

Enfermedad de Behçet

Behçet's Disease

Angela M^a Londoño García^a, Diana L. Hernández Navarro^b

Servicios de Dermatología^a y Oftalmología^b
Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín. Colombia

Correspondencia:

Calle 25^a sur N 42B-61 Apto 408 Envigado. Colombia

Tel.: (+57) 4-3324817 Fax: (+57) 4-4415749

e-mail: angielo@geo.net.co

Resumen

La enfermedad de Behçet (EB) es un desorden complejo, caracterizado por aftas orales, erupción en piel, artritis, manifestaciones oculares como uveítis, vasculitis y en algunos casos afección de sistema nervioso y grandes vasos.

Son múltiples las teorías sobre su etiopatogenia, entre las que se resaltan la presencia del HLA-B51, agentes infecciosos, disregulación inmune, daño endotelial, entre otros. Se piensa que algunos agentes infecciosos pueden disparar una respuesta por parte de las células mononucleares y endoteliales, que en un individuo susceptible por la presencia del HLA-B51, llevaría como paso final a la generación de una respuesta inflamatoria y finalmente la vasculitis.

Los tratamientos son tan variados, como las manifestaciones clínicas, incluyen colchicina, talidomida, esteroides y agentes inmunosupresores, según la severidad del compromiso, y se requiere de un grupo interdisciplinario para llegar a un adecuado control de la enfermedad.

(Londoño García AM, Hernández Navarro DC. Enfermedad de Behçet. Med Cutan Iber Lat Am 2003; 31(3): 149-160).

Palabras clave: enfermedad de Behçet, afta, uveítis.

Abstract

The Behçet's disease is a complex disorder featuring oral aphthae, skin eruption, arthritis, ocular manifestations (uveitis), vasculitis and in some cases neurological and large vessel involvement.

There are many theories about its etiology, the HLA-B51, infectious agent, immune disregulation, endotelial damage have been reported. Some infectious agents may trigger mononuclear cells as well as endothelial cells through heat shock peptides in genetically susceptible HLA-B51-positive individuals. During the final step different mediators are released and may cause inflammation and finally the vasculitis.

There are treatment such as clinic manifestations, includes colchicine, thalidomide, steroids and immunosuppressive agents and it is based on the severity of systemic manifestations, and a multidisciplinary group is required in order to achieve a good control for the disease.

Key words: Behçet's disease, aphthae, uveitis.

La enfermedad de Behçet (EB) es un desorden multisistémico caracterizado por aftas orales y genitales, artritis, lesiones cutáneas y manifestaciones gastrointestinales, oculares y neurológicas[1-3].

Fue descrito por primera vez por Hulûsi Behçet, dermatólogo turco en 1937 como un síndrome de aftas recurrentes en boca y genitales acompañados de hipopion y uveítis[2].

Epidemiología

La prevalencia es alta en el Oriente Medio y Japón, donde se presenta aproximadamente 1 por cada mil personas. Es menos común en Europa y Estados Unidos con una presentación aproximada de 0.66 por 100.000 personas[4,5]. Se presenta entre la segunda y cuarta década de la vida,

raro en niños y ancianos y, es ligeramente más prevalente en hombres que en mujeres. Respecto a la raza es poco común en negros, y generalmente predominan las formas mucocutáneas[6].

Aunque no se ha aclarado un patrón de herencia determinado se han descrito casos familiares[7].

Patogenia

La enfermedad se ha clasificado dentro del grupo de las vasculitides, y en cuya patogénesis participan una serie de factores en los que se encuentran la disregulación inmune, mediadores inflamatorios, agentes infecciosos, el óxido nítrico, entre otros[8, 9].

Genética

Diferentes estudios han demostrado asociación significativa con el HLA-B51[7], principalmente el subcomponente B5101, cuyo locus se encuentra en el cromosoma 6 junto con el gen del factor de necrosis tumoral (TNF), y se ha descrito que la co-expresión del alelo del TNF β 2 con el HLAB51 se relaciona con una mayor severidad del compromiso ocular[4, 10]. El mecanismo exacto de por el cual el HLA-B51 participa en la patogénesis se desconoce, pero se cree que la contribución a toda la susceptibilidad no sobrepasa el 20%[11], y algunos estudios afirman que factores adquiridos son más importantes en la etiología de la enfermedad[12].

La presencia de HLA-DR1 y HLA-DQw1 puede conferir resistencia para el desarrollo de la enfermedad[13]. No hay relación de la enfermedad con el HLA B27, antígeno asociado con el síndrome de Reiter, espondilitis anquilosante y Enfermedad Inflamatoria intestinal.

Infecciones recurrentes

Diferentes infecciones se han implicado en la patogénesis de la enfermedad[9]. EL virus del herpes simple tipo 1 se ha aislado en los linfocitos de los pacientes sugiriendo su posible participación, existen reportes de mejoría de la enfermedad con aciclovir[2,14]. En un estudio con PCR para herpes simple en saliva de pacientes con EB no se encontró diferencia entre los pacientes con aftas orales y los que no las presentaban; otro estudio en 21 biopsias de pacientes con la enfermedad se encontró herpes virus 6 en seis de las muestras[2], aun así la relación de la presentación de la enfermedad o su exacerbación y la presencia de virus no es contundente.

