaciones de la EB, la afección arterial puede ser recurrente y pueden desarrollarse aneurismas tanto en diferentes localizaciones, de forma simultánea, como en tiempos diferentes, en un mismo paciente [3]. Los falsos aneurismas son los que se originan de los defectos en sacabocados de la pared posterior y lateral de la pared aórtica y en los puntos de punción, reparación o anastomosis quirúrgica [2,3,7].

### Manifestaciones clínicas

Van a depender del territorio vascular afectado. La vasculitis de grandes vasos es una de las pocas manifestaciones en la EB que va a ir acompañada de síntomas sistémicos y respuesta inflamatoria aguda en el laboratorio [2,5].

Las oclusiones arteriales pueden ser asintomáticas o estar asociadas a sín-

dromes isquémicos, dependiendo de la existencia de redes colaterales adecuadas. Los síntomas pueden ser tan variados como dolor de espalda, dolor abdominal, infarto intestinal, hemoperitoneo, pérdida de pulso, claudicación intermitente, gangrena en extremidades inferiores, pérdida de visión, hemiplejía, infarto agudo de miocardio, hipertensión renovascular o hidronefrosis [3,1, 2, 7].

### Diagnóstico

La Angio-TAC (Figura 3) es más exacto que la Angio-RMN por su mayor resolución espacial y causar menos artefactos. Con el PET-TAC, hay menos experiencia [3,8].

La Angiografía (Figura 4) debe reservarse para el momento de la cirugía endovascular, por el riesgo de formación de aneurismas en los puntos de punción arterial [3,2,7].

### Tratamiento

Para lesiones oclusivas asintomáticas, se aconseja solo tratamiento médico con corticoides (prednisona 1mg/kg/día), asociados o no a ciclofosfamida (CYC) en bolos o azatioprina (AZA). La cirugía está indicada gene-

ralmente para el tratamiento de los aneurismas arteriales sistémicos, a causa del alto riesgo de ruptura, que no se correlaciona con el tamaño del aneurisma [1,2,3,9].

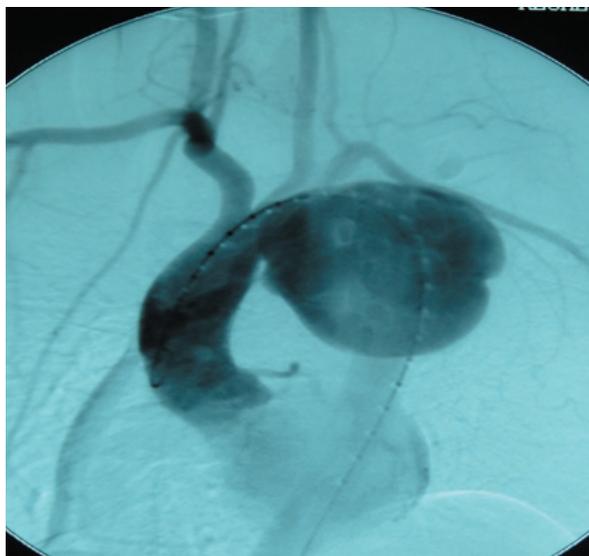
Cualquier método invasivo en el sistema arterial puede producir pseudoaneurismas, oclusión del injerto, recurrencia de la enfermedad y una alta tasa de mortalidad cuando la cirugía se hace de urgencia [1,2,7].

Idealmente, el tratamiento quirúrgico no debe realizarse en la fase aguda de la enfermedad. El tratamiento inmunosupresor (corticoides, azatioprina, ciclofosfamida) se debe comenzar a administrar antes de la cirugía y continuarlo después, independientemente de los parámetros de actividad inflamatoria y del tipo de cirugía [9].

Los procedimientos quirúrgicos endovasculares de los aneurismas arteriales son efectivos y seguros, con una tasa aceptable de complicaciones vasculares y excelente permeabilidad de los accesos tratados [9,10].

Está aún sin resolver la actitud a seguir respecto a la anticoagulación o los antiagregantes en la prevención postoperatoria de las recurrencias o de las oclusiones de los injertos. Algunos au-

**Figura 4.** Arteriografía. Aneurisma de aorta.



tores, en publicaciones recientes, lo aconsejan [2,6], aunque otras publicaciones no lo apoyan [3,9,11].

#### VASCULITIS DE LA ARTERIA PULMONAR

Los problemas vasculares pulmonares mas frecuentes son el aneurisma de la arteria pulmonar (AAP), las trombosis, infartos, y la afección de pequeño vaso [12,13].

#### Aneurisma de la arteria Pulmonar (AAP)

Es la lesión pulmonar más común y la complicación mas letal de la EB. Casi exclusivamente afecta a hombres jóvenes. El intervalo medio entre el diagnóstico de la EB y la manifestación del AAP está en unos 5,5 años, sin embargo también puede ser uno de los síntomas de presentación [2,12].

Suelen asociar otro tipo de lesión vascular pulmonar y extrapulmonar, simultáneamente o durante la progresión, como por ejemplo trombosis en arterias pulmonares, trombosis venosa profunda (TVP), trombosis de la vena cava (TVC) o trombos intracardiacos [2,3,12,13].

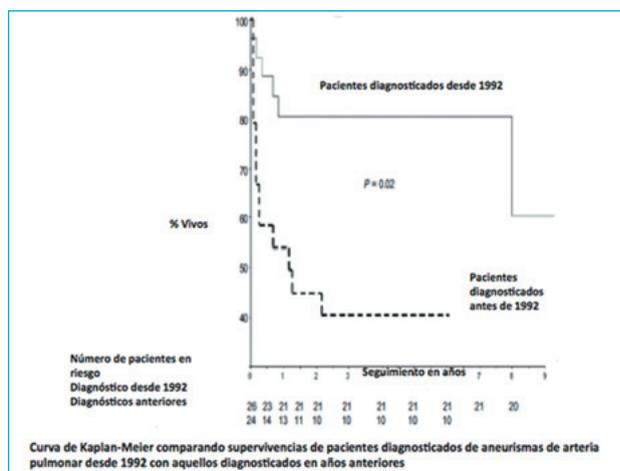
Normalmente suelen localizarse en las arterias pulmonares principales y en sus ramas lobares, siendo habitualmente múltiples y bilaterales. Los aneurismas de pequeño tamaño, sin embargo, son de difícil diagnóstico [12].

Las manifestaciones pulmonares son la disnea, la tos, el dolor torácico, el cansancio, y el más frecuente la hemoptisis [13].

La isquemia secundaria a la inflamación de la pared del vaso, localizada en los vasa vasorum, produce la debilidad de la pared con formación de aneurismas o rotura con disecciones hemorrágicas formando falsos aneurismas. La histopatología de la pared del vaso revela trombosis, recanalización del trombo, angiogénesis y acumulo de células inflamatorias alrededor del trombo y de la pared del vaso [2,14].

En la radiografía de tórax (RxT), las anomalías pueden ser opacidades redondeadas, agrandamiento hilar, infiltrados alveolares lineales o nodulares, opacidad periférica en forma de cuña, vidrio deslustrado, lesión tipo masa o derrame pleural. Estas altera-

**Figura 5.** Curva de Kaplan-Meier comparando la supervivencia de pacientes diagnosticados de aneurismas de arteria pulmonar desde 1992 con aquellos diagnosticados en años anteriores.



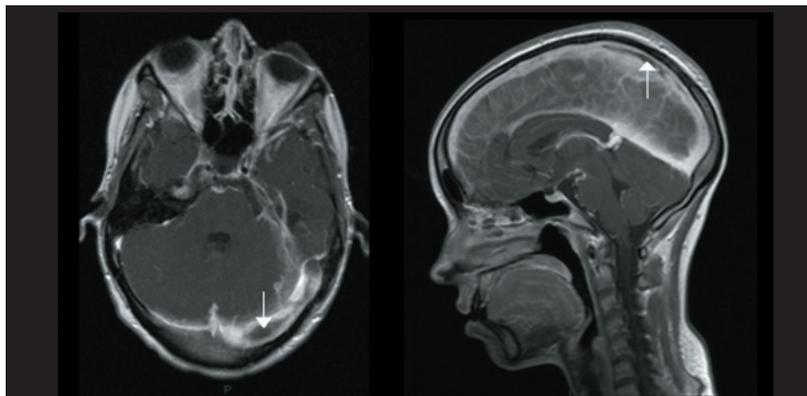
ciones parenquimatosas detectadas en la RxT con tratamiento suelen desaparecer en unas dos semanas, sin embargo la lesión nodular por el AAP, puede persistir durante meses [12,13].

El síndrome de Hughes-Stovin es la asociación simultánea de AAP y TVP sin aftas, considerándola como una forma incompleta de Enfermedad de Behçet.

Otras enfermedades que participan en el diagnóstico diferencial de la hemoptisis, y que además pueden coexistir en estos pacientes, son las infecciones y la TBC pulmonar. Con el tromboembolismo pulmonar (TEP), el AAP comparte clínica e imágenes en la gammagrafía de perfusión pulmonar; en estos casos la administración de anticoagulación agravaría la hemoptisis y en algunos casos podría contribuir a la muerte [2, 3,12,13, 15].

La mortalidad asociada con AAP es muy elevada en el primer año. Tasas de supervivencia más favorable se han publicado en series de pacientes seguidos desde 1992, relacionándose con el diagnóstico más temprano y a la embolización endovascular [12,15] (Figura 5).

**Figura 6.** Angio RMN cerebral. Defecto de repleción parcial que afecta al seno transversal izquierdo, seno de Herófilo y seno longitudinal superior, con paso de contraste a su alrededor; hallazgos compatibles con trombosis venosa parcial en dichas localizaciones.



### Tratamiento

No hay ensayos clínicos aleatorizados que apoyen el tratamiento en el AAP. El tratamiento se sustenta en las recomendaciones de expertos y estudios observacionales.

Las actuales recomendaciones incluyen: administrar de forma precoz tres bolos de 1 gramo de 6-metilprednisolona (6-MP), seguidos de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día con pauta de reducción progresiva, según respuesta, con la finalidad de retirarla al año y CYC, 1 gr. iv. mensual durante el primer año, y cada dos meses durante el segundo año. El tratamiento de mantenimiento se hace con AZA 2,5 mg/kg/día. En caso de recurrencia se inicia de nuevo bolos de 6-MP y CYC. Existen casos aislados de tratamientos efectivos con infliximab, adalimumab y trasplante autólogo de médula ósea. La cirugía no es siempre satisfactoria por la multiplicidad de los aneurismas y la embolización endovascular es la alternativa a la cirugía de urgencia, con mejores resultados que la cirugía [1,2,3,11,16,17].

### TROMBOSIS VENOSA

La trombosis venosa, es la principal manifestación vascular, siendo más fre-

cuentes que las arteriales (88% vs 12%).

En un estudio retrospectivo de 2319 pacientes con EB, se encontró una prevalencia de enfermedad vascular del 14,3%. La tromboflebitis superficial sucedió en un 53%, seguido de la TVP en un 29,8% de los casos. La lesión vascular aislada fue el primer síntoma de presentación de la EB en un 2,1% de los casos; y en un 4,75% de ellos asociada a otros síntomas [18].

La trombosis venosa superficial, cuando es recurrente y migratoria, debe hacer pensar en una EB. Puede aparecer en zonas de punto de venopunción. Su aparición debe también interpretarse como factor de riesgo de futuros eventos vasculares, tanto del sistema venoso profundo como del arterial [2]. El tratamiento se hace con ANES y colchicina.

### Trombosis venosa profunda

La TVP puede localizarse en cualquier punto del sistema venoso, aunque los más comunes son las venas profundas de los miembros inferiores. Otras áreas de posible localización son la vena cava superior e inferior, los senos venosos cerebrales, y las venas hepáticas. Suele suceder en el curso precoz

de la EB y sucede más frecuentemente en hombres que en mujeres [1, 2, 3, 4].

El mecanismo que subyace a la trombosis es aún desconocido. Últimamente se apoya más la idea de la disfunción endotelial intrínseca e inflamatoria que actúan como estímulos trombogénicos, más que algún trastorno específico de la coagulación [3].

En el tratamiento de la TVP aguda, se recomienda utilizar corticoides, AZA, CYC o ciclosporina. Los pulsos mensuales de CYC deben considerarse en las trombosis de la vena cava superior, en el síndrome de Budd-Chiari (SBC) y en la trombosis intracardiaca (TIC). En el SBC, el shunt porto-cava se ha realizado con éxito en la fase precoz, siempre que no coexista una trombosis de la vena cava inferior. Se aconseja la anticoagulación en el SBC, y en la TIC cuando se haya descartado la presencia de aneurismas arteriales [1,2,21,26,27].

No hay datos controlados con anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios o antifibrinolíticos en el tratamiento de la TVP [2,11, 21]. En un análisis retrospectivo realizado con 37 pacientes con TVP y EB, los autores concluyeron que el tratamiento inmunosupresor es esencial y que la anticoagulación puede no ser necesaria [19].

Actualmente no existe acuerdo en el tratamiento anticoagulante, lo que si está claro es que nunca se debe administrar en monoterapia. En los países occidentales tiende a utilizarse, puesto que nunca puede descartarse, al menos a priori, la existencia de un trastorno de la coagulación sobreañadido. En los países donde la EB es casi endémica la anticoagulación es menos frecuente.

### Trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores

Supone algo más del 70% de todas las manifestaciones vasculares, y es el pri-

mer evento vascular en el 78% de los pacientes [2]. Las localizaciones más frecuentes son las venas poplíteas y la femoral superficial. Frecuentemente la afección puede ser bilateral [3,4].

Además del dolor, tumefacción y enrojecimiento de la fase aguda de la TVP, no es infrecuente en estos pacientes encontrar semiología de insuficiencias venosas crónica y úlceras crónicas de muy lenta cicatrización que pueden hacer pensar en otros procesos vasculíticos o en el pioderma gangrenoso [2,3].

### Trombosis de la vena cava (TVCa)

La EB debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de la (TVCa) especialmente en varones jóvenes. Se puede afectar tanto la vena cava superior como la inferior, y puede ir asociada con otras afecciones vasculares en cualquier territorio.

La trombosis de la vena cava superior produce el síndrome que lleva su nombre, con la clínica característica de edema en cara y cuello, cianosis facial y circulación venosa colateral toraco-braquial. Suele tener un curso benigno con eficiente desarrollo de circulación colateral. Rara vez puede complicarse con derrame pleural, quilotórax y fibrosis mediastínica [3,20].

La trombosis de la vena cava inferior en la EB tiene un curso progresivo y crónico. Cursa con tumefacción dolorosa e induración de la piel de ambas extremidades inferiores, úlceras venosas y desarrollo de circulación venosa colateral. Suele ir asociada a trombosis de la vena hepática y de miembros inferiores. Se debe sospechar en aquellos pacientes que presentan trombosis venosas alternantes de los miembros inferiores o trombosis recurrente en el mismo miembro inferior [1, 3].

**Tabla 1.** Comparación de características de pacientes con EB y pacientes sin EB.

COMPARACIÓN DE CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES CON EB Y PACIENTES SIN EB				
Edad media en años (rango)	26 (11-44)	39(14-67)	< 0,001	
Mujer	8	22		
Hombre	28	10	< 0,001	0,129 (0,043-0,38)
Retraso medio hasta el diagnóstico, días (rango)	61 (1-840)	6 (0-611)	NS	
Tipo de comienzo				
Agudo	1 (3)	11 (34)	0,002	0,054 (0,0065-0,45)
Semiagudo	16 (44)	9 (28)	NS	
Crónico	17 (47)	6 (19)	0,026	3,87 (1,27-11,68)
Incierto	2 (6)	6 (19)		
Hallazgos clínicos (%)				
Hipertensión intracraneana aislada	34 (94)	6 (19)	< 0,001	73,6 (13,7-395,3)
Cefalea	36 (100)	27 (84)	NS	
Papiledema	31 (86)	12 (38)	< 0,001	10,3 (3,15-33,8)
Diplopía	12 (33)	4 (13)	NS	
Hemiparesia/Cuadriparesia	2 (6)	17 (53)	< 0,001	0,051 (0,010-0,25)
Afasia	0 (0)	4 (13)	NS	
Convulsiones	1 (3)	16 (50)	< 0,001	0,028 (0,0034-0,23)
Deterioro de conciencia	0 (0)	6 (19)	0,021	0,055 (0,0030-1,03)
Lesión focal cerebral en TAC o RMN (%)	2 (6)	20 (63)	< 0,001	0,035 (0,0071-0,17)
Tratamiento				
Anticoagulante	1 (3)	26 (81)		
Antiplaquetario	11 (31)	5 (16)		
Trombolisis		1 (3)		
Corticoides	34 (94)			
Otros inmunosupresores	10 (27)			

El método diagnóstico de elección para la TVCa es el angio-TAC o la angio-RMN.

### Trombosis de la vena hepática

Produce el síndrome de Budd-Chiari. Es una forma grave y poco frecuente, de manifestación vascular en la EB. Suele tener un curso subagudo o crónico [21]. Esta complicación esta caracterizada por hepatomegalia dolorosa, ascitis y edema de las extremidades inferiores. No suele encontrarse esplenomegalia, su presencia debe hacernos sospechar una trombosis de la vena porta. Suele asociarse a TVCa inferior, que es la que determina el pronóstico [3]. El diagnóstico puede hacerse por Ecografía-doppler, TAC, RMN y venografía de la vena [1,22].

### Trombosis Venosa Cerebral (TVC)

Constituye el 18% de los casos de neurobehçet (NB) [23]. La cefalea y el papiledema bilateral son los síntomas más frecuentes de presentación, menos frecuentes son la fiebre, las náuseas/vómitos, los déficits focales, las convulsiones, y la confusión [3].

La prevalencia de la TVC es mayor en pacientes que han tenido otros eventos trombóticos. El comienzo suele ser subagudo o crónico. La mayoría de los pacientes son hombres jóvenes [24].

En la tabla nº 1, quedan reflejadas las principales características diferenciales entre las TVC en la EB y las asociadas a otras etiologías [24].

La RMN cerebral es el método diagnóstico de elección (Figura 6). El examen del LCR, habitualmente es normal, excepto por su elevada pre-

sión. En algunas series se han encontrado alteraciones del LCR por encima del 20%, por la coexistencia de enfermedad vascular cerebral y enfermedad parenquimatosa [23].

En una serie de 64 pacientes consecutivos con TVC, de una cohorte total de 820 pacientes con EB, la TVC se presentó en un 7,8%. Un 31% de estos pacientes mostró al menos un factor protrombótico. Al 97% se les anticoaguló, respondiendo el 90% a la anticoagulación oral sin complicaciones hemorrágicas graves. Ni el uso de glucocorticosteroides ni los inmunosupresores proporcionaron mejores resultados. La pérdida visual grave por atrofia óptica, fue la complicación principal de la TVC en el 15% de los pacientes. Estos autores concluyeron que la anticoagulación es un tratamiento seguro y efectivo y que siempre se deben determinar los factores protrombóticos [25].

### Trombosis intracardiaca

Es una manifestación rara, recurrente y grave de la EB, predomina en hombres jóvenes. Se manifiesta por fiebre, disnea, tos y hemoptisis. La trombosis suele localizarse en cavidades derechas. Las válvulas cardiacas pueden afectarse raramente. El 50% de los pacientes asocian afección arterial, fundamentalmente aneurisma de la arteria pulmonar y en el 56% trombosis venosa profunda. Estos pacientes con trombosis intracardiaca tienen en una elevada frecuencia embolismo pulmonar [3,26,27].