Otro de los microorganismos involucrados es el *Streptococcus* spp[9]. Se ha demostrado mayor incidencia de tonsilitis y caries por este microorganismo en pacientes con EB, como también disminución de los síntomas después del tratamiento dental[15], el examen histopatológico de las aftas ha revelado infiltrado inflamatorio con depósito de componentes del streptococo[16]. El *Streptococcus sanguis* se han encontrado en altas concentraciones en la flora oral de los pacientes con EB, relacionándose con aftosis recurrente, posiblemente por un mecanismo que involucra la activación de neutrófilos[2].

Regulación inmune

Varios estudios han investigado el papel de mediadores inmunológicos como TNF, Interleuquina (IL)-1, receptor soluble de IL-2, y antígeno soluble de CD68.

Sakane et al[17] mostraron que los linfocitos T activados responden pobremente a IL-2 exógena, hallazgo previamente demostrado en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren. El receptor soluble de IL-2, que inhibe la IL-2, se encuentra elevado en pacientes con EB[2]. Únicamente pacientes con afección ocular tienen significativo incremento de los niveles de IL-2 y TNF, situación que se demostró por un estudio hecho en Japón con 22 pacientes[4].

El antígeno de CD8 marcador de linfocitos T supresores, esta aumentado en EB. Su incremento junto con el receptor soluble de tromboflebitis puede sugerir un mecanismo autoinmune de la vasculitis en este síndrome.

La expresión del HLA clase II sugiere que los CD4 pueden tener un papel en la enfermedad por la vía de la regulación celular y la relativa falta de CD8 + llevaría un estímulo de los linfocitos B con la consecuente producción de anticuerpo y formación y depósito de complejos inmunes[9].

Los pacientes con úlceras recurrentes tienen incremento del Interferon γ (INF- γ), e inclusive se ha usado como control de la enfermedad. El factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) se puede encontrar también aumentado aunque esta elevación se relaciona con la patogénesis pero no se toma como un factor predictivo[4].

La IL-1, mediadora de respuesta inmune ante infecciones y enfermedades inflamatorias, se ha encontrado aumentada en forma significativa en EB comparado con controles sanos, pudiendo ser un mediador clave en el proceso inflamatorio de la enfermedad[18]. Un estudio realizado en 132 pacientes, demostró que aquellas personas que tienen ciertos haplotipos del gen de la IL-1, como el IL-1A 889 y el IL-1B +5887T tienen dos veces más riesgo de desarrollar la enfermedad[19].

Los niveles de IL-4 en los diferentes estudios han sido normales mostrando una polarización hacia la actividad de CD4 Th1, el número de estos linfocitos se encuentra aumentado con respecto a los controles normales, pacientes en remisión o con otras enfermedades inflamatorias, aumento relacionado con la presencia de niveles de IL-12 en el suero de estos pacientes[20].

Los niveles totales de complemento se han encontrado incrementados en las paredes de los vasos de pacientes con EB, principalmente C3 y C9[2].

Por último, estudios realizados en saliva de pacientes con Behçet han demostrado disminución de los componentes secretores y de adhesión de la IgA (inmunoglobulina que confiere efecto protector en la mucosa oral).

En general no hay estudios concluyentes acerca de la función de la inmunidad celular en la enfermedad, algunos estudios hablan de una reducción del número total de linfocitos T y del ratio CD4/CD8, y otros estudios muestran un

número anormal de linfocitos B y disminución de la actividad de las células natural killer en la enfermedad[21-23]. En los neutrófilos, se ha descrito elevación de los niveles plasmáticos de mieloperoxidasa correlacionado con la actividad de la enfermedad[4] y, se ha demostrado incremento de los niveles de complejos inmunes circulantes que junto con aumento en la migración de neutrófilos se han involucrado en la patogénesis de los efectos sistémicos y mucocutáneos, situación que explicaría la mejoría que presentan los pacientes al recibir tratamiento con colchicina, medicamento que disminuye la migración de los neutrófilos, y con talidomida que disminuye la quimiotaxis[2].

Papel del óxido nítrico

En diferentes estudios se ha demostrado que los niveles de óxido nítrico esta aumentado, situación bastante tóxica para las células[24]. Koçak et al. mostraron que los pacientes que tienen actividad en su enfermedad tienen niveles mas altos, en forma significativa, comparado con pacientes en tratamiento y controles sanos[25]. Se especula que este aumento sea una consecuencia del daño de las células endoteliales, sumado a la mayor actividad de los polimorfos nucleares[24].

Células endoteliales y alteraciones de la coagulación.

Se han identificado anticuerpos contra las células endoteliales en pacientes con EB, además alteraciones en la síntesis de prostaciclina y aumento en el tromboxano B2 y prostaglandinas, lo que llevaría al aumento en el riesgo de trombosis de estos pacientes[9].

En algunos pacientes se ha podido observar también deficiencia de la proteína S y mutación del factor V de Leiden. Gul et al estudiaron 32 pacientes con enfermedad de EB que presentaban complicaciones trombóticas comparados con otros 32 pacientes de las mismas características excepto la trombosis, 96.8% de pacientes del primer grupo y 3% del segundo presentaron mutación del gen de la protrombina G, 38% del grupo trombótico y 9% del no trombótico tenían mutación del factor V Leiden[4]. Se ha sugerido también que el encontrar alteraciones en el factor V de Leiden puede ser un riesgo adicional para presentar afección ocular en EB[26].