### BIBLIOGRAFÍA

- Phaedon G. Kaklamanis, 1 Kenneth T. Calamia Behçet's disease: an update on pathogenesis, diagnosis and Management of vascular involvement. *Rheumatology Reports* 2010; 2:e2.
- Kenneth T. Calamia, Michael Schirmer and Melike Melikoglu. Major vessel involvement in Behçet's disease: an update. *Current Opinion in Rheumatology* 2011, 23:24-31.
- Yusuf Yazici. Behçet's Syndrome by Hardback. Published 2010.
- N Düzgün, A Ates. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J. Rheumatol* 2006;35:65-68.
- Kenneth T. Calamia, Michael Schirmer and Melike Melikoglu. Current Mayor vessel involvement in Behçet disease. *Opinion in Rheumatology* 2005, 17:1-8.
- Yener Koç, Ibrahim Güllü. Vascular Involvement in Behçet's Disease. *The Journal of Rheumatology* 1992.
- Ufuk Alpogut Murat. Major Arterial Involvement and Review of Behçet's Disease. *Ann Vasc Surg* 2007;21:232-239.
- Naim Ceylan, Selen Bayraktaroglu. Pulmonary and Vascular Manifestations of Behçet' Disease: Imaging Findings. *AJR*:194, february 2010.
- Won Ho Kim, MD; Donghoon Choi, MD. Effectiveness and Safety of Endovascular Aneurysm Treatment in Patients wit Vascular-Behçet Disease.
- Chang-Wei Liu, MD, WeiYe, MD. Endovascular treatment of aortic pseudoaneurysm in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2009;50:1025-30.
- G Hatemi, A Silman, D Bang. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the Management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1528-1534.
- Ogüz Uzun, MD; Tekin Akpolat, MD. Pulmonary Vasculitis in Behçet Disease. A Cumulative Analysis. *CHEST* 2005;127:2243-2253.
- Ogüz Uzun, Levent Erkan. Pulmonary Involvement in Behçet's Disease. *Respiration* 2008;75:310-321.
- S.Hirohata, H Kikuchi. Histopathology of the ruptured pulmonary artery aneurysm in a patient with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(suppl. 53):591-595.
- Vedat Hamuryudan, MD, Tarik Er, MD. Pulmonary Artery Aneurysms in Behçet Syndrome. *The American Journal Of Medicine* 2004; 117:867-870.
- Aikaterini Arida, MD, Kalliopi Fragiadaki, MD. Anti-TNF Agents for Behçet's Disease: Analysis of Published Data on 369 Patients. *Semarthritt*.2010.
- Thomas Daikeler, Ino Kötter, Chiara Bocelli Tyndall. Haematopoietic stem cell transplantation for vasculitis including Behçet's disease and polycondritis: a retrospective análisis of patients recorded in the European Bone Marrow Transplantation and European League Against Rheumatism databases and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2007;66:202-207.
- Rifkiye Sarica-Kucukoglu, Afet Akdag-Kose. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective análisis of 2319 cases. *International Journal of Dermatology* 2006; 45:919-921.
- Joong Kyong Ahn & You Sun Lee & Chan Hong Jeon Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* (2008) 27:201-205.
- Mustafa Harman , Mehmet Sayarlioglu , Halil Arslan. Fibrosing mediastinitis and thrombosis of superior vena cava associated with Behçet's disease. *European Journal of Radiology* 48 (2003) 209-/212.
- Ben Ghorbel, R. Ennaifer, M. Lamou. Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2008) 32, 316-320.
- E. Erice Muñoz, E. Llop Herrera y J.C. García-Pagán. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de síndrome de Budd-Chiari y de la trombosis portal no cirrótica. *Medicine*. 2008;10(12):811-6.
- Adnan Al-Araji, Desmond P Kidd. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and Management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192-204.
- N. Yesilot, E S. Bahar, E S. Yilmazer. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol* (2009) 256:1134-1142.
- D. SAADOUN, I B. WECHSLER, I M. RESCHERIGON. Cerebral Venous Thrombosis in Behçet's Disease. *Arthritis & Rheumatism*. Vol. 61, No. 4, April 15, 2009, pp 518-526.
- Nesrin Mogulkoc, MD; Malcolm I. Burgess. Intracardiac Thrombus in Behçet's Disease. *CHEST* 2000; 118:479-487.
- Ana Moreno-Rodrigo, Josefa Muñoz-Sánchez. Trombosis intracardiaca asociada a enfermedad de Behçet. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(12):1510-6.



Julio Sánchez Román<sup>1</sup>, María Jesús Castillo Palma<sup>1</sup>, Francisco José García Hernández<sup>1</sup>, Rocío González León<sup>1</sup>, Celia Ocaña Medina<sup>1</sup>, Florinda Roldán Lora<sup>2</sup>.

[1] Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar (Servicio de Medicina Interna). / [2] Unidad de Diagnóstico por la Imagen. Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

## Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet

### INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet (EB) aunque aparecen con una frecuencia mucho menor que otras más típicas (oculares, cutáneomucosas...), son de especial gravedad. Este tipo de manifestaciones estaban incluidas en los sistemas de criterios diagnósticos más habituales: los de Mason y Barnes [1], de 1969 (*“lesiones del sistema nervioso central”*), los de O’Duffy y Golsstein [2], de 1974 (*“meningoencefalitis”*), o los del Comité Japonés [3], de 1980 (*“meningoencefalitis, lesiones de tronco cerebral o estado confusional”*) pero siempre con el carácter de *“criterios menores”*. Sin embargo no forman parte del sistema de criterios del Grupo Internacional para el estudio de la EB [4], de 1990, que es el más utilizado en la actualidad. No significa ello estas manifestaciones sean menos importantes, sino que, dado que su frecuencia es relativamente más baja y su expresión clínica muy semejante a la de las manifestaciones neurológicas asociadas a otras enfermedades, carecen de una suficiente sensibilidad y especificidad como

elementos diferenciadores de la EB [5,6].

Antes incluso de que se reconociera específicamente la EB como una entidad con características propias, tras la descripción inicial de Hulusi Behçet [7] de 1937, se habían publicado numerosos casos, aislados o en series cortas, cuyas características eran plenamente aplicables a EB (recomendamos las interesantes revisiones de Zouboulis [8] y de Evereklioglu [9] en las que, además, se defiende y rechaza, respectivamente y de forma encarnizada, la importancia de Benediktos Adamantiades [10] como verdadero *“creador”* del síndrome). En algunos de estos trabajos se describen ya diferentes aspectos de afectación neurológica, como neuritis óptica [11-12], lesiones extensas del sistema nervioso [13-14] o depresión [15]. Con posterioridad al reconocimiento de la EB como tal, Berlin [16], en 1944, describió un paciente con sintomatología neurológica (comprobada mediante datos de autopsia) y evolución fatal. Desde entonces, el número de casos comunicados ha ido en aumento y se acuñó el término neuro-Behçet (NB) para re-

ferirse específicamente a este aspecto de la enfermedad.

### EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia descrita de manifestaciones neurológicas en la EB es muy variable y está relacionada con diferencias étnicas, geográficas (ambientales) y, naturalmente, metodológicas. Oscila desde un 1,3 % a un 59% según diferentes series [17]. En nuestra propia casuística representa un 29% (46 casos de NB de un total de 158 pacientes con EB; excluyendo situaciones de difícil interpretación, como la cefalea). La EB, en su conjunto, es más frecuente en varones que en mujeres en zonas orientales y norteafricanas, pero en Europa occidental no es tan claro el predominio masculino [18]. En España, en nuestra propia serie, la proporción que observamos, alrededor de 1/1, se ha mantenido estable a lo largo de los años [19]. Paralelamente, la mayor frecuencia de NB en varones (alrededor de 2,8 veces) en casi todas las series, tampoco se mantiene en Europa occidental [17], donde la relación V/M es de 1,1/1 [20] en Portugal, 1/2,8 en Italia [21], 1/1 en UK [22] y 1/1,3 en nuestra serie. La edad de co-

mienzo de NB se sitúa entre los 20 y los 40 años. Dado que la EB es relativamente poco frecuente en niños, también es raro observar casos de NB infantil. No obstante, la frecuencia de NB en ellos es alta (hasta un 60%). En nuestro país, Calvo et al [23], la detectan en el 30 % de 30 niños con EB. Las manifestaciones de NB suelen comenzar de 3 a 6 años después del diagnóstico de EB [17]; la mayoría de las veces se acompañan de otros síntomas pero, en ocasiones, pueden constituir el cuadro inicial. Cinco de los 44 pacientes con NB de nuestra serie debutaron con clínica neurológica. En 3 de ellos asociada con un cuadro clínico más amplio: uno (con parálisis ocular supranuclear) con aftas orales; el segundo (con encefalitis), con aftas orales y tromboflebitis; y el tercero (con meningoencefalitis) con aftas orales y genitales. Los dos restantes debutaron con meningoencefalitis aislada sin ninguna otra manifestación previa ni concurrente de EB; la edad media de estos pacientes (29,8 años, límites 17-43) no difería de la del resto de la serie. Tampoco, en una revisión conjunta de 17 pacientes con EB infantil, comprobamos en ningún caso que la enfermedad debutara como NB [24]. No analizaremos aquí los factores etiológicos de la EB más que en los aspectos relacionados especialmente con NB. La asociación de la EB con el marcador de histocompatibilidad HLA-B51 es altamente significativa aunque dicha relación es mucho menos evidente en países anglosajones [19]. En nuestro medio también hemos comprobado dicha asociación (37,5 % vs

15,5% en controles;  $p=0,003$ ), especialmente en presencia de patología cutánea ( $p=0,001$ ) y en varones con manifestaciones oculares ( $p=0,0001$ ) [19], asociación que es aún más fuerte con el subtipo HLA-B\*51011 (31,5% vs 13%;  $p=0,007$ ) [19], como también se ha comprobado en series de pacientes griegos, italianos y japoneses [25].

La asociación entre HLA-B51 y la participación neurológica en la EB es mucho más irregular: aunque llega a ser de 90% en algunas series, es incluso negativa en otras. En nuestros pacientes, la frecuencia de B51 es menor en aquellos pacientes con NB que en el resto, e incluso menor que en los controles sanos [19]. Esta asociación inversa de B51 con NB, concuerda con observaciones precedentes. En Japón, con una alta frecuencia de B51 en la población, Mishima [26] observó afección neurológica sólo en un 8% de los casos, e Inaba [27] comprobó una escasa asociación entre patología ocular y neurológica en sus pacientes. En Estados Unidos, donde la correlación entre EB y B51 es baja, O'Duffy [28] detectó una elevada frecuencia de patología neurológica (42%). En nuestra serie, hemos comprobado una asociación llamativamente positiva entre la presencia de HLA-B15 y NB ( $p=0,033$  con respecto al resto de los pacientes) [19] así como asociación negativa con afectación ocular. En concordancia con este hallazgo, Mizuki et al [29] encontraron una frecuencia de B15 en pacientes B51 negativos mayor que en B51 positivos y Matsuki et al [30], en casos con uveítis refrac-

taria, una disminución casi significativa de B62 (subtipo de B15). Otros trabajos más recientes resaltan la gran frecuencia de HLA-B15 tanto en japoneses [31] como en marroquíes [32], aunque en ninguna de estas dos poblaciones se encontró asociación con determinadas variantes clínicas. La asociación de la EB en general y de NB en particular con antígenos HLA de clase II es menos consistente y muy variable de una a otra serie [19]. En la nuestra se apreció, en pacientes con NB una frecuencia significativamente aumentada de DRB1\*10 ( $p=0,035$ ) [19]. Por último, se ha comprobado la existencia de asociación de determinadas variantes de genes TAP con susceptibilidad para EB y algunas de sus manifestaciones [33,34]. Concretamente, en nuestra cohorte, TAP 1B se comportó como factor de riesgo para NB. En pacientes con trombosis de senos venosos (TSV) se ha sugerido la existencia de trombofilia (positividad de anticuerpos antifosfolipídicos [AAF] o de factor V Leyden) circunstancia que no se confirma en otras series. Solo en uno, entre 5 casos de nuestra serie con TSV, se comprobó positividad de AAF.

## PATOLOGÍA

Aunque se considera que la lesión predominante en la EB es una vasculitis, no es esta la alteración que se observa en las lesiones de NB [17,35-37]. Lo más habitual, en la fase aguda, es la detección de focos de meningoencefalitis constituidos por infiltrados perivenulares (de polimorfonucleares, linfocitos, eosinófilos y macrófagos) con áreas de necrosis con frecuen-

tes células neuronales apoptóticas, que no se acompañan (más que excepcionalmente) de necrosis fibrinoide ni de necrosis de células endoteliales [35,36]. Tienen un importante componente edematoso perilesional que tiende a desaparecer rápidamente (lo que explica la rápida y llamativa disminución de volumen en su evolución radiológica). Predominan en meninges, ganglios basales, tronco del encéfalo y sustancia blanca. Se han descrito, con frecuencia mucho menor, lesiones de panarteritis de pequeño-mediano tamaño y pueden desarrollarse aneurismas que se relacionan con endarteritis proliferativa de los *vasa nervorum* [17]. Es característico el incremento persistente de IL-6 en líquido cefalorraquídeo (LCR); la persistencia de inflamación, con presencia de citoquinas, determina el desarrollo de atrofia cerebral característica con pérdida axonal y gliosis.

### CLASIFICACIÓN

Las manifestaciones clínicas del NB son extremadamente variadas. Se han desarrollado diferentes sistemas de clasificación. Akman-Demir et al [35], en su serie de 200 casos de NB (la más extensa que se ha publicado) las dividen en parenquimatosas del sistema nervioso central (SNC), que son las más frecuentes y a la vez más graves, y *no parenquimatosas*; más leves. Las primeras incluyen lesiones del tronco cerebral (51%; puras o asociadas), medulares (14%), hemisféricas (15%) y signos piramidales aislados (19%). Las segundas, secundarias o no parenquimatosas, se deben a alteraciones vasculares

**Tabla 1.** Comparación de características de pacientes con EB y pacientes sin EB.

CLASIFICACIÓN DEL NEURO-BEHÇET [35]	
<b>Sistema nervioso central</b>	
<i>Parenquimatoso</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Tronco cerebral</li> <li>▶ Difuso ("tronco cerebral plus")</li> <li>▶ Medular</li> <li>▶ Cerebral</li> <li>▶ Asintomático ("silente")</li> </ul>	
<i>No parenquimatoso</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Trombosis venosa cerebral: hipertensión intra-craneal</li> <li>▶ Aneurisma intracraneal</li> <li>▶ Aneurisma/disección extracraneal</li> </ul>	
<b>Sistema nervioso periférico</b> (relación incierta con enfermedad de Behçet)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Neuropatía periférica y mononeuritis múltiple</li> <li>▶ Miopatía y miositis</li> </ul>	
<b>Otros síndromes menos comunes pero reconocidos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Síndrome meníngeo agudo</li> <li>▶ Pseudotumor cerebral</li> <li>▶ Síntomas psiquiátricos</li> <li>▶ Neuropatía óptica</li> </ul>	

(fundamentalmente venosas) o disfunciones del SNC en las que no se observan lesiones parenquimatosas y comprenden cuadros de hipertensión intracraneal (asociada o no a trombosis de senos venosos), meningitis aséptica y afectación arterial (oclusión, disección o aneurisma) [35]. Más reciente y detallada es la clasificación de Al-Araji et al [17] (Tabla 1).

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

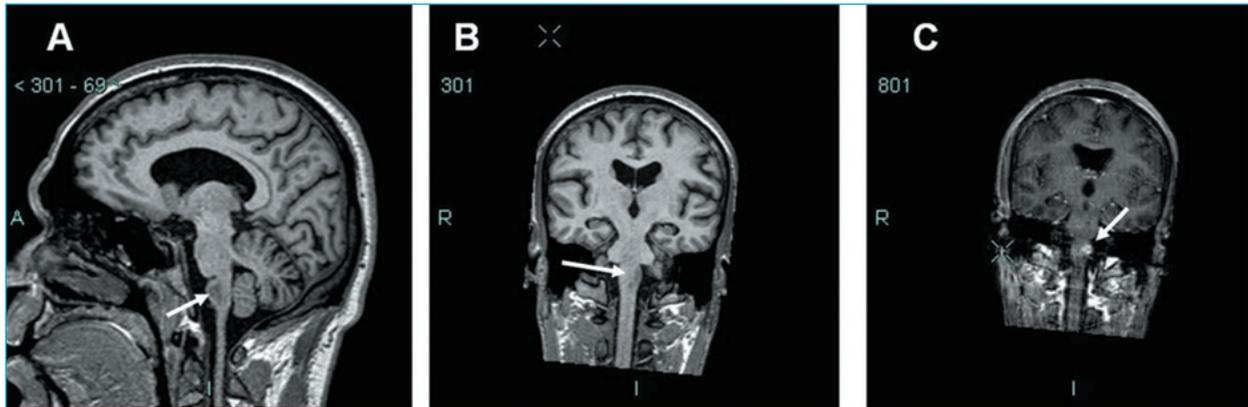
Valoraremos la frecuencia relativa y las características propias de cada una de las variantes adaptándonos a la clasificación de Akman-Demir et al [35] y a su serie. Nos referiremos también, como punto de comparación a las dos series más extensas publicadas en España de las que tenemos referencias: la pionera, de Chacón Peña [37], de 1989, acerca de 30 casos de NB procedentes de 13

hospitales españoles y la mucho más reciente de Riera-Mestre [38], con 20 pacientes de un solo centro así como a nuestra propia experiencia.

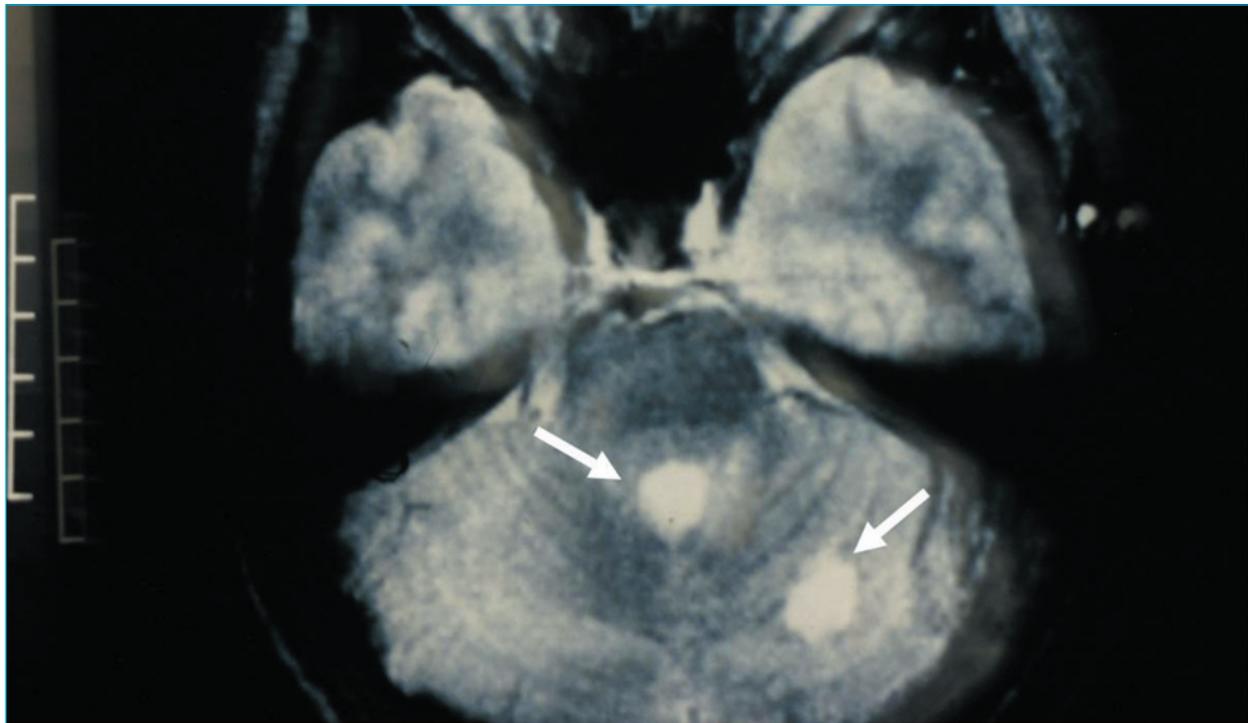
### 1.- Sistema nervioso central.

**1.1.- Formas parenquimatosas (FPs):** Su inicio suele ser agudo o subagudo y, por lo general, suelen acompañarse de síntomas de actividad inflamatoria sistémica (cutáneo-mucosas, fiebre, uveítis) [17]. Generalmente se acompañan de cefalea (el síntoma más frecuente) [37] y otra sintomatología neurológica muy variable (síndrome meníngeo, encefalitis, síndrome troncoencefálico, síndrome cerebeloso, síndrome hemisférico, afectación de pares craneales, crisis convulsivas, afección medular, coma, hipoacusia perceptiva, neuritis óptica, síndrome orgánico cerebral, demencia y otros trastornos psiquiátricos, etc) dependien-

**Figura 1.** RM (FFE-T1). Lesion en tronco cerebral , hipointensa (A, corte sagital; B, corte coronal). Captación de contraste (C, corte coronal).



**Figura 2.** ARM (Densidad protónica DP-T2). Corte transversal. Lesiones hiperintensas en cerebelo.



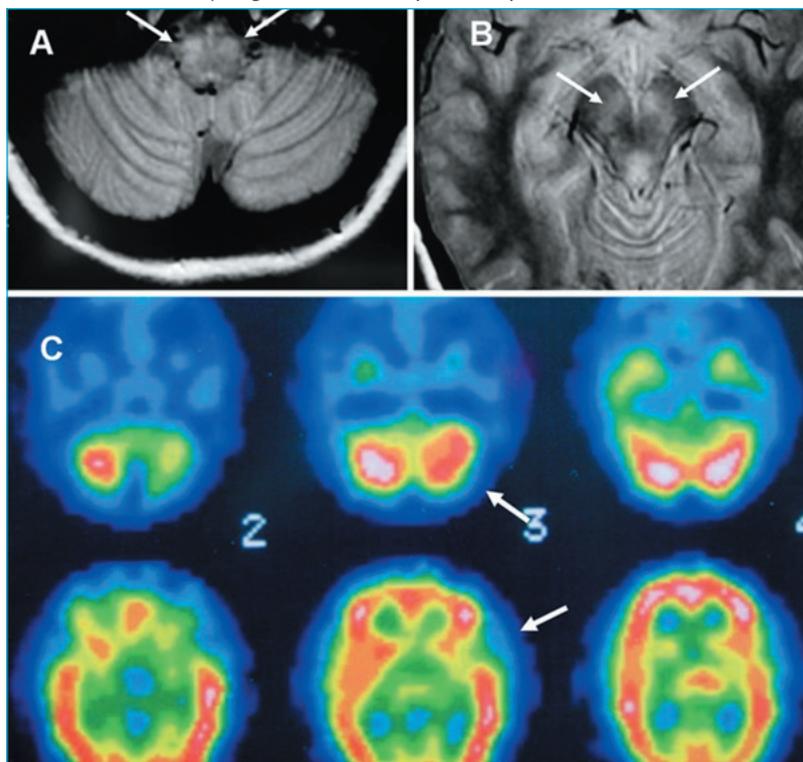
te de la localización de la lesión (cerebelosa, talámica, meninges, en núcleos de la base o medular). El curso suele ser progresivo y es frecuente la resolución espontánea. Su frecuencia fue del 85 % en la serie de Akman-Demir [35]. En la de Riera-Mestre et al [38] la detección de estas lesiones mediante resonancia magnética (RM), en pacientes con NB, se observó en

el 80%. Lo más característico (aunque puede afectarse cualquier estructura del SN) es observar una lesión de tronco cerebral (especialmente en pedúnculos cerebrales o protuberancia) que se extiende unilateralmente (en un tercio de los casos son bilaterales) [35] al tálamo y ganglios de la base, hiperintensa en T2 e hipointensa en T1, y con frecuente

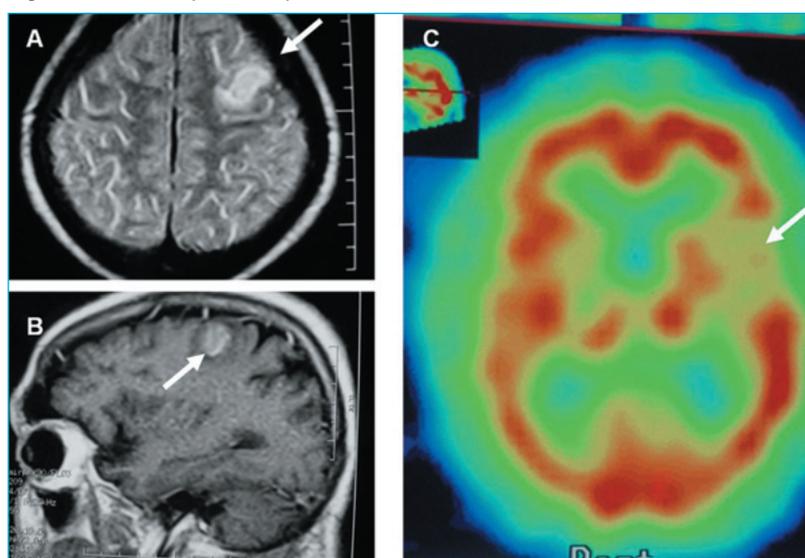
componente edematoso. Las lesiones agudas suelen ser únicas mientras que las más evolucionadas o residuales suelen ser pequeñas y múltiples [17]. Entre nuestros pacientes, la frecuencia relativa de FPs fue más baja (39%) que en otras que hemos mencionado. En un subgrupo de 30 pacientes con EB, no seleccionados, encontramos lesiones en la RM, sugerentes

de NB, en el 40% de los pacientes estudiados, concretamente en el 52,9% que había presentado clínica neurológica y, además, en el 23,1% de los que nunca la habían presentado [39]. La frecuencia de dichas alteraciones, en la serie de García-Burillo fue de 36 % de los pacientes examinados; de ellos, el 44% no presentaba sintomatología neurológica [40]. Más recientemente se han realizado análisis de dichas lesiones mediante tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT). Con ella, en los dos trabajos citados anteriormente, la frecuencia de lesiones detectadas ascendió a 82,3 % en pacientes con clínica neurológica y en 61,5% en los que no la habían presentado en la serie de García Hernández et al [39], y, respectivamente, en el 91,66 % de los pacientes con clínica neurológica y en el 57,14 % de los pacientes sin NB en la serie de García Burillo et al [40]. Comprobamos una buena correlación entre ambas técnicas (RM y SPECT) pero, como apuntábamos anteriormente, la sensibilidad de la segunda es significativamente mayor, especialmente en pacientes asintomáticos lo que se explica por su mayor capacidad para detectar cambios metabólicos o de flujo muy sutiles [17] (Figuras 1 a 4). Todo ello permite asegurar que, incluso en ausencia de síntomas, la presencia de afectación cerebral parenquimatosa silente es muy frecuente en pacientes con EB, consecuencia a la que también se llega mediante el estudio de potenciales evocados [41,42]. Aunque el rendimiento de este método es menor que los anterior-

**Figura 3.** RM (densidad protónica). Corte transversal. Lesiones en bulbo (A) y en pedúnculos (B). SPECT (mismo paciente). Hipoperfusión multifocal en cerebelo y región frontotemporal izquierda (C).



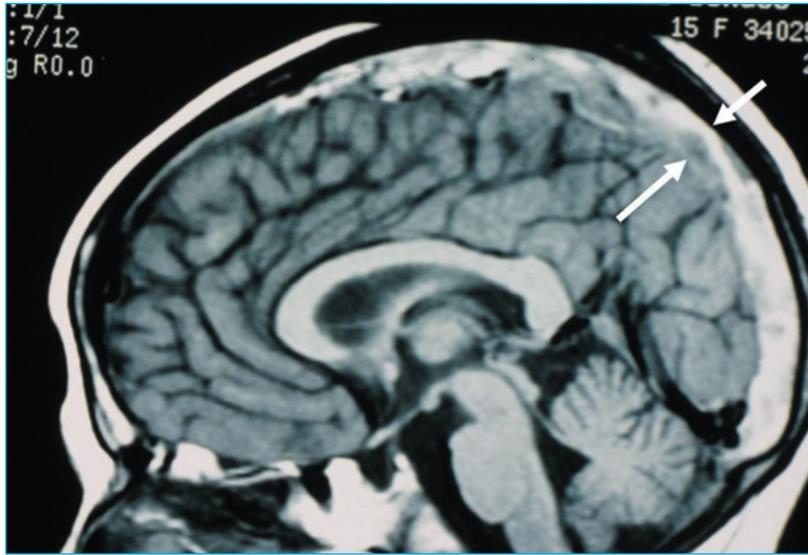
**Figura 4.** RM Lesion nodular en hemisferio izquierdo hiperintensa en T2 (A, corte transversal) con realce homogéneo y discreto edema perilesional (B, corte sagital). SPECT (mismo paciente). Hipoperfusión en región frontotemporal izquierda (C).



mente citados se considera que puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial, por ejemplo, con

la esclerosis múltiple [42]. Las FPs de localización medular se registra entre el 10 [35] y el 16% de los

**Figura 5.** RM con contraste (FFE-T1). Corte sagital. Trombosis parcial del seno venoso longitudinal superior (trayecto irregular).



**Figura 6.** Angiografía convencional. Trombosis de seno lateral derecho.



casos de NB [35,37,38] (6,5% en nuestra experiencia) y pueden cursar tanto de forma aislada como asociada a lesiones parenquimatosas intracraneales. Los accidentes isquémicos agudos son relativamente infrecuentes en la EB [43] (entre el 1 y el 5 %; 6,5 % en nuestra propia experiencia). La RM, con técnica de imagen potenciada en difusión, es de gran ayuda para el diagnóstico diferen-

cial entre lesiones isquémicas y lesiones inflamatorias intracraneales [17].

1.2.- Formas no parenquimatosas (FNPs):

a) *Trombosis de senos venosos/hipertensión endocraneal.* En los pacientes con EB subyace con frecuencia, como ya mencionamos con anterioridad, un estado trombofílico que se traduce clínicamente por episodios trombóti-

cos tanto arteriales (arteria pulmonar) como venosos (periféricos y cerebrales) [17]. En la serie de Akman-Demir [35] se describe hipertensión intracraneal en 34 pacientes con NB; 20 de ellos (10 % del total de NB) debida a trombosis de senos venosos (TSV); 1 a trombosis de vena cava superior y, en los 13 restantes, con etiología indeterminada. En una revisión reciente, que recoge los datos de 33 estudios con 290 casos en total de TSV en pacientes con EB, la incidencia anual de TSV fue de 3/1.000 personas/año, entre pacientes con EB, y 15,1/1.000/año entre pacientes con NB [44]. En el conjunto de las series, la prevalencia de TSV (en NB) es de alrededor de 18 % [17]; la comunicada en las españolas oscila entre 5 y 10% [37,38]. Nosotros la hemos detectado en 5 pacientes (10,8 % de NB). Uno de nuestros casos presentó una hipertensión intracraneal sin TSV ni otra causa detectable. Las manifestaciones clínicas de la TSV son las habituales del síndrome de hipertensión endocraneal: cefalea, vómitos, borrosidad de visión por edema de papila y parálisis de VI par [17,35] y menos frecuentemente síntomas focales (incluidos extrapiramidales), convulsiones o confusión [42]. La localización más habitual es el seno sagital superior y/o el transverso [43,44]. La sospecha clínica debe confirmarse mediante TC, RM, angiorresonancia o angiografía convencional [43,44] (Figuras 5 y 6). En la TC se pueden ver una serie de signos patognomónicos como áreas hiperdensas en venas corticales (signo de la cuerda), en senos duros (signo de densidad venosa), o en

la prensa de Herófilo en los casos de trombosis venosa del seno longitudinal (signo delta); En 25 a 30% de los casos, la TC puede ser normal, sin embargo, la resonancia magnética y la angiografía cerebral confirman el diagnóstico en más del 90% de los pacientes. Su evolución, con tratamiento, suele ser muy favorable.

*b) Aneurismas:* La constatación de aneurismas intracraneales es sumamente infrecuente en pacientes con NB (inferior al 0,5 %) [17,35,43]. En España, Riera-Mestre recoge un solo caso (ninguno en la serie de Chacón [37] ni en la nuestra) con un aneurisma en carótida interna además de un aneurisma en arteria pulmonar [38]. Las características más notables de dichos aneurismas (en 14 casos de la literatura) son una gran frecuencia de lesiones, aspecto fusiforme, localización periférica, signos de vasculitis en la arteria correspondiente y frecuente sensibilidad a glucocorticoides (GCC) con los que incluso llegan a desaparecer [17]. Rara vez se han comunicado también aneurismas o disecciones en carótida externa o arteria vertebral o lesiones vasculíticas.

## 2.- Sistema nervioso periférico.

*2.1.- Neuropatía periférica y mononeuritis múltiple:* Pueden afectarse tanto pares craneales (bien aisladamente o en conjunción con lesiones parenquimatosas endocraneales) como nervios periféricos. La afectación de pares craneales se detectó en el 60% de los casos de Riera-Mestre [38]. La neuropatía óptica se detecta por término medio en menos de 0,5% y 1% [17,35]. Nosotros hemos de-

tectado afectación de pares craneales en 10 casos (21,7%): 2 de neuritis óptica; 6 de parálisis facial periférica (uno de ellos bilateral alternante asociada a hemianopsia y a afectación del par XI), y uno con parálisis simultánea de los pares III y VI. Otros 3 pacientes (6,5 %) presentaron una polineuropatía distal sensitivo-motora de predominio axonal. En contra de esta aparente rareza, Atasoy et al [45], encuentran un porcentaje importante de neuropatía periférica (18 %) en sujetos asintomáticos con EB.

*2.2.- Miositis.* Son extremadamente raras en la EB aunque su frecuencia es algo mayor en niños. La electromiografía y la RM son muy útiles para confirmarla en casos de sospecha [46]. Se han comunicado casos relacionados con el tratamiento con colchicina.

## 3.- Meningitis.

La constatación de signos y síntomas de afectación meníngea es común (75 %) como elemento acompañante de las FPs (meningoencefalitis) [17] y se describe también en asociación con TSV [43] mientras que la presencia de meningitis aséptica aislada se considera mucho menos frecuente (0.05% a 8%) [17,43]. En nuestra serie, la participación meníngea se detectó en 30% de los casos. Se comportó como meningitis aséptica aislada en un 15% de los casos de NB, frecuencia más elevada que la que observada en otras series, y fue recidivante en cuatro de los pacientes (2 con meningoencefalitis y 2 con meningitis aséptica aislada; uno de estos con tres episodios), circunstancia que se

considera excepcional. En el examen de LCR se observa, incremento de presión, pleocitosis neutrofílica (en fases iniciales), mixta o linfocitaria (en fases más tardías), elevación, habitualmente moderada, de proteínas y normalidad del nivel de glucosa. En todo caso, especialmente si se trata de un episodio de meningitis aguda aislada y en pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor, es necesario descartar un origen infeccioso.

## 4.- Síntomas psiquiátricos.

Algunos estudios describen alteraciones neuropsicológicas en pacientes con EB [47,48], principalmente ansiedad y depresión. En general, estos síntomas se atribuyen más bien a la enfermedad sistémica subyacente, a la fatiga, al deterioro funcional y a problemas sociológicos y, muy raramente a la alteración directa del SNC [17]. Akman-Demir et al [35], en una valoración neuropsicológica de 74 pacientes con EB (66 con FPs de NB) encuentra algún grado de deterioro neuropsicológico en 87%, especialmente de la memoria (70%), y déficit de atención (60%), alteraciones que tendían a empeorar en el tiempo independientemente de la aparición de nuevos ataques. Nosotros aplicamos una batería contrastada de exámenes cognitivos, que incluyó tests de los cuadrados de letras (atención), WAIS (memoria), PMA de Thurstone (habilidad y comprensión verbales y razonamiento lógico) y MMPI (personalidad y rasgos psicopatológicos) a un grupo de pacientes con EB [39]. La prevalencia de alteraciones cogni-

tivas que observamos fue baja (12,9%) y no encontramos diferencias significativas entre pacientes con y sin clínica neurológica ni diferencias para cada variable cognitiva aislada respecto a un grupo control (pacientes con artropatía inflamatoria crónica). En cuanto a utilidad diagnóstica para NB, los exámenes cognitivos no fueron más útiles que la RM, y fueron superados significativamente por la SPECT. Hallamos una alta prevalencia de alteraciones en el MMPI, tanto en pacientes como en controles, que atribuimos a la influencia en la psique de una enfermedad crónica que a veces resulta invalidante (o se percibe como tal). Las escalas predominantes en los pacientes con EB fueron, por orden de frecuencia, la 2 (*depresión*: significativamente más frecuente entre pacientes con afección definida del SNC), la 1 (*histeria*) y la 8 (*hipomanía*). La escala de organicidad (una escala denominada de investigación) fue significativamente más frecuente entre pacientes que entre controles, lo que sugiere que muchas quejas somáticas de los pacientes con EB, interpretadas como funcionales con frecuencia, pueden tener una base orgánica. Los tipos MMPI más frecuentes fueron el 21 y el 28. Estos hallazgos definen un perfil caracterial peculiar de los pacientes con EB (considerados como grupo): formulación de quejas somáticas múltiples, ansiedad y sentimientos disfóricos subyacentes, introversión y retracción frente a las relaciones sociales y escasa autoconfianza. Aunque en pacientes con alteraciones neurológicas mínimas o difícilmente va-

lorables no observamos que las alteraciones psicométricas fueran un buen predictor de NB plenamente establecido, algún estudio a largo plazo concluye que estas alteraciones “menores” pueden representar una afectación orgánica silente puesta de manifiesto a lo largo del tiempo [49].

### EVOLUCION Y PRONÓSTICO

Se ha comunicado que un tercio de los pacientes sufre episodios agudos o subagudos únicos; otro tercio presenta recidivas y, en el resto, el curso es progresivo (especialmente en varones y con FPs, que son las más graves), y puede condicionar importes secuelas, fuente de discapacidad [17]. La mortalidad se ha establecido entre un 10% y un 25% [17,35]. Sin embargo, estos datos proceden de series retrospectivas. Los avances diagnósticos y terapéuticos, aunque no contamos con estudios prospectivos que lo aseguren, han mejorado sensiblemente este panorama. Ningún paciente de nuestra serie ha fallecido a consecuencia de NB y el porcentaje con secuelas graves es muy reducido.

### TRATAMIENTO

Tenemos que partir de la base de que, aunque existen guías generales de tratamiento de la EB, no contamos con estudios controlados y con suficiente número de pacientes que ofrezcan líneas de actuación consensuadas para el tratamiento del NB [50]. La información con la que se cuenta depende de series cortas, casos anecdóticos u opiniones de expertos. Es importante el diagnóstico precoz e iniciar el tratamien-

to cuanto antes para evitar posibles secuelas. Los GCC constituyen el tratamiento de elección en los pacientes con NB. Por lo general se administran de 3 a 5 pulsos diarios de 1 g de metilprednisolona i.v. seguidos de corticoterapia oral de mantenimiento (1 mg/kg/día de prednisona o equivalentes con descenso paulatino a lo largo de 2-3 meses. Con esta pauta dos tercios de los pacientes presentan una buena respuesta, aunque suele ser menos favorable en los que sufren lesiones medulares [17]. Los inmunosupresores, desde el trabajo inicial con clorambucil [2] (postergado por su toxicidad), a la introducción posterior de azatioprina o metotrexato y la más reciente con micofenolato, se suelen reservar para los casos de recaída, respuesta lenta o insuficiente o fracaso de los GCC [17]. Nuestras preferencias, en este terreno, se inclinan más por la ciclo-fosfamida: 6 pulsos mensuales de 10 mg/kg seguidos de pulsos trimestrales en número variable dependiendo de la evolución. La ciclosporina (CyA), de elección en los pacientes con uveítis tiene la dificultad de que puede dar lugar a lesiones neurológicas difícilmente distinguibles de las de NB [51] por lo que, en ausencia de afectación ocular, es prudente evitarla [50]. Se ha utilizado CyA, con buenos resultados, en algunos casos de miositis necrosante. Aunque, también en casos de uveítis, se ha empleado interferón alfa recombinante [52], es muy escasa la experiencia en NB [53,54]. En cuanto a tratamientos biológicos, también son muy escasos y con resultados variables

las publicaciones sobre monoclonales anti-TNF en pacientes con NB [55-57]; igual que con CyA hay que prestar atención a la posible inducción de lesiones desmielinizantes. Cabe pensar si el empleo de tocilizumab puede ser útil (dado el incremento observado de IL6 en el LCR de pacientes con NB). Los pacientes con TSV deben ser tratados con GCC e inmunosupresores [50]. El incremento de la presión intracraneal se debe controlar con acetazolamida (reduce la producción de LCR) y punciones lumbares evacuadoras repetidas (indicadas ante empeoramiento de edema de papila o progresión de sintomatología neurológica). El empleo, en estos pacientes, de anticoagulación está muy discutido (nosotros la hemos utilizado sistemáticamente sin problemas) dada la posibilidad de sangrado por lesiones aneurismáticas por lo que es necesario descartar estas lesiones antes de iniciarla [50]. Las lesiones vasculares responden a corticoides e inmunosupresores; las formas complicadas son susceptibles de cirugía; algunos casos se han resuelto con la colocación de un stent [38].