En general se propone como patogénesis, que ciertos agentes infecciosos pueden disparar una respuesta por parte de las células mononucleares y endoteliales, que en un individuo susceptible por la presencia del HLA-B51, generan

la producción de mediadores por parte de los polimorfos nucleares y finalmente el proceso vasculítico[9].

Clínica

Debemos considerar diversos apartados:

Aftas. Corresponden a la primera manifestación de la enfermedad hasta en el 70% de casos[5,27]. La presencia de estas lesiones es necesaria para el diagnóstico de la enfermedad, las cuales se han descrito hasta en el 97% de la población afectada[28]. Los sitios más comunes donde se pueden encontrar en boca son la mucosa bucal, lengua, labios, faringe posterior y úvula (Figura 1). Característicamente son dolorosas, de 1 a 3 cm. de diámetro, profundas y con fibrina en la base, pueden ser únicas o múltiples, con características herpetiformes o que coalescen. Generalmente curan sin dejar cicatriz, excepto las denominadas úlceras de Sutton, las cuales son grandes, necróticas alrededor de las glándulas salivares[2,29]. Algunos alimentos como las nueces inglesas[27,28] y traumatismos en la mucosa oral pueden precipitar su aparición. Generalmente curan en un período de 3 a 30 días[27].

Las aftas genitales se localizan principalmente en escroto y vulva, son muy dolorosas y de forma ocasional pueden ser asintomáticas (Figura 2). Su presentación es más frecuente en mujeres, no recurren y tienen tendencia a dejar cicatriz. En el caso de los hombres, la primera manifestación puede ser la epididimitis, con síntomas de frecuencia urinaria[30].

En este tipo de manifestación, uno de los principales diagnósticos diferenciales es el complejo aftósico, definido por Jorizzo et al[31], como la presencia casi constante de múltiples úlceras orales y genitales en ausencia de manifestaciones sistémicas[32]. Comparado con la aftosis simple cuya prevalencia esta entre un 25 a 50% en las personas normales, este complejo es un raro problema, en el que siempre se debe descartar cualquier otro tipo de manifestación sistémica que permita clasificarlo dentro la EB. El gran interrogante que queda con este tipo de complejo es si es una forma frustra de EB[31].

Lesiones cutáneas. Entre los criterios de clasificación de la EB las manifestaciones cutáneas tienen una gran importancia y se identifican como características comunes. Las manifestaciones varían de acuerdo al área geográfica en un rango que va entre 41 al 97%.

Las lesiones papulo-pustulares son las más comunes, se pueden ubicar en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuente en miembros inferiores. En un estudio realizado



Figura 1. Aftas ubicadas en cara lateral de la lengua y piso de la boca.

por Diri et al.[33] se encontró que este tipo de manifestación es más frecuente en los pacientes con el síndrome y que presentaban artritis, sugiriendo una posible relación entre las dos presentaciones.

El eritema nodoso se encuentra entre un 48 a 88% de los pacientes, se caracteriza por nódulos eritematosos, con calor local y dolorosos, que se ubican típicamente en la región pretibial, en el estudio histopatológico se encuentra reacción vascular neutrofílica o vasculitis en dermis y tejido celular subcutáneo, paniculitis linfohistiocítica septal y lobular e infiltrado perivascular linfocítico.

También se ha incluido como criterio de clasificación, la presencia de lesiones acneiformes foliculares, pero al ser tan poco específicas, especialmente en adolescentes o aquellas personas que usan corticosteroides, se debe tener especial cuidado a la hora de usarlo como criterio, inclusive muchos autores defienden su no presencia como criterio de clasificación[2,13].

Vasculitis cutánea puede hallarse en un alto porcentaje de pacientes, según algunos reportes, manifestándose principalmente en lesiones de eritema nodoso y úlceras crónicas, en algunas ocasiones se puede observar púrpura palpable.

La patergia, definida como la aparición de lesión pustular en el sitio de trauma cutáneo 24-48 horas después de la ocurrencia de éste (Figura 3), es un test realizado con lanceta el cual solo es positivo en un 33% de los casos, posiblemente por falta de estandarización de la técnica[34,35].

Otras manifestaciones son los abscesos y lesiones similares a pioderma gangrenoso[2].

Afección ocular. Un 70 a 85% de los pacientes con enfermedad de Behçet presentan inflamación intraocular recurrente, bilateral y no granulomatosa. Se ha estimado que



Figura 2. Úlcera perianal.