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 95-103.
- 2.- O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurological meningoencephalitis involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976; 61: 170-178.
- 3.- Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1.979; 8: 223-260.
- 4.- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
- 5.- Varela JM, Sánchez Román J. Diagnóstico de la Enfermedad de Behçet ¿Qué criterios utilizar? *An Med Intern (Madr)* 1990;7:165.
- 6.- Varela Aguilar JM, Sánchez Román J, Castillo Palma MJ. Diagnóstico de la enfermedad de Behçet: nuevos criterios. *An Med Inter (Madr)* 1.991; 8: 104.
- 7.- Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre im Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105:1152-7.
- 8.- Zouboulis CC, Keitel W. A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *Journal Investigative Dermatology* 2002; 119: 201-5.
- 9.- Evereklioglu C. The migration pattern, patient selection with diagnostic methodological flaw and confusing naming dilemma in Behçet disease. *Eur J Echocardiography* 2007; 8, 167-73.
- 10.- Adamantiades B. A case of relapsing iritis with hypopyon (in Greek). *Archia Iatrikis Etairias*, (Proceedings of the Medical Society of Athens). Athens; 1930: 586-93.
- 11.- Blüthe L. Zur Kenntnis des rezidivierenden Hypopyons. Inaugural-Dissertation, D Strauss, Heidelberg, 1908.
- 12.- Shigeta T. Relapsing iritis with hypopyon and their pathological findings. *Nippon Ganka-gakkai Zasshi* 1924; 28: 516-22.
- 13.- Wewe H: Über rezidivierende allergische Staphylokokkenuveitis. *Arch Augenheilkd* 93:14-39, 1923.
- 14.- Kumer L: Über Haut- und Mundschleimhauterscheinungen beim Ulcus vulvae acutum. *Dermatol Z* 1930; 57:401-11.
- 15.- Grütz O: Stomatitis et vulvitis aphthosa chronica rezidivans (blastomycetia)? *Zbl Haut* 1926; 20:415-6.
- 16.- Berlin C: Behçet's syndrome with involvement of central nervous system. Report of a case, with necropsy, of lesions of the mouth, genitalia and eyes; review of the literature. *Arch Dermatol Syph (Chicago)* 1944; 49:227-33.
- 17.- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8: 192-204.
- 18.- Peñafiel Burkhardt R, Callejas Rubio JL, Jiménez Alonso JA, Ortego Centeno N. Enfermedad de Behçet en España. *Med Clin (Barc)* 2007; 128: 717.
- 19.- Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Ocaña Medina C, González Escribano MF, Núñez Roldán A, López-Checa F. Tipificación HLA, serológica y molecular, en pacientes andaluces con enfermedad de Behçet. *Correlaciones genético-clínicas. Med Clín (Barc)* 1996; 106:121-5.
- 20.- Barros R, Santos E, Moreira B, et al. Clinical characterization and pattern of neurological involvement of Behçet's disease in fifteen Portuguese patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 24 (suppl 42): S31.
- 21.- Lo Monaco A, La Corte R, Caniatti L, Borrelli M, Trotta F. Neurological involvement in North Italian patients with Behçet disease. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1113-9.
- 22.- Joseph FG, Scolding NJ. Neuro-Behçet's disease in caucasians: a study of 22 patients. *Eur J Neurol* 2007; 14: 174-80.
- 23.- Calvo Penadés I, Andreu Alapont E, Lacruz Pérez L. Formas clínicas de la enfermedad de Behçet pediátrico en un área del Mediterráneo. *An Esp Ped* 2002; 56 (Supl 5): 111.
- 24.- Martín M, Ibáñez MA, Jiménez Alonso, Sánchez Román J, Matarán L, Castillo MJ, Toral A. Presentación clínica de 17 casos de enfermedad de Behçet infantil. *An Med Int* 1994; 11 (Supl 1):165.
- 25.- González-Escribano MF, Rodríguez MR, Walter K, Sanchez-Roman J, García-Lozano JR, Núñez-Roldán A. Association of HLA-B51 subtypes and Behçet's disease in Spain. *Tis-sue Antigens*. 1998;52:78-80.
- 26.- Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M, Namba K. Behçet's disease in Japan: Ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 225-79.
- 27.- Inaba G. Clinical features of neuro-Behçet syndrome. En: Lehner T, Barnes CG, editores. *Recent Advances in Beh-*

- çet's disease. Londres: Royal Society of Medicine Services, 1986; 235-46.
- 28.- O'Duffy JD, Robertson DM, Golstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med* 1984; 76: 75-84.
- 29.- Mizuki N, Ohno S, Tanaka H, Sugimura K, Seki T, Mizuki N et al. Association of HLA-B51 and lack of association of class II alleles with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1992; 40: 22-30.
- 30.- Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, Mochizuki M, Hayashi K, Fujino Y et al. HLA antigens in Behçet's disease with refractory ocular attacks. *Tissue Antigens* 1987;29:208-13.
- 31.- Mizuki N, Ohno S, Kamata K, Nakamura S, Ishihara M, Sato K et al. Immunogenetic mechanism of Behçet's disease. *Nippon Ganka Gakkai zasshi* 1991; 95:783-9.
- 32.- Choukri F, Chakib A, Himmich H, HÛe S, Caillat-Zucman S. HLA-B\*51 and B\*15 alleles confer predisposition to Behçet's disease in Moroccan patients. *Human Immunology* 2001; 62: 180-5.
- 33.- González-Escribano MF, Morales J, García-Lozano JR, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Núñez-Roldán A, Sánchez B. TAP polymorphism in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:386-8.
- 34.- Takizawa K, Takeuchi F, Nabeta H, Hirohata S, Takeuchi A, Matsumura Y. Association of transporter associated with antigen processing genes with Behçet's disease in Japanese. *Autoimmunity* 2003; 36:161-5.
- 35.- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Banu Tasçi B and the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-81.
- 36.- Haghghi AB, Sharifzad HR, Matin S, Rezaee S. The pathological presentations of neuro-Behçet disease: a case report and review of the literature. *Neurologist* 2007;13: 209-14.
- 37.- Chacón Peña J, Márquez Infante C, Chinchón Lara I. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet. *Phronesis*. 1.989; 4: 235-252.
- 38.- Riera-Mestre A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Ferrer I, Pujol R, Vidaller A. Clinicopathologic features and outcomes of neuro-Behçet disease in Spain: A study of 20 patients. *Europ J Intern Med* 2010; 21: 536-41.
- 39.- García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Sánchez Román J, García Solís D, Ruiz Franco-Baux J, et al. Utilidad de la SPECT cerebral con HMPAO-99mTc y de los test psicométricos en el diagnóstico de la afección neurológica de la enfermedad de Beh-çet. *Med Clin (Barc)* 2002;119:446-50.
- 40.- García Burillo A, Castell J, Fraile M, Jacas C, Vilardell M, Ortega Det I. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Behçet's disease. *J Nucl Med* 1.998; 39: 950-4.
- 41.- Graña Gil J. Utilidad de la resonancia magnética y los potenciales evocados somato-sensoriales en la detección de lesiones subclínicas del sistema nervioso central en la enfermedad de Behçet. Tesis Doctoral. <http://hdl.handle.net/2183/7204>.
- 42.- Stigsby B, Bohlega S, Al-Kawia MZ, Al-Dalaan A, El-Ramahia K. Evoked potential findings in Behçet's disease. Brain-stem auditory, visual, and somatosensory evoked potentials in 44 patients. *Electroenc. Clin. Neurophys*1994; 92: 273-81.
- 43.- Chae EJ, Kyung-Hyun D, Seo JB, et al. Radiologic and clinical findings of Behçet disease: Comprehensive review of multisystemic involvement. *Radiographics* 2008;28:e31.
- 44.- D. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol* 2011; 258:719-27.
- 45.- Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca K, Esturk E et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease. *Neurologist* 2007;13: 225-30.
- 46.- Sarui H, Maruyama T, Ito I, Yamakita N, Takeda N, Nose M et al. Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2002;61:751-52.
- 47.- Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB, Bergsma DR. Psychiatric aspects of Behçet's syndrome. *J Psychosom Res* 1970;14:161-72.
- 48.- Koptagel Ilal G, Tunçer Ö, Enbiyaoglu G, Bayramoglu Z. A psychosomatic investigation of Behçet's disease. *Psychother Psychosom* 1983;40:263-71.
- 49.- Akman Demir G, Baykan Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yazici H, et al. Seven years follow up of neurologic involvement in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1996;53:691-4.
- 50.- Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
- 51.- Kötter I, Günaydin I, Batra M, Vonthein R, Stübiger N, Fierlbeck G et al. CNS involvement occurs more frequently in patients with Behçet's disease under cyclosporin A (CSA) than under other medications results of a retrospective analysis of 117 cases. *Clin Rheumatol* 2006; 25:482-6.
- 52.- Sánchez Román J, Pulido Aguilera C, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C, Torral Peña A, López Checa F, Wichmann I. Utilización de interferón alfa-2 recombinante en el tratamiento de las uveítis autoinmunes (primarias o asociadas a enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1996; 196:293-8.
- 53.- Nichols JC, Ince A, Akduman L, Mann ES. Interferon-2a treatment of neuro-Behçet disease. *J Neuroophthalmol* 2001;21:109-11.
- 54.- Abalos-Medina GM, Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde G, Ruiz-Villaverde R, Quirosa Flores S, Raya Alvarez E. Successful use of infliximab in a patient with neuro-Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2009;12:264-6.
- 55.- García Hernández FJ, Ocaña Medina C, González León R, Garrido Rasco R, Sánchez Román J. Utilización de fármacos contra el factor de necrosis tumoral en una paciente con afección neurológica por enfermedad de Behçet. *Reumatol Clin* 2007;3:91-2.
- 56.- Piptone N, Olivieri I, Padula A, et al. Infliximab for the treatment of neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Care & Research* 2008; 59: 285-90.



María Teresa Camps e Iván Pérez de Pedro.

Hospital regional Carlos Haya. Málaga.

## Manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad de Behçet

### INTRODUCCIÓN

La afectación gastrointestinal en la EB fue descrita por primera vez en 1940 por Bechgaard y la denominó Enterobehçet o enfermedad de Behçet Gastrointestinal (EBGI) [1]. Como ya se ha descrito previamente, la distribución de la enfermedad es universal, siendo muy frecuente en Turquía (80-370 casos por 100.000 habitantes), en los países mediterráneos orientales y en Japón (10 casos por 100.000). En España se ha calculado una prevalencia de la enfermedad de 5.6 por 100.000 habitantes en el área sanitaria de la Coruña [2]. La prevalencia de los síntomas individuales, entre ellos los síntomas gastrointestinales, es difícil de saber, ya que depende de la especialidad que seleccione a los pacientes, del tiempo de seguimiento y del tipo de diseño del estudio (prospectivo o retrospectivo). Lo descrito en la literatura, es que las manifestaciones gastrointestinales suelen aparecer a los 4-5 años del diagnóstico inicial, con una frecuencia variable, desde un 3% a 40%, según las series y la distribución geográfica [3].

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Manifestaciones gastrointestinales

Los síntomas de la EBGI pueden va-

riar desde una leve molestia abdominal a síntomas más graves, como el sangrado, la aparición de fístulas o perforación [4]. Pueden presentarse hasta en el 50% de los pacientes con EB y suelen aparecer 4-6 años después del diagnóstico de la enfermedad [3]. Entre los síntomas más comunes se encuentran el dolor abdominal, la diarrea con o sin sangre, vómitos y pérdida de peso. El estreñimiento o tenesmo son raros. La localización y el patrón del dolor a menudo se correlacionan con la localización de la patología [5]. Dado que estos síntomas son también frecuentes en la población general, a veces es difícil distinguir si los síntomas del paciente con EB están verdaderamente relacionados con la enfermedad.

Hay dos formas de afectación intestinal, la úlcera y la isquemia o infarto. La primera producida por enfermedad de pequeño vaso con inflamación de la mucosa y la segunda por enfermedad de gran vaso.

Entre estas dos formas de afectación gastrointestinal, las úlceras gastrointestinales son la manifestación más frecuente de la EB [6]. Se localizan preferentemente en el íleon (75%) y en el ciego (42%), y menos frecuente en colon transversal (13%), colon ascendente (13%), colon des-

centente (7%) y sigma (5%). La afectación rectal y anal es muy rara en la EB (3%), siendo esta localización más frecuente en niños [7]. Las úlceras pueden ser *únicas o múltiples, profundas o superficiales y de forma redondeada u oval*; la forma longitudinal es muy rara; se distribuyen generalmente de forma focal y en el área *opuesta al mesenterio*; la afectación ileal difusa es infrecuente, ocurriendo solo en un 15% de los casos ileales [8].

La perforación ocurre en la mitad de los casos [9], el sangrado es más raro y puede comprometer la vida en algunos pacientes [10].

#### Otras manifestaciones digestivas

La afectación esofágica es rara [11], más frecuente en varones. En más del 50% de los casos se acompañan de otras manifestaciones gastrointestinales, principalmente de úlceras yeyunales o ileocecales. Generalmente afecta al tercio medio del esófago, causando dolor retroesternal y disfagia. Es raro que las úlceras esofágicas evolucionen dando complicaciones como estenosis, sangrado, fístulas o perforación, siendo necesario, en estos casos, la endoscopia con toma de biopsia para diferenciarlas de procesos infecciosos o neoplásicos. La histología es inespecífica, mostrando

infiltración linfocítica o neutrofílica más que vasculitis.

Varices esofágicas bajas pueden ocurrir de forma secundaria a la obstrucción de la vena cava superior, mientras que las varices clásicas se pueden ver por hipertensión portal o trombosis de la vena hepática.

La *mucosa gastroduodenal* [7] es la menos afectada de todo el tracto gastrointestinal. La úlcera aftosa gastroduodenal de la EB plantea diagnóstico diferencial con la úlcera gástrica común.

La *afectación de otros órganos intraabdominales, como el hígado* [12], *páncreas* [13] y *bazo* [13] se ha descrito en raras ocasiones, y realmente es difícil saber si su afectación es por causa directa de la enfermedad. La complicación hepática más frecuentemente descrita es el Síndrome de Budd Chiari, debido a la trombosis de las venas hepáticas. En una serie procedente de Turquía describen una frecuencia del 43% y su presencia confería mal pronóstico a la enfermedad [14].

### HALLAZGOS DE LABORATORIO

No se ha encontrado ningún marcador específico que indique actividad de la enfermedad. Un estudio prospectivo realizado en EB muestra que la VSG y PCR son pobres marcadores de actividad [15], pero títulos muy elevados de VSG y PCR nos debe alertar de la presencia de posibles complicaciones graves, como fístulas, estenosis o formación de abscesos.

Los anticuerpos *anti-Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) [16] conocidos como marcadores de la enfermedad de Crohn (EC), pueden encontrarse también elevados en la EB con manifestaciones gastrointestina-

les [17]; por lo tanto, desde el punto de vista serológico, no existe ningún marcador que indique actividad ni tampoco ningún marcador específico que la distinga de otras entidades, como la EC. El diagnóstico nos lo confirmará la clínica junto a los hallazgos radiológicos, endoscópicos e histológicos.

### HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y ENDOSCÓPICOS

Los hallazgos radiológicos y endoscópicos de la EBG van paralelos y son muy similares a los descritos en la EC. Cuando hay sospecha de afectación intestinal la colonoscopia con toma de biopsia es obligatoria [18].

#### Hallazgos radiológicos

*Estudios de bario*: el patrón radiológico más típico es la demostración de una o varias úlceras, localizadas en la región ileocecal con importante engrosamiento de los pliegues de la mucosa de alrededor [19]; las úlceras puede estar también en otras localizaciones ya citadas en el apartado clínico.

Otros patrones radiológicos más inespecíficos encontrados en la EB son el patrón de malabsorción de intestino delgado, incompetencia de la válvula ileocecal, pliegues engrosados en el íleon terminal o masa ileocecal ulcerada [20].

*TAC y RNM* [19]: dado que la enfermedad intestinal de la EB es transmural, a veces los estudios de bario y endoscópicos tienen limitaciones. En tales casos la *TAC de abdomen* y *la RNM* pueden ser útiles. La TAC muestra un engrosamiento de la pared intestinal de tipo concéntrico, que aumenta con la administración de contraste. Este aumento puede

ser debido al estasis sanguíneo en relación a la vasculitis y perivasculitis que afecta principalmente a las venas y vénulas existentes en la submucosa alrededor de la úlcera. Este dato se evidencia por la presencia microscópica de dilatación difusa vascular con infiltración linfocítica perivascular. Lesiones polipoideas, a veces con ulceración central, pueden distinguirse de neoplasias mediante la TAC, por su realce con el contraste y por presentar afectación simultánea de íleon y de ciego. La TAC también nos puede ayudar a diferenciar entre apendicitis y afectación intestinal por EB.

La *RNM* muestra engrosamiento de la pared intestinal que se realiza con la administración de contraste, así como manifestaciones extraluminales tales como la infiltración de mesenterio alrededor del intestino afectado.

La *PET/TAC* puede ser útil para ayudar a detectar las lesiones y para determinar la extensión de la enfermedad [21].

#### Hallazgos endoscópicos

El hallazgo endoscópico más característicos de la EB es la demostración de la *úlcera en región ileocecal, oval o redondeada, con distribución focal*; solo el 4% tienen distribución difusa [8]. Dependiendo de la forma de la úlcera se han descrito *úlceras volcánicas, geográficas* y *úlceras aftosas*. La volcánica es una úlcera profunda, bien delimitada con borde nodular que puede evolucionar hacia la formación de pseudopólipos. La geográfica es una úlcera superficial con bordes cortantes, y la aftosa es una úlcera pequeña, superficial y con bordes en sacabocado. *La más típica de la*

enfermedad es la geográfica. La úlcera de tipo volcánico es la de peor pronóstico, responden poco al tratamiento médico, siendo el tratamiento quirúrgico necesario con frecuencia; las recurrencias postquirúrgicas también son frecuentes [22].

La enterocolitis y la cápsula endoscópica son muy útiles para identificar las lesiones típicas y el grado de extensión de la enfermedad intestinal. Su uso no es rutinario, utilizándose solo en clínicas experimentadas.

### DIAGNÓSTICO

Recientemente se han desarrollado y validado nuevos criterios diagnósticos para la EB intestinal [23]. Estos criterios se basan fundamentalmente en los hallazgos colonoscópicos y en las manifestaciones extraintestinales. Muestran una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 98.6%, 83%, 86.1% y 98.2% respectivamente.

Estos nuevos criterios propuestos pueden ser útiles para el diagnóstico de la EB intestinal, especialmente en pacientes con úlceras ileocólicas que no cumplen criterios de enfermedad sistémica.

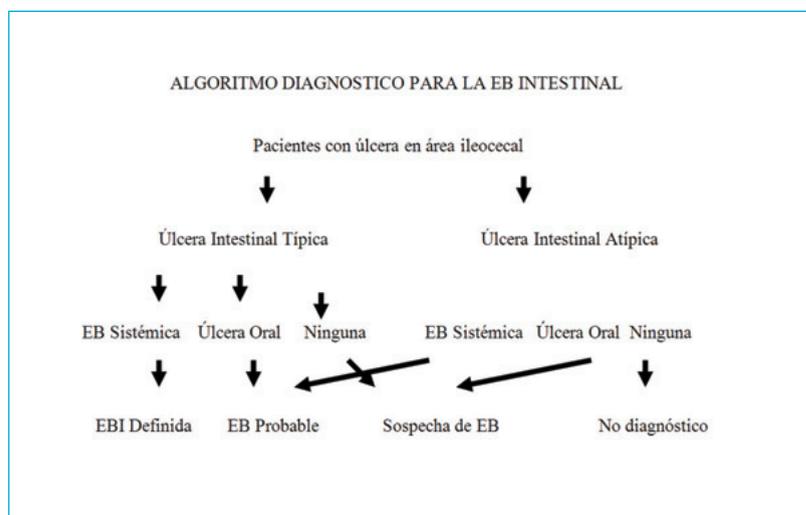
### DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

#### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (sobre todo la EC) y la EB están muy relacionadas. Comienzan a edad temprana, con manifestaciones GI y extraintestinales similares; ambas evolucionan en brotes y tienen un curso crónico [24].

El diagnóstico diferencial suele estar claro en la mayoría de los casos, sin embargo hay pacientes con

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para la EB intestinal.



cuadros abigarrados que nos plantean grandes retos diagnósticos. En estos casos tenemos que tener en cuenta fundamentalmente los hallazgos radiológicos, colonoscópicos [25] y los histológicos. En la EB, la lesión más característica es la úlcera, oval o redondeada localizada en la región ileocecal (única o múltiple) y de distribución focal; raramente afecta al recto. En la enfermedad de Crohn (EC) la úlcera, generalmente de forma longitudinal, se localiza en la región ileocecal, pero puede estar afecto todo el tubo digestivo, desde la boca al ano; la afectación es transmural, segmentaria y de distribución difusa. El recto se afecta con frecuencia en la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo en la colitis ulcerosa. La histología en la EB revela vasculitis de las venas y vénulas con infiltración de linfocitos y en la EC suele haber granulomas.

#### Tuberculosis (TBC) intestinal

Los pacientes con TBC intestinal no tienen las manifestaciones extraintestinales de la EB y a menudo tienen historia previa de TBC pul-

monar. La presencia de engrosamiento de la pared intestinal, especialmente en la región ileocecal, junto a adenopatías calcificadas o con centro atenuado en la TAC abdominal, nos ayuda al diagnóstico de TBC intestinal [26]. En casos sospechosos, la punción biopsia mediante endoscopia con cultivo y PCR para el *Mycobacterium tuberculosis* confirman el diagnóstico.

#### Enterocolitis por AINES

Los pacientes con EB frecuentemente usan AINES para control de sus síntomas. En una serie de pacientes con EB, un tercio presentaban lesiones en colon sugestivas de afectación gastrointestinal, que cicatrizaron en 2-3 meses después de abandonar el tratamiento con AINES. Por lo tanto, la toma de AINES, es un dato importante a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de los pacientes con EB y sospecha de afectación gastrointestinal. En estos casos la endoscopia es necesaria ya que se han descritos hallazgos típicos de enterocolitis por AINES [27].

### Neoplasias

El linfoma gastrointestinal infiltrativo localizado en íleon terminal puede simular una EBG [28] y por otro lado, pólipos pseudoinflamatorios en colon pueden simular carcinomas. La endoscopia con biopsia es necesaria en estos casos para diferenciar la EBG de la neoplasia.

### TRATAMIENTO

La EBG generalmente tiene un curso ondulante, puede llegar a ser muy grave, y las complicaciones pueden ser causa directa de muerte. Por lo tanto, el tratamiento ideal sería uno precoz y eficaz para poder evitar las recurrencias, la cirugía y el daño irreversible [29]. Al no haber publicados ensayos controlados respecto al tratamiento, se utilizan para el tratamiento médico de la afectación gastrointestinal de la EB [30], las mismas armas terapéuticas que se utilizan para la enfermedad inflamatoria intestinal: los 5-ASA, los inmunosupresores y agentes biológicos, solos o en combinación.

### Tratamiento Médico

**5-ASA o Sulfasalazina:** Se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la afectación esofágica, fundamentalmente en algunos estudios no controlados y en series de casos [31,32], mientras que otros no demuestran su eficacia [33]. El efecto terapéutico de la mesalazina en las úlceras esofágicas puede ser explicado por el efecto antiinflamatorio sistémico de la forma activa del 5-ASA en sangre periférica. La dosis utilizada es de 2-4 g/día.

**Glucocorticoides:** Los esteroides también resultan efectivos en el tratamiento de la EBG [11,34]. Redu-

cen el tamaño de las úlceras y se utilizan como fármacos de primera línea en la fase aguda de la enfermedad. La dosis dependerá de la intensidad de los síntomas. Se suele comenzar con 0,5-1 mg/kg/día de prednisona durante unos 15 días y luego se disminuye progresivamente la dosis. En casos graves se puede utilizar la pulsoterapia esteroidea (1 g/d) con metilprednisona [11]. La disminución de la dosis de esteroides se acompaña con frecuencia de recurrencias de los síntomas.

**Inmunomoduladores:** Los inmunosupresores están indicados cuando los pacientes son corticodependientes (recurrencias al bajar la dosis de esteroides) o resistentes (no responden al tratamiento esteroideo) [35]. La azatioprina (AZA), como en la enfermedad inflamatoria intestinal, a la dosis de 2-2,5 mg/kg/d, es el fármaco de primera línea recomendado. En un estudio retrospectivo coreano, el tratamiento de mantenimiento con AZA tuvo un efecto beneficioso en la frecuencia de recurrencia después de la cirugía [36] y los autores recomiendan que la AZA debe ser incluida en el tratamiento de mantenimiento, sobre todo en pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente.

**Talidomida:** La talidomida es efectiva en las lesiones mucocutáneas de la EB [37] y en la enfermedad inflamatoria intestinal [38]. Recientemente se ha revisado en una serie de casos [39] en la que pacientes con EBG resistente a tratamiento convencional remitían con talidomida a dosis de 2 mg/kg/d.

**Agentes biológicos:** Varios casos aislados y serie de casos han suge-

rido que el infliximab podría ser útil en inducir y mantener la remisión en la EBG [40,41]. Para prevenir la cirugía, el infliximab debía utilizarse antes de que las lesiones fueran graves o extensas, como se ha demostrado en estudios recientes realizados en la enfermedad de Crohn. También se ha utilizado para el tratamiento del sangrado masivo.

Por último, y para concluir el tratamiento médico específico, las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) [42] para la afectación gastrointestinal de la EB. Los autores consideran que debe utilizarse como tratamiento habitual, los esteroides junto a la azatioprina. Se debe comenzar con prednisona a dosis de 0,5 mg/Kp/d durante al menos un mes y después en 2-3 meses disminuir hasta 10 mg/d. Si la enfermedad queda controlada, los esteroides se pueden suspender a los 6 meses de su inicio. La AZA debe instaurarse desde el principio del tratamiento, a dosis de 2,5 mg(Kp/d, comenzando con 50 mg/d y tras test de tiopurina metiltransferasa, ir aumentando semanalmente hasta la dosis deseada. Debe ser mantenida al menos 6 meses y hasta dos años, con revisiones endoscópicas periódicas para valorar el grado de actividad.

En caso de refractariedad o enfermedad grave aconsejan el tratamiento con infliximab con el mismo régimen que se emplea en la enfermedad de Crohn: 3-5-mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas seguidas de 5 mg/kg cada 8 semanas.

### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se considera en aquellos pacientes que no

responden al tratamiento médico o en aquellos que presentan alguna complicación como perforación o sangrado persistente [43]. El tipo de cirugía a realizar no queda claro, algunos autores son conservadores, mientras que otros piensan que deben realizarse resecciones amplias, incluyendo intestino sano [44]; no parece haber diferencias en cuanto a la frecuencia de recurrencias, utilizando una u otra modalidad. Las lesiones intestinales, fundamentalmente las localizadas en la región ileal, tienden a recurrir en el lugar de la anastomosis, y con frecuencia requieren intervenciones múltiples debido a perforaciones y a formación de fístulas. El tipo de intervención, la localización de la lesión y el número de úlceras no guardan relación con la recurrencia postquirúrgica [45]. Las recurrencias ocurren en el 50% de los casos a los dos años de la cirugía y generalmente ocurren en la anastomosis o cerca de ella [46]. Ya que el diagnóstico preoperatorio es difícil y la frecuencia de recurrencia es alta, el seguimiento postoperatorio mediante endoscopia periódica es recomendado, con especial atención en el lugar de anastomosis.

### PRONÓSTICO

El pronóstico suele ser bueno, aunque las recurrencias son frecuentes. Chung et al [47], con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento médico e identificar factores pronósticos clínicos en la EB intestinal, siguió la evolución de la enfermedad en 93 pacientes. Sus resultados indican que la remisión inicial a las 8 semanas del tratamiento médico fue del 66.7%. Durante el periodo de seguimiento,

las recurrencias fueron de 24.9% a los 2 años y del 43% a los 5 años. Fueron significativamente más frecuentes en los pacientes con síntomas gastrointestinales más relevantes en el inicio de la enfermedad, los que presentaron úlceras más profundas y los que no alcanzaron una remisión completa con el tratamiento inicial.

La recurrencia tras la cirugía fue del 6.7% a los 2 años y 15.1% a los 5 años, siendo el tipo de úlcera (la más profunda) el único factor predictivo para la cirugía. Este estudio demuestra que un número considerable de pacientes experimentan recaída de la enfermedad durante el seguimiento a pesar de una alta frecuencia de remisión después del tratamiento médico. Especial atención debe realizarse en aquellos pacientes que no han presentado remisión completa después del tratamiento médico inicial, los que presentan úlceras profundas en la endoscopia y los que tienen síntomas GI relevantes al inicio.



### BIBLIOGRAFÍA

1. Bechgaard P. Et tilfaelds af recidiveren de apts stomatitis ledsaget af conjunctivitis og ulcerationer pa genitalia og hud. *Ugeskr Laeger* 1940; 102:1019-1023.
2. Eiroa P, Sánchez J, Rosales M et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria. *REv Esp Reumatol* 1991; 18:285-287.
3. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet Disease: Evolution of clinical manifestations. *Medicine* 2011; 90(2): 125131.
4. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet's disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8(4):223-260.
5. Bayraktar Y, Ozaslan E, Thiel V. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Journal of clinical Gastroenterology* 2000; 30:144-54.
6. Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M et al. Intestinal involvement in Behçet disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:103-6.
7. Ebert EC; Gastrointestinal Manifestations of Behçet's Disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54:201-207.
8. Lee CR, Kim WH, Cho YS, Kim MH, Park IS et al. Colonoscopic findings in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(3):243-49.
9. Ng FH, Cheung TC, Chow KC, Wong SY, Ng WF, Chan HC et al. Repeated intestinal perforation caused by an incomplete form of Behçet's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(8):935-39.
10. Smith JA, Siddiqui D. Intestinal Behçet's disease presenting as a massive acute colonic gastrointestinal bleed. *Dig Dis Sci* 2002; 47(3):517-21.
11. Mori S, Yoshihira A, Kawamura H, Takeuchi A, Hashimoto T, Inaba G. Esophageal involvement in Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 1983; 78(9):548-553.
12. Manna R, Ghirlanda G, Boichicchio GB, Papa G, Annese V, Greco AV et al. Chronic active hepatitis and Behçet's disease syndrome. *Clin Rheumatol* 1985; 4(1):93-96.
13. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of Japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1985; 16(8):790-95.
14. Bayraktar Y, Balkanci F, Kansu E, Caïan B, Aïslan S, Eryilmaz M et al. Budd Chiari Syndrome: analysis of 30 cases. *Angiology* 1993; 44(7):541-551.
15. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S, Tuzun Y, Pazarli H, Gungen G et al. BEhçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. *Int J Dermatol* 1986; 25(4):235-239.
16. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Cortot A, Grandbastien B, Charrier G et al. Antisaccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies

- in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1988; 42:788-91.
17. Choi CH, Kim TI, Kim BC, Shin SJ, Lee SK, Kim WH et al. Anti *Saccharomyces cerevisiae* antibodies- a novel serologic marker for Behçet's disease patients: relation to clinical course. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(12): 1849-1859.
  18. Köklü S, Yüksel O, Onur I, Ünverdi S, Biyikoglu I, Akbal E, Sengül D, ünverdi M. Ileocolonic involvement in Behçet's disease: endoscopic and histological evaluations. *Digestion* 2010; 81: 214-217.
  19. Ha HK, Lee HJ, Yang SK, Ki WW, Yoon KH, Shin YM et al. Intestinal Behçet syndrome: CT features of patients with and patients without complications. *Radiology* 1998; 209(2):449-454.
  20. Rosenberger A, Adler OB, Haim S. Radiological aspects of Behçet disease. *Radiology* 1982; 144(2):261-4.
  21. Anthony MP, Zhang J, Khong PL. *Clin Nucl Med* 2009;34:825-6.
  22. Kim JS, Lim SH, Choi JJ, Moon H, Jung HC, Song IS et al. Prediction of the clinical course of Behçet's colitis according to macroscopic classification by colonoscopy. *Endoscopy* 2000; 32(8):635-640.
  23. Cheon JH, Kim ES, Shin SJ, Kim TI, Lee KM, Kim SW, Kim JS, et al. Development and validation of novel diagnostic criteria for intestinal Behçet's disease in Korean patients with ileocolonic ulcers. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2492-99.
  24. Hatemi I, Hatemi G, Celik AF, Melikoglu M, Arzuhalan Y, Siva A, Yurdakul S et al. Frequency of pathergy phenomenon and other features of Behçet's syndrome among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Exp Rheumatol* 26 (Suppl 50):S91-95.
  25. Lee SK, Kim BK, Kim TI, Kim WH. Differential diagnosis of intestinal Behçet's disease and Crohn's disease by colonoscopic findings. *Endoscopy* 41(1):9-16.
  26. Baltasar EJ, Gordon R, Hulnick D. Ileocecal tuberculosis: CT and radiologic evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 154(3):499-503.
  27. Puspok A, Keiner H, Oberhuber G. Clinical, endoscopic, and histologic spectrum of non steroidal anti-inflammatory drug induced lesions in the colon. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:685-691.
  28. Ha HK, Lee HJ, Yang SK, Ki WW, Yoon KH, Shin YM et al. Intestinal Behçet's syndrome: CT features of patients with and patients without complications. *Radiology* 1998; 209(2):449-454.
  29. Kaklamani VG, Variopoulous G, Kaklamanis PG. Disease Behçet's. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27(4):197-217.
  30. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341(17):1284-1291.
  31. Yoo HM, Ham KH, Kim WH, Kang JK, Park IS et al. Clinical Features of intestinal Behçet's disease and therapeutic effects of sulfasalazina. *Korean J Gastroenterol* 1997; 29:465-472.
  32. Sonta T, Araki Y, Koubokawa M, Tamura Y, Ochiai T, Harada N et al. The beneficial effect of mesalazine on esophageal ulcers in intestinal Behçet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(2):195-99.
  33. Matsukawa M, Yamasaki T, Kouda T, Kurihara M. Endoscopic therapy with absolute ethanol for postoperative recurrent ulcers in intestinal Behçet's disease, and simple ulcers. *J gastroenterol* 2001; 36(4):255-8.
  34. Smith GE, Kime LR, Pitcher JL. The colitis of Behçet's disease: a separate entity? Colonoscopic finding and literature review. *Am J Dig Dis* 1973; 18(11):987-1000.
  35. Yang SK. Intestinal Behçet's disease. *Intest Res* 2005; 3(1):1-10.
  36. Choi JJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(5):692-700.
  37. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazg N, Mat C et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(6):443-450.
  38. Bariol C, Meagher AP, Vikers CR, Byrnes DJ, Edwards PD, Hing M et al. Early studies on the safety and efficacy of thalidomide for symptomatic inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(2):135-139.
  39. Yasui K, Uchida N, Akazawa Y, Nakamura S, Minami I, Amano Y et al. Thalidomide for treat-onset Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(3):396-400. ment of intestinal involvement of juvenile
  40. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumor necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001; 49(5):725-728.
  41. Lee JH, Kim TN, Choi ST, Jang BI, Shin KC, Lee SB et al. Remission of intestinal Behçet's disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab). *Korean J Intern Med* 2007; 22(1):24-27.
  42. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlam AM, Gul A et al. Management of Behçet disease: a systemic literature review of the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1528-1534.
  43. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yacizi H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(3):208-10.
  44. Kasakara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behçet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24(2):103-106.
  45. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS. Surgical treatment of intestinal Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):455-60.
  46. Naganuma M, ICAO Y, Inoue N, Hisamatsu T, Imaeda H, Ishii H et al. Analysis of clinical course and long-term prognosis of surgical and nonsurgical patients with intestinal Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10):2848-2851.
  47. Cheng MJ, Cheon JH, Kim SU, Park JJ, Kim TI, Kim NK, Kim WH. Response rates to medical treatments and long-term clinical outcomes of nonsurgical patients with intestinal Behçet disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(6):116-122.



Estíbaliz Iglesias Jiménez, Marisol Camacho Lovillo y María José Lirola Cruz.

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío, Sevilla.

## Definición de enfermedad de Behçet en Pediatría. Behçet Pediátrico. Behçet Juvenil.

### INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Behçet (EB) se incluye en el grupo de “otras vasculitis” de la clasificación específica para vasculitis en niños propuesta por la Pediatric Rheumatology European Society (PRES) y la European League Against Rheumatism (EULAR) [1] (Tabla 1). No existen criterios clasificatorios específicos para niños de esta enfermedad, por lo que se utilizan los criterios definidos por el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet en 1990 [2]. En función de que cumplan o no criterios de la enfermedad hablamos de Behçet definitivo o probable respectivamente, y en función de la edad de inicio de los síntomas y de la edad en la que cumplan los criterios diferenciamos Behçet pediátrico (cumple los criterios clasificatorios con 16 años de edad) y Behçet juvenil (inicio de la clínica 16 años de edad pero cumple criterios para la enfermedad después de los 16 años) [3].

### EPIDEMIOLOGÍA

La EB se presenta en un 4-26% de los casos antes de los 16 años de edad [4]. La prevalencia estimada es de 1/600.000 niños menores de 15 años aunque probablemente, al no existir criterios pediátricos, ésta esté infraestimada [5]. La historia familiar es más frecuente en pacientes pediátricos

que en adultos. Existen diferencias, en función de las series de casos descritas, en cuanto a predilección de la enfermedad en niños en función del sexo, pero parece ser más frecuente en varones y con un curso más grave. Las niñas suelen tener un curso más benigno, solamente con lesiones cutáneas y afectación articular. La edad

de inicio de la enfermedad varía según las series de casos pero en general está en torno a los 7-13 años de edad [6].

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas en adultos, aunque varía la frecuencia de presen-

**Tabla 1.** Clasificación de vasculitis en niños propuesta por EULAR/PRES.

Clasificación de vasculitis en niños
<b>Vasculitis predominantemente de grandes vasos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <i>Arteritis de Takayasu</i></li> </ul>
<b>Vasculitis predominantemente de vasos de mediano calibre</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <i>Poliarteritis nodosa infantil</i></li> <li>▶ <i>Poliarteritis cutánea</i></li> <li>▶ <i>Enfermedad de Kawasaki</i></li> </ul>
<b>Vasculitis de predominio en pequeños vasos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Granulomatosas           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <i>Granulomatosis de Wegener</i></li> <li>▶ <i>Enfermedad de Churg- Strauss</i></li> </ul> </li> <li>No granulomatosas           <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <i>Poliangeitis microscópica</i></li> <li>▶ <i>Púrpura de Schölein- Henoch</i></li> <li>▶ <i>Vasculitis leucocitoclástica exclusivamente cutánea</i></li> <li>▶ <i>Vasculitis urticariforme hipocomplementemía</i></li> </ul> </li> </ul>
<b>Otras vasculitis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <i>Enfermedad de Bechet</i></li> <li>▶ <i>Vasculitis secundaria a infección (incluida la hepatitis B asociada a poliarteritis nodosa), malignancias y drogas (incluido vasculitis por hipersensibilidad).</i></li> <li>▶ <i>Vasculitis asociada con conectivopatías</i></li> <li>▶ <i>Vasculitis del Sistema Nervioso Central</i></li> <li>▶ <i>Síndrome de Cogan</i></li> <li>▶ <i>No clasificadas</i></li> </ul>

Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PRES endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.

tación de las mismas: las manifestaciones mucocutáneas, articulares y gastrointestinales son más frecuentes en niños que en adultos. La trombosis venosa periférica, el síndrome de Budd-Chiari y la trombosis de vena cava inferior, tienen una frecuencia similar a los adultos, pero su pronóstico es peor [7]. En cuanto al pronóstico en general de la enfermedad no está claro si la gravedad en los pacientes pediátricos es menor que en la edad adulta [3] o no [8].

### 1.- En función de la edad:

La historia familiar de EB es más frecuente en menores de 10 años. El inicio de las manifestaciones clínicas, en general, es más frecuente en la infancia tardía (después de los 10 años de edad) [9], aunque puede aparecer más precozmente [6, 10]. La edad condiciona el tipo de afectación ocular en niños con esta enfermedad: en menores de 10 años la afectación más frecuente es la uveítis anterior mientras que en mayores de 10 años es la panuveítis [11].

### 2.- Por órganos y aparatos:

**Mucocutáneas:** Son las más frecuentes, con una frecuencia similar a la descrita en la edad adulta [3]. Las úlceras orales son el síntoma más frecuente y suele ser la primera manifestación de la enfermedad [12, 13]. Suelen estar recubiertas por una membrana gris fibrinoide y rodeadas de un halo eritematoso y se pueden presentar de tres formas distintas: aftas menores (lesiones múltiples de 2-6 mm que aparecen en 1-2 días y se resuelven en 7-10 días sin dejar cicatriz), aftas mayores (dolorosas, profundas, dejan cicatriz) y úlceras herpetiformes (úlceras pequeñas, numerosas, agrupadas) [14, 15, 16]. Se han descrito casos de edema

facial asociado a la aftosis oral en niños [17]. Ante un niño con aftas orales recurrentes hay que hacer el diagnóstico diferencial con la estomatitis aftosa simple (pequeñas aftas autolimitadas) o compleja (de mayor tamaño), ambos criterios de EB, y el PFAPA (fiebre periódica, aftas orales, faringitis y adenitis) [14].