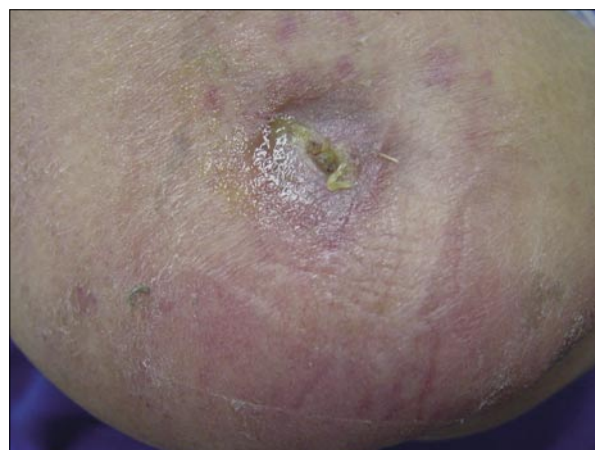


Figura 3. Fenómeno de patergia en el punto de toma de la biopsia cutánea.

la visión se pierde en un período de 3,36 años después del inicio de los síntomas oculares[28]. La enfermedad puede aparecer activa por un periodo de tiempo (2-4 semanas) y luego desaparecer permaneciendo en un estado de latencia.

Se ha demostrado que existen numerosos factores de riesgo que contribuyen a que se produzca el compromiso ocular en la enfermedad como son: mutaciones del factor protrombótico V de Leiden, historia familiar de la enfermedad, el sexo femenino, la latitud y el compromiso del SNC[36]. En cualquier paciente individual puede predominar la afectación del segmento anterior o posterior, las manifestaciones más comunes son la iridociclitis recurrente aguda que puede asociarse con un hipopión transitorio en una tercera parte de casos, manifestación sugestiva de recambios oclusivos vasculares o de daño tisular agudo con salida súbita y masiva de células a la cámara anterior o vitreo[27]. La iridociclitis responde bien a los corticosteroides tópicos pero puede convertirse en crónica más adelante y dar lugar a ptisis bulbi; La uveítis posterior es la forma clásica de presentación y causa más común de ceguera, se caracteriza por infiltrados retinianos blancos, necróticos y superficiales, periflebitis retiniana oclusiva que se puede complicar con neovascularización retiniana, vitreitis o edema difuso de la retina que puede comprometer la mácula y el disco óptico, exudación retiniana masiva que es rara pero si se presenta es muy grave. Las complicaciones oculares por fenómenos inflamatorios recurrentes dependen del sitio de presentación, el compromiso del segmento anterior produce isquemia sectorial del iris, sinequias posteriores, cataratas, glaucoma de ángulo cerrado y, neovascularización del iris[28].

El proceso de afección ocular puede ser unilateral o bilateral. Episodios recurrentes son usuales produciendo así mayor daño del tejido con progresión a un estado crónico. En general todos los tejidos vasculares del ojo pueden estar comprometidos incluyendo epiesclera, esclera, iris, coroides, retina, y nervio óptico[37].

Áreas de isquemia retinal focal y edema del disco óptico se presentan en las fases agudas de la enfermedad; el estadio final de la enfermedad se caracteriza por atrofia de la retina y del nervio óptico, atenuación y revestimiento vascular[27,37].

La uveítis en Behçet se relaciona con pobre pronóstico visual, la mayoría tienen afección bilateral, con tres patrones de pérdida: 1) pérdida lenta y progresiva; 2) pérdida progresiva con recuperación parcial; 3) pérdida rápida- irreversible, unilateral, con subsiguiente afección del ojo contralateral en corto tiempo[39].

En un estudio japonés realizado por Sakamoto et al. [28,38] con 52 pacientes se encontró que lesiones de piel, artritis y afección ocular posterior se han relacionado con mal pronóstico visual, en cambio el hecho de ser mujer, presentación de la enfermedad por intervalos y afección ocular anterior, tienen mejor pronóstico visual.

Otra de las manifestaciones oculares son las úlceras conjuntivales que aunque no se presentan con frecuencia,

son posibles manifestaciones de la enfermedad[39]. Se ha demostrado que la aparición de úlceras conjuntivales recurrentes asociadas a aftas orales o genitales puede sugerir el diagnóstico de Behçet[40].

Manifestaciones neurológicas. Las diferentes manifestaciones se pueden presentar desde 1 a 10 años después de la presentación inicial del Behçet. En el Japón la incidencia de esta manifestación se estima hasta en un 8%. Las áreas más afectadas son tálamo, ganglios basales y tallo cerebral que se comprometen hasta en el 85% de los casos[28]. Dentro de las principales formas de presentación neurológica se encuentran la cefalea que puede ocurrir en forma similar a las migrañas en un 50%[13], convulsiones, trombosis venosa cerebral, parálisis de nervios craneales, ataxia cerebelosa e hipertensión endocraneana benigna[41]. Dentro del espectro de afección parénquimal puede encontrarse pleocitosis y elevación de proteínas en líquido cefalorraquídeo (LCR) asociado a mal pronóstico[4]. La fracción β_1 A del C3 esta altamente incrementada durante el estado activo de la enfermedad sugiriendo que una vía alterna del complemento esta involucrada. Además, algunos autores han reportado la presencia de bandas oligoclonales Ig A e Ig M en LCR de pacientes con enfermedad de Behçet necrológicamente activa y la desaparición de éstas durante la remisión de la enfermedad. Wang et al[28], encontraron que anticuerpos anticardiolipina (isótopo Ig M) e IL-6 están elevados en estos pacientes.

Como causa de mortalidad se ha descrito la hemorragia intracraneal y aneurismas cerebrales. Es de interés que la mayoría de los pacientes con compromiso neurológico no tienen enfermedad ocular (90.4%) y una forma incompleta de la enfermedad en el 83.9%.