Además, las úlceras pueden aparecer en cualquier localización del aparato digestivo, al igual que en la edad adulta, pero la aftosis perianal parece ser específica de los niños con EB [6].

Las aftas genitales son menos frecuentes que en adultos [9] y suelen empezar después de la pubertad (esta es una de las razones para plantearse esta edad como límite para definir si un paciente tiene un Behçet definitivo o no). Son dolorosas, más profundas y de mayor tamaño que las orales, dejando cicatriz tras su curación [15, 16]. En el varón pueden aparecer en el glande, escroto, prepucio o región perianal. En la mujer en vulva y vagina [12].

En un 70-90 % de los pacientes aparecen otras lesiones cutáneas y lo hacen entre los 5 y los 7 años de edad [6]. Eritema nudoso-like, tromboflebitis, úlceras, vasculitis necrotizante, pioderma, lesiones foliculares y pápulo-pustulares (acné-like) y lesiones similares a las observadas en el síndrome de Sweet. Se consideran manifestaciones debidas a vasculitis cutánea y se pueden observar en otras enfermedades sistémicas [14, 18]. Las lesiones foliculares se diferencian de otras foliculitis en que se resuelven de forma espontánea y no responden a tratamiento antibiótico [18]. Las lesiones papulopustulares representan la manifestación cutánea más común y consisten en lesiones acné-like sobre base eritematosa, estériles, que se inician como pápulas y en 24-48 horas

evolucionan a pústulas [19]. Los nódulos acné-like se diferencian del acné real por la ausencia de comedones [18].

El test de la patergia se realiza de la misma forma que en los adultos. La hiperreactividad cutánea no es patognomónica de la enfermedad pero sí muy sugerente [20]. Su negatividad no excluye el diagnóstico. Su positividad disminuye cuando la enfermedad tiene una evolución de más de 5 años y tanto la actividad de la enfermedad como el tratamiento puede influir en su positividad [14].

**Oculares:** En general, la incidencia de uveítis en niños es de 4-7/100.000 niños al año [21, 22, 23] y la causa más frecuente es la artritis idiopática juvenil. La prevalencia en niños con EB se estima entre un 27% y un 80% [3, 12, 24]. Es más frecuente en niños que en niñas y menos que en adultos [12]. La edad de inicio de la uveítis se estima entre los 9 y los 16 años [24, 25]. Como hemos descrito en el apartado anterior, la edad condiciona el tipo de afectación ocular: en menores de 10 años la afectación más frecuente es la uveítis anterior mientras que en mayores de 10 años es la panuveítis [26]. Es más frecuente la afectación bilateral que la unilateral [24, 27].

No está claro si su curso es más grave que en adultos [6] o no [28, 29]. Aunque los niños parecen tener exacerbaciones hiperagudas con inflamación grave y disminución de la agudeza visual en 24-48 horas, su respuesta a un tratamiento agresivo precoz es buena, por lo que el daño irreversible es menos frecuente que en adultos [30]. Como el pronóstico visual depende fundamentalmente de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo para prevenir complicaciones algunos autores recomiendan

**Tabla 1.** Series de casos publicadas de EB pediátrico.

Estudio	Kari et al	Kone Paut et al	Sungur G et al	Karıncaoglu et al	Borlu et al	Kone paut et al
Lugar	Reino Unido	Francia	Turquia	Turquia	Turquia	Internacional
Años	1971-19097		1990-2005		1997	2008-2010
Nº centros	1	3	1	9	1	5
Nº pacientes	10	55	62	83	17	106
Edad media 1º síntoma	4 años	7,5 años		9,2	7	8,1
Edad media diagnóstico	11 años	11,6 años		12,3	12	13,5
Hº familiar	0%	9%	41,9%	19%	47%	19%
Relación F:M	1.5:1	1.1:1	1.1:1	1.2:1	1.2:4	1:1
Úlceras orales (1º síntoma)	100% (60%)	(74%)	100% (82%)	100% (86%)	100%	100% (683%)
Úlceras genitales	60%	79%	54,8%	81,9%	94%	58,3%
Uveítis	50%	36%	80,7%	34,9%	24%	34%
Afect. cutánea	90%	26% ET 38% foliculitis necrótica	25% ET 32,3% papulopustular	51.8% ET 50.6% papulopustular	18% ET 47% papulopustular	18% ET 47% papulopustular
Afect. neurológica	40%	35%	12,9%	7,2%	12%	30%
Afect. articular	60%	17%	41,9%	39,8%	76%	37,5%
Gastrointestinal	50%	40%	-	4,8%	12%	26%

ET: eritema nudoso.

realizar un cribado a los familiares de pacientes con EB [11]. Las complicaciones más frecuentes son catarata, maculopatía y atrofia del nervio óptico [24]. La catarata es la complicación más frecuente del segmento anterior y la atrofia del nervio óptico la más frecuente del posterior [25].

**Neurológicas:** Aparecen en un 15-30% de los niños con EB, con una frecuencia similar a los adultos [7, 31, 32, 33, 34]. La edad media de inicio de estas manifestaciones suele ser los 11 años, con un predominio masculino [7, 34] y, a pesar de que no está incluido en los criterios clasificatorios de la enfermedad, en una serie reciente de neurobehçet pediátrico fue la primera manifestación en el 25% de los pa-

cientes [7], aunque lo más frecuente es que aparezca 2-5 años después del inicio de la enfermedad [32]. El SNC se afecta más frecuentemente que el periférico [7, 31, 33] y básicamente podemos distinguir dos formas de afectación neurológica: vascular inflamatoria, con afectación parenquimatosa, y trombosis de los senos venosos aislados, con hipertensión intracraneal (mejor pronóstico y más frecuente en niños que en adultos) [35]. Esta última fue la manifestación más frecuente en una revisión reciente sobre neurobehçet pediátrico; también se describen focalidad neurológica, meningoencefalitis recurrente, crisis, neuropatía periférica, mielitis transversa aislada y trastornos psiquiátricos. La presencia

de vasculitis cerebral es sugerente de EB y siempre debe sospecharse esta enfermedad ante la presencia de trombosis cerebral en niños. Un 75% de los pacientes pediátricos presentan secuelas neurológicas con consecuencias en su escolarización sin poder predecir la ausencia de las mismas por la normalización de las pruebas de imagen, por lo que es importante un seguimiento cercano de estos pacientes [7].

**Digestivas:** El aparato digestivo se ve afectado con gran frecuencia, incluso de forma silente. La diferenciación anatomopatológica con la enfermedad de Crohn suele ser complicada, pero los niños con EB suelen tener una velocidad de crecimiento, estatura e

índice de masa corporal normal [17]. La gammagrafía con Tc99 puede ser útil para la detección de enfermedad digestiva silente [36].

**Vasculares:** Se pueden afectar los vasos de cualquier tamaño, tanto arterias, en forma de aneurismas, estenosis y trombosis, como venas, produciendo trombosis de las mismas [35, 37]. Son menos frecuentes en niños (5-15%) [12] pero parecen ser más graves, con afectación múltiple y de vasos de mayor calibre. [6]. Sin embargo, en adultos es más frecuente la trombosis de miembros inferiores aislada.

**Musculoesqueléticas:** Las artralgias son más frecuentes que la artritis, presentándose aproximadamente entre un 45% y un 75% de los pacientes [6, 17, 38]. Son episódicas, mono u oligoarticulares, de predominio en rodillas, codos y tobillos y mejoran con antiinflamatorios y reposo.

Puede aparecer miositis aguda localizada, multifocal o generalizada, aunque de forma poco frecuente en niños [12].

**Renales:** El riñón puede afectarse de 5 formas diferentes: afectación glomerular (glomerulonefritis), renal vascular, tubulointerstitial, amiloidosis y otras:

- Afectación glomerular: Suele aparecer 8 años después del diagnóstico de la EB, con un rango amplio de edad al diagnóstico (13-70 años) y puede ser silente [39]. Los hallazgos anatomopatológicos pueden ser variables, aunque los tipos más frecuentes son la glomerulonefritis con semilunas y la nefropatía IgA [40, 41]. El tratamiento es similar al de la afectación renal primaria [42].

- Afectación vascular: Rara. Lo más frecuente son los aneurismas de la arteria renal aunque se han descrito

también aneurismas intrarrenales y trombosis de la vena renal [39]. En pacientes con EB y síndrome nefrótico siempre hay que descartar la existencia de un tromboembolismo de la vena renal [42].

- La afectación intersticial es rara. No se ha observado amiloidosis en pacientes pediátricos.

#### LABORATORIO

No existen hallazgos específicos de laboratorio. Suelen estar elevados los reactantes de fase aguda, las inmunoglobulinas y los inmunocomplejos circulantes. No existe aumento de la positividad de los ANA ni FR. Los ANCA son infrecuentes y cuando aparecen suelen asociarse a vasculitis retiniana. Los estudios de imagen más importantes para evaluar la afectación del SNC son la arteriografía y la RM. La angio-RM es una alternativa a la arteriografía aunque su utilidad es menor para evaluar pequeños vasos [12].

#### TRATAMIENTO

No existen estudios multicéntricos que nos permitan valorar el tratamiento de esta enfermedad en niños por lo que se utilizan las recomendaciones para los pacientes adultos, ajustando la posología y control al paciente pediátrico.

Existen casos publicados de EB con afectación sistémica (neurológica, gastrointestinal,...) en niños, refractaria a tratamientos convencionales y que han respondido a anti TNF (infliximab, etanercept y adalimumab) [43, 44, 45]; una serie de 7 casos con uveítis corticodependiente tratada con INF alfa, con buena respuesta en 4/7 pacientes [46]; y otra serie de 7 pacientes con enfermedad gastrointestinal refractaria con buena respuesta a talidomida [47].

#### PRONÓSTICO

La mortalidad de la EB en niños está estimada en un 3% [6]. La afectación más frecuentes de órganos como SNC o GI con curso más grave en pacientes con EB pediátrico y juvenil y la mayor prevalencia de casos familiares hacen que se especule que los factores genéticos pueden favorecer una expresión precoz y más grave de la enfermedad [8,11]. La edad precoz de inicio de la enfermedad y el sexo femenino son indicadores de un curso prolongado [12].



#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ et al. EULAR/PReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41
- 2.- Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease, *Lancet* 1990; 335:1078-1080
- 3.- Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, Weinberger A. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology* 1999;38:457-462
- 4.- Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D et al. Epidemiological features of Adamantiades Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38:411-22)
- 5.- Koné-Paut I, Bernard JL. La maladie de Behçet de l'enfant en France. *Arch Fr Pediatr*, 1993;50:561-3
- 6.- Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H; Louis Bernard J. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *The Journal of Pediatrics*. Vol 132(4), April 1998, pp 721-725
- 7.- Metreau-Vastel J, Mikaeloff Y, Tardieu M, Koné-Paut I, Tran T-A. Neurological involvement in Paediatric Behçet's Disease. *Neuropediatrics* 2010; 41: 228-234
- 8.- Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol*, 2008, vol 58, n°4

- 9.- Kitaichi N, Ohno S. Behçet disease in children. *International Ophthalmology Clinics*. 2008; Vol 48, nº3, 87-91
- 10.- Kone-Paut I, Gorchakoff-Molinas A, Weschler B, et al. Paediatric Behçet's disease in France. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61:655-656
- 11.- Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, Ozer PA, Yuksel D, Vural ET, Duman S. Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different paediatric age groups. *Br J Ophthalmol* 2009;93:83-87
- 12.- Cassidy, Petty, Laxer, Lindsley. *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th edition 2005 Elsevier 561-565
- 13.- Atmaca L, Boyvat A, Yalçindag N, Atmaca-Sonmez P, Gurler A. Behçet disease in children. *Ocular Immunology&Inflammation*, 19(2), 103-107,2011
- 14.- Oliveira de Carvalho V, Taniguchi Abage K, Giraldi S et al. Behçet disease in a child - Emphasis on Cutaneous Manifestations. *Pediatric Dermatology*, E57-E62, 2007
- 15.- Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 15:126-36
- 16.- Meador R, Ehelich G, Feld JMV. Behçet's disease: immunopathologic and therapeutic aspects. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:47-54
- 17.- Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40:933-938
- 18.- Kim D, Chang SN, Bang D et al. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behçet's disease. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:95-101
- 19.- Alphoy E, Aktekin M, Er H et al. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behçet's patients. *Int J Dermatol* 1998;37:839-842
- 20.- Tizard EJ, Dillon MJ. Behçet disease. In: Harper J, Orange A, Neil P, eds. *Textbook of pediatric dermatology*. Oxford, UK: Blackwell Science, Inc, 2000
- 21.- Edelsten C, Reddy MA, Stanford MR, et al. Visual loss associated with pediatric uveitis in english primary and referral centers. *Am J Ophthalmol* 2003;135:676-80
- 22.- Gritz DC, Wong IG. Incidence and prevalence of uveitis in Northern California; the Northern California Epidemiology of Uveitis Study. *Ophthalmology* 2004;111:491-500
- 23.- Paivonsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78:84-8
- 24.- Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behçet disease: A descriptive study of 36 cases. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1114-9
- 25.- Citirik M, Berker N, Serkan Songur M, Soykan E, Zilelioglu O. Ocular findings in childhood-onset Behçet disease. *Journal of AAPOS* 2009; Vol 13 (4):391-95
- 26.- Sungur GK, Hazirolan D, Yalvac I, Ozer PA, Yuksel D, Vural ET, Duman S. Clinical and demographic evaluation of Behçet disease among different paediatric age groups. *Br J Ophthalmol* 2009;93:83-87
- 27.- Laghmari M, Karim A, Allali F, Elmadani A, Ibrahimy W, Hajjaj Hassouni N, et al. Childhood Behçet's disease: Clinical and evolutive aspects. About 13 cases. *J Fr Ophthalmol* 2002;25:904-8
- 28.- Kesen MR, Goldstein DA, Tessler HH. Uveitis associated pediatric Behçet disease in the American midwest. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 819-827
- 29.- Kitaichi N, Miyazaki A, Standford MR, et al. Low prevalence of juvenile-onset Behçet's disease with uveitis in east/south Asian people. *Br J Ophthalmol* 2009;93: 1428-1430
- 30.- Kramer M, Amer R, Mukamel M, Snir M, Jaouni J and Friling R. Uveitis in juvenile Behçet's disease: clinical course and visual outcome compared with adult patients. *Eye* (2009) 23, 2034-2041
- 31.- Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:608-613
- 32.- Benamour S, Naji T, Alaoui FZ et al. Neurological involvement in Behçet's disease. 154 cases from a cohort of 925 patients and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162:1084-1090
- 33.- Devlin T, Gray L, Allen NB et al. Neuro-Behçet's disease: factors hampering proper diagnosis. *Neurology* 1995;45:1754-1757
- 34.- Kone-Paut I, Chabrol B, Riss JM et al. Neurologic onset of Behçet disease: a diagnostic enigma in childhood. *J Child Neurol* 1997; 12:237-241
- 35.- Ozen S. Pediatric onset Behçet disease. *Current Opinion Rheumatol*, 2010, 22:585-589
- 36.- Marchetti F, Trevisiol C, Ventura A. Intestinal involvement in children with Behçet disease. *The Lancet*, 2002;Vol 359:2115
- 37.- Ozen S, Bilginer Y, Besbas N et al. Behçet disease: treatment of vascular involvement in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:427-430
- 38.- Borlu M, Uksal U, Ferahbas A, Evreklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *International Journal of Dermatology* 2006;45:713-716
- 39.- Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, Dilek M, Odabas AR, Ozen S. Renal Behçet's disease: a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:317-337
- 40.- Akutsu Y, Itami N, Tanaka M, Kusunoki Y, Tochiaru H, Takekoshi Y. IgA nephritis in BBD: case report and review of literature. *Clinical Nephrol* 1990;34:52-55
- 41.- Sakemi T, Yoshiyuki T, Ikeda Y, Suzuki N, Nagasawa K. End stage renal failure due to crescentic GN in a patient with Behçet syndrome. *Am J Nephrol* 1998;18:321-324
- 42.- Ozen S. The "other" vasculitis syndromes and kidney involvement. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1633-1639
- 43.- Robinson AB., Gallentien WB., Rabinovich C E. Pediatric neuro-behçet disease responsive to adalimumab. *Pediatr Neurol* 2010; 43:291-293
- 44.- Atkinson M, Moore E, Altinok D, Acsadi G. Cerebral infarct in pediatric neuro Behçet's disease. *J Child Neurol* 2008;23:1331-5
- 45.- Cantarini L, Tinazzi I, Caramashi P, Brogna A., Galeazzi M. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile-onset Behçet's disease. *Int J Immunopharmacol*, 2009;22 (2):551-5
- 46.- Guillaume-Czitrom S, Berger C, Pajot C et al. Efficacy and safety of interferon- $\gamma$  in the treatment of corticosteroid dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology* 2007;46:1570-1573
- 47.- Yasui K, Uchida N, Akazawa Y et al. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behçet disease. *Inflamm Bowel Dis*.2008;14(3):396-400



Roser Solans Laqué.

Servicio de Medicina Interna. Unidad enfermedades sistémicas autoinmunes.  
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona.

## Diagnóstico de la enfermedad de Behçet

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la enfermedad de Behçet (EB) se basa en la historia clínica detallada y en la observación clínica a largo plazo, ya que no existe ninguna prueba diagnóstica específica de esta enfermedad. Tampoco existe ningún parámetro clínico o analítico que permita predecir si un paciente con aftas orales recidivantes, desarrollará o no la enfermedad con el paso del tiempo.

Algunas manifestaciones, como la uveítis anterior con hipopion o la pseudofoliculitis, son muy características de la EB, pero no siempre están presentes inicialmente. La prueba de patergia positiva es muy específica de la EB, pero a menudo es negativa en pacientes caucásicos. Los estudios analíticos son de poca utilidad, ya que si bien en la mayoría de pacientes con artritis, tromboflebitis o eritema nudoso puede objetivarse una anemia normocítica y normocrómica, un aumento de las inmunoglobulinas (especialmente IgA) y reactantes de fase aguda, en algunos pacientes con aftas orogenitales aisladas, afección neurológica o afección ocular, la VSG y la PCR pueden ser normales. Así mismo,

no existe ningún autoanticuerpo específico asociado a la EB. La detección del alelo del complejo mayor de histocompatibilidad HLA-B5 y más específicamente del alelo HLA-B51 apoya el diagnóstico, pero no es exclusiva de la EB. Por todo ello, el retraso diagnóstico suele ser de meses a años, excepto en los casos que cursan con afección ocular típica inicial.

Existen unos criterios diagnósticos bien definidos, pero no es raro que se observen formas incompletas de EB, o que inicialmente no estén presentes todos los síntomas requeridos para el diagnóstico. Los criterios del Grupo Internacional de estudio de la EB (Tabla 1), son los más utilizados desde su publicación en 1990, si bien en ellos se exige la presencia de un criterio mayor (aftas orales recurrentes: al menos 3 episodios en un año) que puede estar ausente hasta en el 20-24% de los pacientes al inicio de la enfermedad, y la presencia de dos de los siguientes: úlceras genitales, inflamación ocular, lesiones cutáneas o patergia.

Dada la variedad de síntomas con los que la EB puede debutar (neuroBehçet, trombosis vasculares, aneurismas arteriales), es

importante tener un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico (Tabla 2).

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Ante la sospecha de una EB, deberá practicarse siempre un estudio analítico con hemograma completo, bioquímica estándar, proteinograma, niveles de vitamina B12, sideremia, folatos, serología celíaca, y estudio autoinmune (ANA, anti-Ro, anti-La, anti-DNA, ANCA). Así mismo deberá determinarse el HLA-B51. Se practicará también una radiografía de tórax postero-anterior y de perfil.

La prueba de la patergia cutánea se realizará mediante una aguja gruesa, estéril, en la zona anterior del antebrazo previa desinfección, y se leerá a las 24-48 horas. Se considerará positiva si aparece una pápula o pústula en la zona de la punción. Se efectuará una exploración oftalmológica completa de la cámara anterior y posterior del ojo.