Disturbios en la audición y vestibulares pueden ser una manifestación común subestimada, hasta un 27% pueden tener pérdida de la audición comparado con controles sanos de la misma edad y sexo[42].

También se ha reportado en la literatura enfermedad psicosomática y depresión hasta en el 86% de los pacientes[2].

Compromiso articular. Ocurre en un 50-60% de los pacientes, comprometiendo grandes y pequeñas articulaciones de manera no erosiva. Típicamente es oligoarticular, siendo rodillas y tobillos las articulaciones más comprometidas. Se ha relacionado esta forma de presentación con la presencia del inhibidor de la activación del plasminogeno, que tendría un papel protector, pues al compararlo con los pacientes de artritis reumatoide que clínicamente presentan

formas erosivas, los primeros tienen niveles más altos del inhibidor[43].

Algunos pacientes presentan enfermedad erosiva y deformante. En cuanto a las formas seronegativas, un 10% de los pacientes pueden presentar espondilitis anquilosante y 34% sacroiliitis. Los pacientes con HLA B27 positivo y este tipo de manifestaciones deben ser incluidos en el síndrome de Reiter o enfermedad intestinal inflamatoria[2].

Afección gastrointestinal. Se encuentran ulceraciones en todo el tracto gastrointestinal incluyendo el esófago, siendo más frecuente en íleo terminal y ciego, las cuales pueden llegar a ser tan profundas que generen perforación. El 39% de los pacientes presentan dolor severo, diarrea y distensión abdominal que requieren del diagnóstico diferencial con apendicitis, úlcera péptica o peritonitis[2].

El síndrome de Budd-Chiari (trombosis de la vena hepática) es raro, pero su hallazgo es de mal pronóstico[44].

Afección cardiovascular. Dentro de las manifestaciones se incluyen infartos del miocardio, pericarditis, endocarditis y anomalías vasculares con insuficiencia aórtica y mitral[45,46]. La fibrosis endomiocárdica de los ventrículos puede ser secuela de la vasculitis y se puede complicar con trombosis intraventricular[47].

La afección vascular se observa en un 30%[48], y entre las formas de manifestación se encuentran la trombosis arterial y venosa y la formación de aneurismas, la trombosis venosa es más común en la vena cava superior e inferior[47], y la afección arterial más común es la formación de aneurismas principalmente en la aorta aunque cualquier otra arteria se puede afectar[49].

Los pseudoaneurismas de la aorta ascendente se han descrito como causa de hemoptisis masiva y de EB fatal en pacientes jóvenes[50].

Manifestaciones pulmonares. Es un compromiso poco frecuente, dentro de los hallazgos se han descrito ulceraciones traqueobronquiales, pleuresía, tromboembolismo pulmonar, neumonitis y fibrosis. El posible mecanismo patogénico puede ser la vasculitis por complejos inmunes que afectan vasos grandes y pequeños[2,51].

Afección renal. La literatura ha reportado casos de glomerulonefritis asociados a EB[52,53], la afección puede ser focal o difusa con función renal normal, dentro de estas manifestaciones se ha descrito un caso de nefropatía recurrente por IgA y EB[54]. Algunos pacientes pueden desarrollar amiloidosis que produce complicaciones renales[2,55].

Enfermedad de Behçet pediátrica

La mayoría de los casos se observan en la infancia tardía, con un promedio de 13 años[56]. En este tipo de población se puede observar mayor número de casos familiares, hasta en un 15% comparado con los adultos, al parecer por una mayor agregación genética familiar[57].

Las manifestaciones clínicas son muy similares a la de los adultos, pero la aftosis perianal parece ser una característica específica en la infancia, la uveítis es menos frecuente, y cuando se presenta tiene un curso más severo con lesiones bilaterales hasta en un 83%[56].

Dentro de las manifestaciones neurológicas se incluyen la meningoencefalitis e hipertensión endocraneana benigna, con un pronóstico más serio.

La afección vascular es menos frecuente comparada con la incidencia en adultos (15% vs. 40%) pero tienen características de mayor severidad: trombosis múltiple y de grandes vasos, que alcanza una mortalidad del 30%.

En los recién nacidos se pueden presentar ulceraciones orales y genitales con pústulas y necrosis de piel principalmente en la región periungüeal. En todos ellos las lesiones se autolimitan en los primeros 6 meses de vida. Solo se ha reportado un caso de retardo del crecimiento intrauterino en un hijo de madre con exacerbación de la EB durante el embarazo[58].

Diagnóstico y evaluación

Son varios los criterios que se han utilizado para la clasificación de la enfermedad: Mason y Barnes, The Behçet's Disease Research Committee of Japan, O'Duffy y Goldstein y the International Study Group[2], siendo esta última la que se utiliza actualmente. Los criterios de O'Duffy y Goldstein requieren la presencia de aftas recurrentes y genitales con dos hallazgos sistémicos adicionales para el diagnóstico completo y solo uno para el diagnóstico de la forma incompleta (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de O'Duffy y Goldstein para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet.

Criterios
Estomatitis aftosa
Ulceraciones aftosas genitales
Uveítis
Vasculitis pustular cutánea
Sinovitis
Meningoencefalitis

Siempre se debe descartar enfermedad inflamatoria intestinal, LES y síndrome de Reiter, pues presentan manifestaciones similares.

En 1990 se publicaron los criterios del International Study Group donde se incluye el test de patergia positivo[2,59] (Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de International Study Group para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet.

Criterio:	Características:
Ulceraciones orales recurrentes	Aftas mayores, menores, herpetiformes observadas por el médico, y que se presenten por lo menos 3 veces durante un periodo de 12 meses
Más 2 de los siguientes criterios:	
Ulceración genital recurrente	Ulceración aftosa o cicatrización observada por el médico o paciente
Lesiones oculares	Uveítis anterior, posterior, células en el vítreo observadas por lámpara de hendidura o vasculitis retinal observada por oftalmólogo
Lesiones cutáneas	Eritema nodoso observado por el médico o paciente, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulares o nódulos acneiformes en cuyo origen se descarta la ingesta de corticosteroides
Test de patergia positivo	Leído por el médico a las 24-48 horas

Siempre se deben descartar otras causas para los hallazgos anteriores

La evaluación inicial de un paciente que presenta complejo aftósico requiere cultivos para herpes simple o PCR, niveles de hierro, vitamina B12 y folatos, para descartar su deficiencia como causa de las aftas; hemoleucograma completo y función renal para constatar compromiso sistémico en la enfermedad.

Es necesario la evaluación de los síntomas articulares, oculares y neurológicos por los respectivos especialistas. Pacientes con historia familiar de enfermedades autoinmunes requieren HLA B27 para confirmar si se trata de un Síndrome de Reiter o de una Enfermedad inflamatoria intestinal.

Ante aftas que persistan durante más de 3 semanas se requiere biopsia para hacer diagnóstico diferencial con liquen plano, eritema multiforme, pénfigo vulgar y penfigoide[59].

Histopatología

La enfermedad se caracteriza por vasculitis y trombosis. La vasculitis puede ser leucocitoclástica con cariorrexis, extravasación de eritrocitos y necrosis fibrinoide de vénulas postcapilares[2] (Figura 4). En el estudio realizado por Apsoy et al. [60], en un intento por encontrar hallazgos más específicos en la histopatología de las lesiones cutáneas no foliculares de EB, demostró que en 12 de los 17 pacientes estudiados con EB cambios compatibles con vasculitis (11 leucocitoclástica) y en los 12 pacientes se obtuvo depósitos de IgA, IgM, IgG, C3 y fibrina, indicando que las lesiones

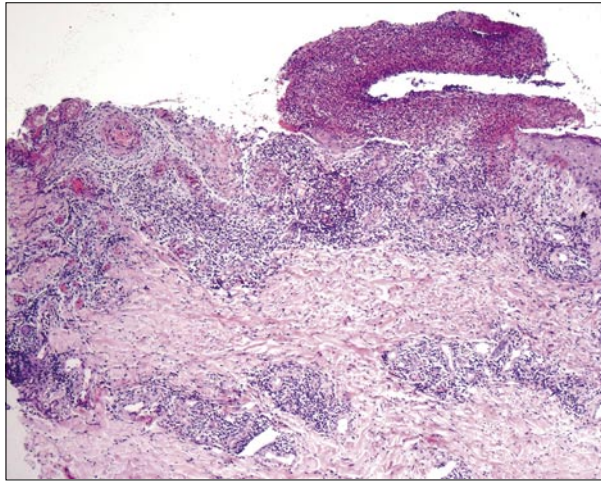


Figura 4. Presencia de vasculitis con leucocitoclasia y acumulo de fibrina en la base de la úlcera.

del tronco o extremidades son más específicas, y que la vasculitis mediada por complejos inmunes es el principal hallazgo en estas lesiones[60]. Asociados a estos cambios se ha demostrado una mayor expresión de bcl-2 en estos pacientes comparados con aquellos que tienen vasculitis leucocitoclástica sin EB, se especula que la expresión de este antígeno puede tener un papel en el desarrollo de las lesiones cutáneas en la enfermedad[61].

Pronóstico

Es una enfermedad crónica, recurrente y cíclica. La mortalidad es relativamente baja y cuando se presenta se asocia a manifestaciones como hemorragia del sistema nervioso central (SNC), pulmonar o perforación intestinal. Tiene una alta morbilidad asociada principalmente a manifestaciones oculares que pueden llevar a la ceguera.

Tratamiento

Los esquemas de tratamiento los podemos dividir de acuerdo a la intensidad en la afección de la siguiente forma:

Complejo aftósico y manifestaciones mucocutáneas

Los corticosteroides tópicos o intralesionales se utilizan en forma paliativa en las aftas, la tetraciclina oral se usa como antiinflamatorio y antibacteriano[2].

También se ha reportado el uso de colchicina (0.6 mg 3 veces al día), para la reducción del tamaño, la frecuencia y duración de las úlceras orales hasta en un 50%[62-66]. En el estudio realizado por Fontes et al.[66], con 64 pacientes en el periodo comprendido entre 1986 – 2000, demostraron

una mejoría a los tres meses de las aftas orales en 54 de ellos, con una dosis que oscilaba entre 1 a 1,5mg/día; y en el estudio realizado por Yurdakul et al. en 116 pacientes, se demostró una respuesta completa para reducir la ocurrencia de úlceras orales, eritema nodoso y artritis, especialmente en el sexo femenino[67].