Si existen manifestaciones neurológicas, se valorará en función de las mismas la práctica de una punción lumbar con análisis de LCR, que puede mostrar un patrón compatible con meningi-

**Tabla 1.** Criterios clasificatorios para la enfermedad de Behçet \*.

Criterios clasificatorios para la enfermedad de Behçet
<p><b>Aftas orales recurrentes:</b> aftas menores (&lt; 1 cm), aftas mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o el paciente, con un mínimo de 3 episodios durante un periodo de 12 meses.</p>
<p><b>Más 2 de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Úlceras genitales recurrentes, observadas por el médico o el paciente</li> <li>▶ Lesiones oculares: uveítis anterior o posterior, presencia de células en el vítreo en el examen con lámpara de hendidura, o bien vasculitis retiniana diagnosticada por un oftalmólogo</li> <li>▶ Lesiones cutáneas: eritema nudoso observado por un médico o por el paciente, pseudofoliculitis o lesiones pápulo-pustulosas, o nódulos acneiformes observados por el médico en pacientes post-adolescentes no tratados con corticoides.</li> <li>▶ Fenómeno de patergia positivo, evaluado por un médico a las 48 horas</li> </ul>

\*Grupo Internacional de estudio de la Enfermedad de Behçet.

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas de sospecha de enfermedad de Behçet.

Criterios clasificatorios para la enfermedad de Behçet
<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Aftosis oral y/o genital recidivante y dolorosa</li> <li>▶ Manifestaciones oculares: uveítis anterior, posterior o panuveítis, epiescleritis y escleritis</li> <li>▶ Monoartritis u oligoartritis no erosiva, de grandes articulaciones</li> <li>▶ Lesiones cutáneas: eritema nudoso, pseudofoliculitis</li> <li>▶ Manifestaciones vasculares: tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda en territorios poco habituales. Aneurismas arteriales.</li> <li>▶ Manifestaciones neurológicas: meningitis aséptica, meningoencefalitis, afectación del tronco cerebral o medular, trombosis venosa cerebral, aneurismas arteriales cerebrales.</li> <li>▶ Manifestaciones digestivas: vómitos y deposiciones diarreicas simulando una enfermedad inflamatoria intestinal</li> </ul>

tis aséptica, RMN craneal con gadolinio si se sospecha una encefalitis o el paciente presenta hemiplejía, tetraplejía, síndrome piramidal, síndrome cerebeloso o parálisis oculomotora, y angio-RMN craneal, si la RMN convencional es normal y existen signos de hipertensión endocraneal o cualquiera de los signos neurológicos citados anteriormente.

Si el paciente presenta manifestaciones trombóticas venosas, se efectuarán las exploraciones complementarias más adecuadas

en función de los síntomas presentes y deberá descartarse siempre antes de iniciar tratamiento anticoagulante, la existencia simultánea de aneurismas arteriales, principalmente pulmonares, dado el elevado riesgo de ruptura y sangrado de los mismos.

Si existen manifestaciones digestivas se efectuarán pruebas de imagen (estudios baritados, TAC, RMN) y biopsia de las lesiones halladas, aunque no siempre el estudio histológico es específico y muestra vasculitis de las venas

y vénulas e infiltración linfocítica, típica de la EB [8, 12-14].

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye todas aquellas enfermedades que puede cursar con úlceras orales y/o genitales, uveítis anterior y/o posterior, artritis, afección neurológica desmielinizante, tumoraciones cerebrales, afección intestinal ulcerativa, trombosis venosas y aneurismas arteriales.

En función de los síntomas ini-

**Tabla 3.** Causas de úlceras orales y/o genitales recidivantes.

	Úlceras orales recidivantes	Úlceras orogenitales recidivantes
Desconocida	Aftosis oral recidivante PFAPA	Aftosis bimodal (Neumann)
Inmunomediada	Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Sjögren	Enfermedad de Behçet Síndrome de Reiter MAGIC síndrome
Gastrointestinal	Colitis ulcerosa Enfermedad celíaca Síndromes de malabsorción	Enfermedad de Crohn
Nutricional	Déficit de vitamina B12, hierro o folatos	
Dermatológica		Penfigoide Pénfigo vulgar Síndrome de Sweet Eritema multiforme Liquen plano erosivo
Infección	VIH Síndrome de pie-mano-boca	CMV (pacientes inmunocomprometidos) HV
Hematológica		Neutropenia cíclica Síndromes mielodisplásicos

PFAPA: fiebre periódica, aftas orales, faringitis, adenitis cervical; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; CMV: citomegalovirus; HV: Herpes virus

ciales se deberán descartar distintas entidades.

Ante un paciente con aftas orales recidivantes deben considerarse diferentes etiologías. La aftosis oral recidivante cursa con brotes de úlceras orales dolorosas, que aparecen usualmente en la edad infantil, tienden a desaparecer en la edad adulta, y no suelen ir acompañadas de manifestaciones sistémicas. Suelen ser de menor tamaño que en la EB, aparecen en menor número, y raramente afectan al paladar y orofaringe. Suelen existir antecedentes familiares. El déficit de vitamina B12 (secundario a gastritis crónica autoinmune, infec-

ción por *H Pylori*, o enfermedad celíaca) puede cursar con aftas orales de repetición, pero no se asocia a úlceras genitales, ni a otras manifestaciones sistémicas que pueden estar presentes en la EB.

La infección por herpes simple y CMV puede cursar con úlceras orales y más raramente genitales, sobretodo en pacientes inmunodeprimidos. La infección por HIV puede cursar con úlceras orales, artritis, fiebre, y más raramente úlceras genitales, siendo por ello importante descartarla siempre.

El liquen plano erosivo puede cursar con úlceras orales y genitales. Suelen ser lesiones poligo-

nales o reticulares, liquenoides, cubiertas por una pseudomembrana, que se localizan habitualmente en la mucosa yugal, aunque pueden aparecer en la lengua, encías y paladar. En un 20% de los casos existen lesiones cutáneas asociadas.

La neutropenia cíclica puede cursar con aftas orales y menos frecuentemente genitales por infección sobreañadida.

La aftosis orogenital recidivante (aftosis bipolar de Neumann), podría ser una forma frustrada de la EB, sólo la evolución en el tiempo permite diferenciarlas.

La sarcoidosis puede cursar con uveítis anterior, eritema nu-

doso, artritis y úlceras orales, pero su curso es distinto y la afección pulmonar (adenopatías), suele permitir distinguir ambas entidades.

En el síndrome de Reiter pueden aparecer úlceras orales, artritis y lesiones genitales (balanitis), que pueden confundirse con la EB, si bien las lesiones cutáneas son distintas y la uretritis no es un síntoma de la EB.

El síndrome de Stevens-Johnson's puede cursar con afección de mucosa oral y genital e inflamación ocular, si bien las lesiones cutáneas son típicamente circinadas y no cursa con uveítis posterior.

El síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada cursa con panuveítis granulomatosa, vitíligo, alopecia, alteración auditiva y del sistema nervioso central y, a menudo, se complica con cataratas y glaucoma. Característicamente, suele responder muy bien al tratamiento con glucocorticoides.

El síndrome de PFAPA (fiebre periódica, aftosis oral, faringitis, adenitis cervical), suele afectar a niños y tener un curso benigno con buena respuesta a los glucocorticoides y a la cimetidina.

El síndrome MAGIG (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: úlceras orales y genitales, policondritis), cursa con condritis, aftas orales y afección ocular en forma de uveítis, episcleritis o escleritis en todos los casos, y a menudo aparecen úlceras genitales y artritis. La afección aórtica en forma de aneurisma y la meningocelalitis, son manifestaciones menos

frecuentes. La condritis no es una manifestación de la EB.

El lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Sjögren pueden también cursar con aftas orales, artritis y eritema nudoso, pero la uveítis posterior es excepcional, y no se asocian con úlceras genitales.

La enfermedad de Crohn puede cursar con aftas orales, genitales y anales, artritis y uveítis, si bien la clínica digestiva suele ser la predominante, la uveítis no suele tener un curso explosivo y no se asocia a vasculitis retiniana. Los ANCA pueden ser positivos con especificidad MPO. La afección intestinal de ambas entidades es muy difícil de distinguir. En la EB las lesiones suelen ser ovaladas o geográficas, y en la EC suelen ser más longitudinales. La histología no siempre permite el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades, y en ocasiones solo la evolución de la enfermedad permite el diagnóstico de certeza [8, 12-14].

La afección intestinal de la colitis ulcerosa puede ser indistinguible de la afección intestinal por EB si no existen otros síntomas acompañantes o previos, aunque las lesiones ulcerativas en la EB suelen localizarse con mayor frecuencia en la región ileal o ileocecal, raramente afectan al recto y tienden a perforarse. Las pruebas de imagen (TAC, estudios baritados) y los estudios endoscópicos (fibrogastroscopia y/o colonoscopia) pueden ser de utilidad. La histología no permite diferenciar ambas entidades. La colitis ulcerosa raramente se aso-

cia a afección ocular grave [12-14].

La afección neurológica en la EB (neuro-Behçet) puede ser difícil de distinguir de la esclerosis múltiple y de la neurosarcoidosis si no existen otras manifestaciones asociadas [6, 15, 16]. La Resonancia Magnética Nuclear puede ser de utilidad. Son características las lesiones en tronco cerebral (pedúnculos y protuberancia), con extensión uni y más raramente bilateral al tálamo y ganglios de la base, hipereintensas en T2 e hipo-isointensas en T1. La tomografía computerizada por emisión de fotón simple también puede ser de utilidad en el diagnóstico de la EB y es algo más sensible que la RMN cerebral.

En algunas ocasiones, solo el seguimiento prolongado del paciente permitirá el diagnóstico de la EB.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Yurdakul S, Yazici H. Behçet's síndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 793-809.
- 2.- Menthon M; Valley M, Maldini C, Guillevin L and Mähr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 2009; 10: 1287-1296.
- 3.- International Study Group for Behçet's disease criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.



José Luis Callejas Rubio, Raquel Ríos Fernández y Marta García Morales.

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

## Pronóstico y tratamiento médico de la enfermedad de Behçet

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) se asocia a un incremento en la morbilidad y en la mortalidad. La principal causa de morbilidad de los pacientes con EB es la afectación oftalmológica, no ya sólo por su posible repercusión sobre la agudeza visual, sino también porque puede producir una disminución significativa en la calidad de vida percibida por los pacientes [1]. Otras manifestaciones menos graves, como la articular o la mucocutánea, o menos prevalentes, como la vascular, pueden influir también negativamente en la calidad de vida percibida [2]. Se han intentado identificar factores de riesgo relacionados con el desarrollo de manifestaciones graves y con la mortalidad de la enfermedad. En esta primera parte del capítulo vamos a referirnos a estos aspectos.

### MORTALIDAD

Saadoun et al [3] han publicado recientemente un estudio de mortalidad en una cohorte de 817 pacientes que reunían criterios para el diagnóstico de EB seguidos en el Servicio de Medici-

na Interna en el Hospital Pitié-Salpêtrière de París, entre 1974 y 2006. La mortalidad global durante el seguimiento fue del 5,5% (41 pacientes) después de una media de seguimiento de 7,7 años, aconteciendo principalmente en los primeros 5 años del diagnóstico; el 95,1% eran varones. Las principales causas de muerte fueron la afectación de grandes vasos, fundamentalmente aneurismas arteriales y síndrome de Budd-Chiari, cáncer y enfermedades hematológicas, la afectación del sistema nervioso central y sepsis (Tabla 1).

La mortalidad al año y a los 5 años fue del 1,2% y 3,3%. Se observó un incremento significativo de la mortalidad en los grupos de edad de 15-24 años y 25-34 años cuando se comparó con la mortalidad esperada, con una ratio de mortalidad estandarizada (SMR) de 2,99 y 2,9 respectivamente. La mortalidad disminuyó en los pacientes mayores de 35 años. En el análisis multivariante, el sexo masculino con una proporción de riesgo (hazard ratio, HR) de 4,94, la afectación arterial (HR de 2,51) y un mayor número de brotes (HR de 2,37) fue-

**Tabla 1.** Principales causas de muerte en 817 pacientes [3].

AFECTACIÓN	%
Vascular	43,9
Cáncer y neoplasias hematológicas	14,6
Sistema Nervioso Central	12,2
Sepsis	12,2

ron factores independientemente asociados con el riesgo de muerte. Esta mortalidad fue significativamente menor a la publicada por Kural-Seyahi E et al, del 10%, en una cohorte de 387 pacientes seguidos durante 2 décadas en Estambul, Turquía [4]. Como datos de interés y en concordancia con el estudio anteriormente referido, la mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes más jóvenes (14 a 34 años), en el sexo masculino y durante los primeros 7 años del diagnóstico de la enfermedad, de tal forma que parece que con el paso del tiempo se puede decir que la gravedad de la EB sufre un fenómeno de "burn out". Las excepciones son la

afectación del sistema nervioso central y de grandes vasos, que pueden aparecer en fases más tardías. Parece que esta disminución en la mortalidad podría ser explicada, en parte, por el descubrimiento y tratamiento precoz de los aneurismas de las arterias pulmonares [5]. Es de destacar, por otro lado, que el no haber observado un aumento de la mortalidad en los pacientes mayores en relación con una posible enfermedad vascular arterioesclerótica, como ocurre en otras enfermedades inflamatorias, pone una vez más de manifiesto que la arterioesclerosis acelerada no es una complicación de los pacientes con EB [6], no habiéndose descrito un aumento en la prevalencia de cardiopatía isquémica [7].

### MORBILIDAD

La gravedad y complicaciones de todas y cada una de las manifestaciones clínicas de la EB se han descrito específicamente en sus capítulos correspondientes. Es conocido que el sexo masculino y una menor edad al inicio de la enfermedad son factores de mal pronóstico, con mayor número y más grave de complicaciones [8] pero saber el curso clínico y el pronóstico de los pacientes no es fácil. En el estudio de Hamuryudan V et al [9], el estar libre de afectación de órganos mayores en las primeros años de enfermedad no fue un indicador de buen pronóstico. El inicio en la edad juvenil, menor a 14 años, se ha asociado a una mayor prevalencia de complicaciones vasculares y digestivas [10].

**Tabla 2.** Principios generales del tratamiento de la enfermedad de Behçet.

FACTOR	Comentario
Sexo	El sexo masculino se asocia con un curso más grave de la enfermedad.
Edad inicio	Si es <24años, el pronóstico es peor.
Duración	La gravedad es mayor en los primeros años y tiende a apagarse con el tiempo.
Gravedad	El tratamiento intensivo puede no ser necesario para síntomas leves.
Recurrencia	Los brotes recidivantes pueden provocar daños precoz irreversible.
Embarazo	Usar fármacos que no interfieran con un posible embarazo.

### TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la EB va dirigido fundamentalmente al control de los síntomas para prevenir el daño orgánico. Existen múltiples factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de planificar de forma adecuada el mejor tratamiento (Tabla 2), siendo la gravedad del órgano afectado y la recurrencia de la actividad los factores fundamentales a la hora de iniciarlo; otros como el sexo, la edad, la posibilidad de embarazo y el tiempo de evolución de la enfermedad deben ser valorados en su elección (Tabla 2).

Varios grupos de fármacos pueden ser utilizados bien de forma individual o asociada para el tratamiento de la EB. La mayoría de los ensayos clínicos controlados se han realizado para valorar su eficacia en pacientes con manifestaciones fundamentalmente oftalmológicas o mucocutáneas; para manifestaciones menos frecuentes como la afectación del sistema nervioso central, vascular o gastrointestinal,

la evidencia se basa principalmente en casos y series de casos.

A diferencia de otras enfermedades autoinmunes sistémicas, fundamentalmente el Lupus Eritematoso Sistémico, en el que el tratamiento con algunos fármacos con escasos efectos secundarios como la hidroxycloquina se utiliza de fondo con el objeto de prevenir brotes de la enfermedad, en los pacientes con EB no existe ningún estudio con fármacos como la colchicina en los que se demuestre que a largo plazo modifica la evolución de la enfermedad. No obstante, parece que en pacientes mayores de 25 años, el uso de colchicina podría reducir el uso de tratamiento inmunosupresor [9].

Recientemente un grupo de expertos ha desarrollado unas recomendaciones básicas para el manejo de esta enfermedad a partir de los resultados de ensayos clínicos (Tabla 3) [11]. Si bien es verdad que el artículo está publicado en 2008, la revisión bibliográfica es hasta diciembre del 2006, habiendo quedado al-

**Tabla 3.** Recomendaciones EULAR para el tratamiento de la Enfermedad de Behçet.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	Recomendaciones
Mucocutáneas	El tratamiento tópico puede mejorar los síntomas. La colchicina puede ser útil para manifestaciones leve-moderadas, especialmente para el eritema nudoso y las aftas genitales. Los preparados de corticoides depot pueden ser útiles para el eritema nudoso.
Artritis	Los AINES y la colchicina son útiles en la mayoría de casos. La azatioprina puede suprimir a largo plazo los brotes recurrentes. En casos refractarios el tratamiento con anti-TNF alfa o IFN-alfa puede ser eficaz.
Uveítis	La Azatioprina es el inmunosupresor de primera línea. Puede ser combinado con corticoides tópicos y/o sistémicos, especialmente durante los brotes. En casos de afectación retiniana y/o afectación de la agudeza visual, la azatioprina debe ser combinada con ciclosporina A o infliximab, además de los corticoides. El tratamiento con IFN alfa con o sin corticoides puede ser también una alternativa para la afectación ocular grave.
Trombosis venosa profunda	La eficacia de la anticoagulación es conocida, si bien debe usarse con precaución por el riesgo de aneurismas. Azatioprina, corticoides, ciclosporina A, IFN o ciclofosfamida pueden ser útiles, dependiendo su elección de la extensión y gravedad de la afectación.
Afectación arterial	Los aneurismas pulmonares deben ser tratados de forma intensiva con bolus de ciclofosfamida y dosis altas de corticoides. La embolización endovascular debe usarse en casos de hemoptisis. Además de la cirugía y/o reparación endovascular los aneurismas periféricos deberían ser manejados con ciclofosfamida y corticoides.
Afectación gastrointestinal	Puede utilizarse el tratamiento con sulfasalazina, azatioprina, corticoides, talidomida o infliximab.
Afectación del sistema nervioso central	La trombosis del seno dural y los brotes de afectación parenquimatosa pueden responder a dosis altas de corticoides. Para la afectación parenquimatosa, Azatioprina, ciclofosfamida o TNF puede ser útil.

gunas de las recomendaciones desfasadas, fundamentalmente en lo que hace referencia al tratamiento con antiTNF-alfa. En el momento actual la eficacia de infliximab puede ser extrapolada a los otros dos biológicos disponibles, adalimumab [12] y etanercept, con una eficacia superior de los dos primeros frente a etanercept para el tratamiento de las uveítis [13].

#### COLCHICINA

La colchicina es un fármaco alcaloide que actúa inhibiendo la

función de los leucocitos [14]. Su uso en la EB es ampliamente conocido. Davatchi et al [15] realizaron un ensayo clínico frente a placebo en 169 pacientes con criterios de EB sin afectación orgánica mayor; la colchicina mejoró de forma significativa el índice de actividad de la enfermedad y produjo una mejoría significativa en las aftas orales y genitales, la foliculitis y el eritema nudoso. Resultados similares fueron observados por Yurdakul et al, en su estudio con 116 pacientes (60 hombres y 56 muje-

res) con EB con manifestaciones mucocutáneas, sin afectación oftálmica ni afectación de órganos mayores, en el que colchicina a dosis de 1-2mg/d durante 2 años redujo de forma significativa las aftas genitales, el eritema nudoso y la artritis [16]. En casos de afectación mucosa, la administración conjunta de tacrolimus o pimecrolimus tópicos puede acortar el tiempo de respuesta a la colchicina [17].

Las recomendaciones del EULAR para el uso de la colchicina son el tratamiento de la afecta-

ción articular y de las manifestaciones mucocutáneas, especialmente cuando la lesión fundamental es el eritema nudoso [11].