La dapsona es otra terapia efectiva principalmente por su efecto antineutrofílico, aunque se desconocen exactamente sus mecanismos de acción[68]. La dosis recomendada es de 100 mg/día, durante un mínimo de tres meses, periodo en el que los estudios han mostrado disminución significativa de las lesiones orales y genitales[69].

Manifestaciones mucocutáneas severas

Varios estudios han demostrado que la talidomida es un medicamento seguro, con la respectiva monitorización, para su uso en la enfermedad. Su mecanismo de acción es a través de la modulación de los complejos inmunes y la citotoxicidad mediada por los neutrófilos. Entre los principales efectos secundarios se encuentra la neurotoxicidad que lleva a neuropatía periférica; es teratogénica, puede causar infertilidad, exacerbación de las lesiones de eritema nodoso y sedación[8,63,70-72].

Un estudio de casos y controles con 100 mg/día de talidomida mostró resultados exitosos para el manejo de la estomatitis severa[73], otro estudio, doble enmascarado placebo controlado, mostró que su uso a una dosis de 200 mg/día en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) positivo y con complejo aftósico disminuía significativamente la ulceración y el dolor después de 4 semanas, comparado con el placebo[74], y hay reportes exitosos de uso de talidomida en EB infantil con lesiones mucocutáneas y manifestaciones gastrointestinales[75].

Bajas dosis de metotrexate (7.5 a 20 mg/sem) también son efectivas en casos severos[76]. En casos muy refractarios se ha utilizado con éxito los interferones[77-79], el caso del interferon alfa- 2a se ha utilizado a dosis de 3 a 12 millones de UI subcutáneas 3 veces por semana, en casos de afección ocular, mucocutáneas y articulares, pero no existen datos sobre su efecto en lesiones de tracto gastrointestinal, neurológicas o vasculares[80]. Los efectos secundarios incluyen síndrome gripal, psicosis, psoriasis e hipertiroidismo y se deben excluir los pacientes con síntomas oculares o cerebrales[2].

Enfermedad ocular y sistémica severa

Para casos recalcitrantes se requiere tratamiento inmunosupresor.

Los corticosteroides orales pueden ser útiles en casos severos pero no previenen complicaciones oculares, neurológicas o sistémicas[2]. Se usan a dosis de 1 mg/Kg/d de prednisona. La azatioprina a dosis de 1-2 mg/kg/d se utiliza para el manejo de manifestaciones oculares y sistémicas y puede prevenir las complicaciones si se usa en forma temprana sola[80] o combinada con interferon alfa 2b[82]. El Clorambucil oral también se ha usado con éxito[2].

Muchos estudios han mostrado beneficio significativo con ciclosporina. Nussenblatt et al.[83] reportaron el uso de ciclosporina a 10 mg/d con mejoría de las aftas, artralgiyas y síntomas oculares. Un estudio turco demostró la eficacia de éste en las lesiones mucocutáneas[84]. Pacientes con enfermedad ocular severa se benefician del uso de esteroides y Ciclosporina a bajas dosis para disminuir los efectos nefrotóxicos de esta última[85].

En un pequeño estudio de 8 pacientes con uveítis y EB, 5 fueron tratados exitosamente con Tacrolimus[86].

La pentoxifilina es otro medicamento usado en casos severos, especialmente en afección intestinal[87] y vasculitis cutánea[88].

Pacientes con vasculitis y aneurismas se benefician de la terapia con ciclofosfamida tanto oral como por pulsos, sola o en combinación con esteroides[2].

Papel de los inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (FNT)

Aunque la etiología de la EB es desconocida, se piensa que FNT tiene un papel importante en la patogénesis, por eso se ha preconizado el uso de inhibidores del FNT[89, 90].

Hasta junio del 2002 se han reportado mas de 80 pacientes que han recibido este tipo de inhibidores. Los estudios preliminares muestran que el infliximab tiene efectos de remisión a corto plazo de todas las manifestaciones de la enfermedad, incluyendo la panuveítis[91] y las formas intestinales refractarias[92]. Respecto al etanercept, estudios doble ciego han demostrado su efectividad en manifestaciones mucocutáneas, sin reporte aun de efectos secundarios[93-95].

Los últimos reportes muestran el uso de estos inhibidores en casos de vasculitis cerebral recalcitrante[96].

Agradecimientos. A la Dra. Beatriz Orozco M. por la cesión de las imágenes clínicas y al Dr. Rodrigo Restrepo M. por la imagen histológica.