#### AZATIOPRINA (AZA)

Es un profármaco de la 6 mercaptopurina ampliamente utilizado en los pacientes con EB. La dosis habitualmente empleada es de 2,5mg/kg/día sin superar los 200mg/día, con un efecto lento de acción, estimado en unos 3 meses. En 1997, Hamuryudan et al observaron que los pacientes con EB tratados con AZA a largo plazo por afectación ocular, no sólo tenían mejor pronóstico ocular que el placebo, sino que presentaban menos manifestaciones extraoculares a lo largo del tiempo, principalmente en aquellos pacientes en los que se había iniciado el tratamiento en fase precoz [18]. Previamente Yazici et al [19] llevaron a cabo un ensayo clínico comparado con placebo, en dos grupos de pacientes con EB, uno que incluía a pacientes con un tiempo de evolución inferior de la enfermedad de dos años sin uveítis, y otro con pacientes con uveítis independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad. La dosis de AZA empleada fue de 2,5mg/kg/d. Al final del seguimiento (2 años) el grupo tratado presentó menor número de brotes de uveítis y mejor agudeza visual, disminuyó de forma significativa las aftas genitales, artritis y tromboflebitis. Recientemente se ha publicado su eficacia en una serie de 157 pacientes con uveitis graves (uveítis posterior o panuveitis) con un 51,6% de respondedores completos y un

41,4% de respondedores parciales [20]. De acuerdo a las recomendaciones del EULAR, la AZA debería usarse en cualquier paciente con EB que presente uveítis con afectación del polo posterior, aconsejándose su asociación con ciclosporina o infliximab, y corticoides, en casos de afectación grave definida por una afectación de la retina y/o afectación significativa de la agudeza visual [11]. Se recomienda también su uso para el manejo de la trombosis venosa profunda, las afectaciones gastrointestinales, del sistema nervioso central [21] y de las manifestaciones mucocutáneas resistentes a otros tratamientos, pudiendo ser un tratamiento para mantener la remisión de la enfermedad en pacientes con manifestaciones graves como los aneurismas pulmonares.

#### CICLOSPORINA A

La ciclosporina A (CYC-A) es un inhibidor de la calcineurina utilizado para el tratamiento de diversas manifestaciones de la EB, fundamentalmente para las manifestaciones oftalmológicas. Ozdal et al, evaluaron la eficacia a largo plazo (1 año) del tratamiento con CYC-A en 52 pacientes, 104 ojos con uveítis posterior grave y/o brotes anteriores recidivantes no respondedores a tratamiento convencional; la agudeza visual mejoró o no empeoró en aproximadamente 2 de cada 3 pacientes, y no se produjeron nuevos brotes en el 50% de los ojos tratados [22]. Las recomendaciones del EULAR son la asociación con AZA o infliximab en casos de afectación retiniana

o con afectación grave de la agudeza visual). Sin embargo, recientemente se han publicado 2 estudios en los que se ha comparado el tratamiento clásico de las uveítis graves con CYC-A con anti-TNF alfa, específicamente infliximab, observando una disminución de la inflamación, una mejoría en la agudeza visual, una disminución de las complicaciones oculares y del número de recidivas en el último grupo [23-24].

En casos de manifestaciones mucocutáneas refractarias a otros tratamientos el uso de CYC-A puede ser eficaz, fundamentalmente en lesiones tipo pyoderma gangrenoso [25-26]. Igualmente, se ha usado para el tratamiento de la tromboflebitis [27].

Uno de los efectos adversos más importantes del tratamiento con CYC-A es la nefrotoxicidad. El riesgo de deterioro de la función renal en pacientes con EB ha sido estudiado, sin que parezca que, ni la duración del tratamiento ni la dosis total acumulada estuvieran relacionados de forma significativa con su desarrollo [28].

En pacientes con EB, el tratamiento con CYC-A parece estar asociada con un riesgo aumentado de desarrollar manifestaciones neurológicas [29-30]. Se han publicado casos aislados de recidiva de neuro-Behçet tras la reintroducción de CYC-A [31]. En varios estudios de casos y controles se ha observado que este aumento afecta fundamentalmente a pacientes con enfermedad ocular. Se desconoce si este efecto es consecuencia de una neurotoxi-

cidad de la CYC-A o simplemente refleja una afectación más común del sistema nervioso central entre los pacientes con uveítis graves en las que se usa la CYC-A como tratamiento de primera línea. Hasta aclarar definitivamente este aspecto, parece recomendable evitar el uso de CYC-A en pacientes con EB con manifestaciones neurológicas.

#### ANTI TNF-ALFA

Como comentamos anteriormente las recomendaciones del EULAR se basan en la revisión en la bibliografía hasta Diciembre del 2006; desde esa fecha hasta el momento en que escribimos este capítulo, el número de publicaciones en "pubmed" sobre el tratamiento con antiTNF alfa en pacientes con EB se ha multiplicado exponencialmente. En el estudio español del grupo BIOGEAS se incluyen un total de 173 pacientes diagnosticados de EB [32]. Etanercept, como comentamos anteriormente, es menos eficaz para el tratamiento de las uveítis en general, y por tanto, no debería utilizarse en pacientes con EB con afectación oftalmológica. Infliximab y adalimumab son igualmente eficaces, si bien, cada vez son más los casos descritos de fracaso inicial o durante el seguimiento rescatados con adalimumab [33-34].

En el tratamiento de la uveítis nos parecen fundamentales los 2 estudios referidos anteriormente, comparados con tratamiento convencional con CYC-A, en los que se observó una disminución de la inflamación, una mejoría en la agudeza visual, una dismi-

nución de las complicaciones oculares y del número de recidivas en el último grupo [23-24]. A partir de estos resultados, algunos autores recomiendan el uso de antiTNF-alfa de primera línea en pacientes con uveítis graves o en caso de uveítis recidivantes con afectación de la agudeza visual [35]. La duración del tratamiento no está bien establecida habiéndose descrito remisiones prolongadas tras su suspensión [36].

Se ha publicado respuesta a antiTNF-alfa prácticamente de todas las manifestaciones de la EB resistentes al tratamiento convencional, fundamentalmente en neuro-Behçet [37], en afectación digestiva [38], en aneurismas de arteria pulmonar [39] y en el tratamiento de diversas manifestaciones articulares y mucocutáneas [12]. Sus principales efectos adversos son las complicaciones infecciosas y la reactivación de una tuberculosis latente.

#### INTERFERON-ALFA

El interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) es una citoquina pleiotrópica con propiedades inmunomoduladoras, antivirales y antiproliferativas, aprobado para el tratamiento de la hepatitis C y algunos tumores hematológicos. Su eficacia en pacientes con EB con uveítis refractaria ha sido publicada [40-41], con un efecto rápido en el control de la uveítis y con mantenimiento de la remisión a largo plazo tras su suspensión [42]. Sus principales efectos secundarios suelen ser dosis dependientes e incluyen fiebre, leucopenia y depresión.

#### OTROS

##### RITUXIMAB

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido frente a los linfocitos B CD 20(+), aprobado para el tratamiento de ciertos linfomas y de la artritis reumatoide. Davatchi et al han publicado recientemente un estudio en el que se compara la eficacia en 20 pacientes con EB de RTX frente a tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida (1000mg/mes), azatioprina (2-3 mg/kg/día) y prednisona (0,5mg/kg/día), en pacientes con vasculitis retiniana resistente al tratamiento inmunosupresor. A los 6 meses, RTX fue eficaz en el control de las manifestaciones oculares graves, mejorando de forma significativa el índice TADA (Total Adjusted Disease Activity Index) [43].

##### ANAKINRA

Anakinra es un antagonista del receptor de la IL-1 que está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Su uso en los síndromes autoinflamatorios es cada vez más frecuente. Para algunos autores la EB comparte muchas características de estos síndromes [44] y, por otro lado, en los pacientes con EB se han observado niveles significativamente más elevados de IL-1 que en controles, tanto en pacientes con enfermedad activa como inactiva [45]. A pesar de esto, la evidencia de la eficacia de anakinra en EB se limita al tratamiento de una amiloidosis secundaria en un paciente con EB y fiebre mediterránea familiar [46] y a un paciente con afectación gastrointestinal y

vascular grave resistente a múltiples fármacos incluidos infliximab [47].

#### TALIDOMIDA/LENALIDOMIDA

La talidomida es un derivado del ácido glutámico con efecto inmunomodulador mediado por bloqueo del TNF-alfa e inhibición del TNF-kb, con una eficacia demostrada en pacientes con aftosis recurrente, incluidos pacientes con EB [48], y en pacientes con manifestaciones mucocutáneas a dosis de 100mg/día [49], si bien con un porcentaje elevado de efectos secundarios. A dosis de 2mg/kg/d se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la afectación intestinal [50]. Se han publicado también un caso con buena respuesta con lenalidomida [51], un análogo de la talidomida con menores efectos secundarios.

#### DAPSONA

La dapsona, una sulfona utilizada en el tratamiento de la lepra, tiene efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de la quimiotaxis, migración y función de los neutrófilos. En un estudio reciente, el tratamiento con dapsona fue eficaz para el control de las aftas orales, sola o asociada a colchicina, en pacientes con EB con manifestaciones orales; aunque la aparición de anemia hemolítica no fue infrecuente (37%), este efecto secundario fue transitorio, obligando a suspender el tratamiento en el 11% de los casos [52]. En un estudio anterior, Sharlkie et al en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo observaron también

una respuesta favorable con dapsona a dosis de 100mg en pacientes con EB con manifestaciones mucocutáneas [53].

#### METOTREXATE

A pesar de la eficacia conocida del metotrexate en el tratamiento de las uveítis [54], la bibliografía en distintas manifestaciones de la EB es escasa, fundamentalmente para el tratamiento de manifestaciones mucocutáneas y oftalmológicas. Creemos que puede ser interesante el conocimiento del posible efecto sinérgico de la asociación de metotrexate a anti-TNF alfa al igual que ocurre en la artritis reumatoide [55].

#### MICOFENOLATO

Micofenolato de mofetilo (MMF) es un inmunosupresor que se ha demostrado eficaz en el tratamiento de diferentes enfermedades autoinmunes [56]. La evidencia de la eficacia del tratamiento con MMF en los pacientes con EB es escasa. Un estudio abierto para el control de las manifestaciones mucocutáneas tuvo que ser suspendido a causa de su ineficacia [57]. Se ha publicado con posterioridad un caso aislado de respuesta en un paciente con afectación intestinal refractaria [58] y en pacientes con afectación pulmonar [59].

#### DACLIZUMAB

Daclizumab (DA) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a CD 25, aprobado para el tratamiento del rechazo del trasplante. Su eficacia en pacientes con uveítis no infecciosa refractarias ha sido comunicada

[60]. Buggage et al [61] realizaron un ensayo clínico, controlado con placebo en 17 pacientes con EB y al menos dos brotes previos de uveítis. Los pacientes asignados a DA recibieron una dosis de 1mg/kg vía intravenosa cada 2 semanas durante 6 semanas, y luego cada 4 semanas. La media de seguimiento fue de 15 meses. Seis pacientes en el grupo DA y 4 en placebo experimentaron recurrencias durante el tratamiento. La media de brotes fue mayor en el grupo placebo. Daclizumab no fue superior a placebo asociado al tratamiento convencional.

#### CONCLUSIONES

El tratamiento de la EB debe ser individualizado, teniendo en cuenta la gravedad del órgano afectado y el índice de recurrencias. La evidencia en la eficacia de los distintos tratamientos es escasa. Las recomendaciones del EULAR, especialmente en lo referente al manejo de la uveítis han quedado algo desfasadas, habiendo adquirido un papel fundamental en el tratamiento de las formas graves la terapia biológica, específicamente los anti-TNF alfa.



#### BIBLIOGRAFÍA

1. Onal S, Savar F, Akman M, Kazokoglu H. Vision and health related quality of life in patients with Behçet uveitis. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1265-1271
2. Ertam I, Kitapcioglu G, Aksu K, Keser G, Ozaksar A, Elbi H et al. Quality of life and its relation with disease severity in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2009;27(2Suppl 53): S18-22

3. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2806-12
4. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Cem Mat. The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine(Baltimore)*2003;82:60-76
5. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26:S138-40
6. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, Balci H Ozmedir O et al. Atherosclerosis in Behçet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38(1)1-12
7. Ugurlu S, Seyahi E, Yazici H. Prevalence of angina, myocardial infarction and intermittent claudication assessed by Rose Questionnaire among patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2008;47(4):472-5
8. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, USta A, Karıncaoglu Y, Buyukkara S et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007;157:901-6
9. Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K, Sut N, Ozyazgan Y, Seyahi E et al. Prognosis of Behçet's syndrome among men with mucocutaneous involvement at diseases onset: long term outcome of patients enrolled in controlled trial. *Rheumatol* 2010;49:173-7
10. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Apr;58(4):579-84
11. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-62
12. Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. Treatment of Behçet's disease with adalimumab. *Med Clin (Barc).* 2008 Oct 4;131(11):438-9
13. Pato E, Muñoz-Fernández S, Francisco F, Abad MA, Maese J, Ortiz A, Carmona L; Uveitis Working Group from Spanish Society of Rheumatology. Systematic review on the effectiveness of immunosuppressants and biological therapies in the treatment of autoimmune posterior uveitis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(4):314-23
14. Cocco G, Chu DC, Pandolfi S. Colchicine in clinical medicine. A guide for internist. *Eur J Intern Med* 2010;21(6):503-8 Dec;21(6):503-8
15. Davatchi F, Sadeghi B, Theranj A, Shahram F, Nadji A, Shams H et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol* 2009; 19(5):542-9
16. Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O et al. A double-blind trial of colchicina in Behçet's síndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2686-92
17. Köse O, Diğç A, Simsek I. Randomized trial of pimecrolimus cream plus colchicine tablets versus colchicine tablets in the treatment of genital ulcers in Behçet's disease. *Dermatology* 2009;218(2):140-5
18. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tüzün Y et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997;40(4):769-74
19. Yazici H, Pazali H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan A, Silman A et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:281-5
20. Saadoun D, Wechsler B, Terrada C, Hajage D, Le Thi Huong D, Resche M et al, Azathioprine in severe uveitis of Behçet's disease. *Arthritis Care Res* 2010;62:1733-8
21. Borhani A, Safari A. Proposing an algorithm for treatment of different manifestations of neuro-Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):683-6
22. Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, Firat E. Long term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Doc Ophthalmol* 2002;105(3): 301-12
23. Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kamaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus cyclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. *Br J Ophthalmol* 2010;94(3)284-8
24. Tabbara KF, Al-Hemidan Al. Infliximab effects compared to conventional therapy in the management of retinal vasculitis in Behçet disease. *Am J Ophthalmol* 2008;146(6):845-50
25. Lin P, Liang G. Behçet disease: recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol* 2006;12(6):282-6
26. Kim DW, Lee BI, Park SH. Accelerated healing of pyoderma gangrenosum in Behçet patient treated with cyclosporine and Split thickness skin graft. *Ann Plast Surg* 2008;61(5): 552-4
27. Cantini F, Salcarani C, Niccoli L, Padula A, Arena Al, Bellandi F et al. Treatment of thrombophlebitis of Behçet's disease with low dose cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(3):391-2
28. Saricaoglu H, Bulbul EB, Cikman ST, Dilek K, Tunali S. Effects of long term cyclosporine A therapy on renal functions in Behçet's disease. *Int J Tissue React* 2004;26(3-4):93-6
29. Akman-Demir G, Ayranci O, Kurtungu M, Vanli EN, Mutlu M, Tugal-Tutkun I. Cyclosporine for Behçet's uveitis: is it associated with an increased risk of neurological involvement?. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(4 Suppl 50):S84-90
30. Martin M, Gil H, Hafsaoui C, Meaux-Ruault N, Magy-Bertrand N. Role of cyclosporine in the occurrence of neuro-Behçet's disease. *Rev Med Interne* 2010;31 (11):e7-8
31. Bouomrani S, Hammami S, Brahan R, Mahjoub S. Cyclosporin-associated cerebral tumor-like location of Behçet's disease. *Rev Neurol* 2010;166(10):849-54
32. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ, BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases.

- Medicine(Baltimore)2008 Nov;87(6):345-64
33. Leccese P, D'Angelo S, Angela P, Coniglio G, Olivieri I. Switching to adalimumab is effective in a case of neuro-Behçet's disease refractory to infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4 Suppl 60):S102
  34. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Mennillo GA. Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(2 Suppl 53):S112
  35. Lee RW, Dick AD. Treat early and embrace the evidence in favour of anti-TNF-alpha therapy for Behçet's uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2010 Mar;94(3):269-70
  36. Adán A, Hernandez V, Ortiz S, Molina JJ, Pelegrin L, Espinosa G, Sanmartí R. Effects of infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis of Behçet's disease after withdrawal of infusions. *Int Ophthalmol*. 2010 Oct;30(5):577-81
  37. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci*. 2008 Sep 15;272(1-2):99-105
  38. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF-alpha antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease. *Rheumatology* 2009 Aug;48(8):1012-3
  39. Lee SW, Lee SY, Kim KN, Jung JK, Chung WT. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clin Rheumatol* 2010;29(1):91-3
  40. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Akman M, Bavbek T, Direskeneli H, Yavuz S. Long-term efficacy and safety of low-dose and dose-escalating interferon alfa-2a therapy in refractory Behçet uveitis. *Arch Ophthalmol* 2011;129(3):288-94
  41. Sobaci G, Erdem U, Durukan AH, Erdurman C, Bayer A, et al. Safety and effectiveness of interferon alpha-2a in treatment of patients with Behçet's uveitis refractory to conventional treatments. *Ophthalmology* 2010;117(7):1430-5
  42. Deuter CM, Zierhut M, Möhle A, Vonthien R, Stöbiger N, Kötter I. Long-term remission after cessation of interferon- $\gamma$  treatment in patients with severe uveitis due to Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2796-805
  43. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi B, Shahram F, Nadji A et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study. *Int J Rheum Dis* 2010;13(3):246-52
  44. Gül A. Behçet's disease as an autoinflammatory disorder. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4(1):81-3
  45. Düzgun N, Ayaslioglu E, Tutkak H, Aydintug OT. *Rheumatol Int* 2005;25(1):1-5
  46. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2010;29(2):209-10
  47. Botsios C, Sfriso P, Furlan A, Punzi L, Dinarello CA. Resistant Behçet's disease responsive to anakinra. *Ann Intern Med* 2008;149:284-6
  48. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphtous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(3):176-82
  49. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(6):443-50
  50. Yasui K, Uchida N, Akazawa Y, Nakumaru S, Minami I, Amano Y, Yamazaki T. Thalidomide for treatment of intestinal involvement of juvenile-onset Behçet disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(3): 396-400
  51. Green J, Upjohn E, McCormack C, Zeldis J, Prince HM. Successful treatment of Behçet's disease with lenalidomide. *Br J Dermatol* 2008;158(1):197-8
  52. Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS. Successful treatment of complex aphtosis with colchicine and dapsons. *Arch Dermatol* 2009;145(3):273-6
  53. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghib AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29(5):267-79
  54. Ali A, Rosenbaum JT. Use of methotrexate in patients with uveitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl 61):S145-50
  55. Callejas Rubio JL, Sánchez Cano D, Serrano JL, Ortego Centeno. Adalimumab therapy for refractory uveitis: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2008;24(6):613-4
  56. Iaccarino L, Rampudda M, Canova M, Della Libera S, Sarzi-Puttinic P, Doria A. Mycophenolate mofetil: what is its place in the treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 2007;6(3):190-5
  57. Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades-Behçet's disease. *Dermatology* 2001; 203:322-4
  58. Kappen JH, Mensink PB, Lesterhuis W, Lachman S, va Hagen PM, van Laar JA. Mycophenolate sodium: effective treatment for therapy-refractory intestinal Behçet's disease, evaluated with enteroscopy. *Am J Gastroenterol* 2008;103(12): 3213-4
  59. Santana AN, Antunes T, Barros JM, Kairalla RA, Carvalho CR, Barbas CS. Pulmonary involvement in Behçet's disease: a positive single-center experience with the use of immunosuppressive therapy. *J Bras Pneumol* 2008;34(6):362-2
  60. Yeh S, Wroblewski K, Buggage R, Li Z, Kurup SK. High-dose humanized anti-IL-2 receptor alpha antibody (daclizumab) for the treatment of active, non-infectious uveitis. *J Autoimmun*. 2008;31(2):91-7
  61. Buggage RR, Levy-Clarke G, Sen HN, Ursea R, Srivastava SK. A double-masked, randomized study to investigate the safety and efficacy of daclizumab to treat the ocular complications related to Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2007; 15(2):63-70.

# PRÓXIMOS EVENTOS



**V Curso de Residentes**  
**4-5 Noviembre 2011**  
**Málaga**



**Seminario de Nefrología y**  
**Autoinmunidad**  
**Enero 2012**  
**Málaga**



**VI Congreso AADEA**  
**26-28 Abril 2012**  
**Ceuta**

[www.aadea.es](http://www.aadea.es)