Bibliografía

- Schreiner DT, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987; 5:760-78.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:1-18.
- O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976; 61:17-8.
- Yazici H, Yurdakul S, Hamuyudan V. Behçet's disease. *Curren Opinion in Rheumatology* 2001, 13:18-22.
- Bang D. clinical spectrum of Behçet's disease. *J Dermatol.* 2001; 28:610-3.
- Jacyk WK. Behçet's disease in South African blacks: report of five cases. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:869-73.
- Dundar SV, Gencalp U, Simsek H. Familial cases of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113:319-21.
- Goker B, Goker H. current therapy for Behçet disease. *Am J Ther.* 2002; 9:465-70.
- Monder MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15: 126-36.
- Meador R, Ehrlich G, Von Feldt JM. Behçet's disease: immunopathologic and therapeutic aspects. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:47-54
- Gul A. Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol.* 2001; 19: 6-12.
- Poon W, Verity Dh, Larkin GL, Graham EM, Stanford MR. Behçet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87:876-8.
- Jorizzo JL. Behçet's disease: an update based on the 1985 international conference in London. *Arch Dermatol* 1986; 122:556-8.
- Prieto J, Suarez J, Civeria P. Acyclovir and Behçet's disease [letter]. *Ann Intern Med* 1984; 101:565-6.
- Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988; 15: 1029-30.
- Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113:303-12.
- Sakane T, Suzuki N, Ueda Y, Takada S, Murakawa Y, Hoshino T, Niwa Y, Tsunematsu. T. Analysis of interleukin-2 activity in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29:371-8.
- Dinarelo CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311:1413-8.
- Karasneth J, Hajeer AH, Barrett J, Ollier WE, Thornhill M, Gul A. Association of specific interleukin 1 gene cluster polymorphisms with increased susceptibility for Behçet's disease. *Rheumatology.* 2003; 42:860-4.
- Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of the interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999, 42:1967-74.
- Valesini G, Pivetti-Pezzi P, Mastrandrea F, Moncada A, Cuomo M, Natali PG. Evaluation of T cell subsets in Behçet's syndrome using anti-T cell monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985; 60:55-60.
- Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Adachi K, Miura Y, Nakane A, Minagawa T. Natural killer cell numbers and function in peripheral lymphocytes in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113:313-8.
- Suzuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 212-9.
- Sancak B, Onder M, Oztas MO, Bukan N, Gurer MA. Nitric oxide levels in Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17:7-9.
- Koçak M, Erbast A, Ozturk G, Eksioglu M. Behçet's disease and nitric oxide production. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 244-48.
- Batioglu F, Atmaca LS, Karabulut HG, Beyza Sayin D. Factor V Leiden and prothrombin gene G 20210A mutations in ocular Behçet's disease. *Acta Ophthalmol Scand.* 2003; 81: 283-5.
- Spencer William. Inflammatory diseases and conditions of the eye: Behçet's disease. En: *Ophthalmic Pathology an atlas and textbook.* 4th edition. CD-ROM Edition. 1994. Cap 10.
- Nussenblat R, Whitcup S, Palestine A. Behçet disease. En: *Uveitis Fundamentals and clinical practice.* 2 ed. Ed Mosby.1996. Capitulo 25. pags 334-353.
- Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behçet's disease. *J Dermatol* 1994; 21:474-80.
- Cappele O, Nicolas J, Bottet P, Bensadoun H. Urological manifestations of Behçet's disease. *Prog urol.* 2003; 13: 329-31.
- Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. Complex aphthosis: A forme fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:80-4.
- McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin.* 2003; 21: 41-8, vi.
- Diri E, Mat C, Hamuryudan V, et al. Papulopustular lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:1074-76.
- Balanova M, Calamia K, Pernicario C, O'Duffy J.D. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients of the United States, *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 540-5.
- Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. prevalence or pathergy test positivity in Behçet's disease in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 228-9.
- Poole, T, Graham, E. Ocular manifestations of rheumatologic disorders (Ocular manifestations of systemic disease]. *Current Opinion Ophthalmol* 1999; 10: 458-463.
- Godfrey William. Behçet disease. En: *Duane's Ophthalmology Foundations of clinical ophthalmology.* CD-Rom edition 1996. Clinical vol4 cap 40.
- Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, Sanui H, et al. Prognostic factors of vision in patients with Behçet's disease. *Ophthalmology* 1995; 102:317-21.
- Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's Syndrome. *BJO* 2002; 86: 140-3.
- Zamir E, Bodaghi B, Tugal-Tukun I, See RF, Charlotte F, Wang RE, Wechsler B, LeHuang P, Anteby I, Rao NA. Conjunctival ulcers in Behçet's disease. *Ophthalmology.* 2003;110: 1137-41.
- Tohme A, Haddad F, Ghayad E. Neurologic manifestations in Behçet's disease. 16 cases in a cohort of 110 patients. *Ann Med Interne* 1997; 148:118-24.
- Brama I, Fainaru M. Inner ear involvement in Behçet's disease. *Arch Otolaryngol* 1980; 106:215-7.
- Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S, C Haznedaroglu I, Celik I, Kirazli S, Calguneri M. Plasminogen activator inhibitor-1 as a link between pathological fibrinolysis and arthritis of Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2003. May 15.
- Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:858-62.
- Bowles CA, Nelson AM, Hammill SC, O'Duffy JD. Cardiac involvement in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1985;28:345-8.
- Hattori S, Kawana S. Behçet's syndrome associated with acute myocardial infaction. *J Nippon Med Sch.* 2003; 70: 49-52.
- Huong DL, Wechsler B, Papo T, de Zuttere D, et al. Endomyocardial fibrosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:205-8.

48. Tursten U, Ulabas B, Irfan Kaya T, Pekdemirt H, Ikizoglu G. Cardiac Complications in Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27: 651-3.
49. Hamza M. Large artery involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1987;14:554-9.
50. Roguin A, Edoute Y, Milo S, Shtiwil S, Markiewicz W, Reisner SA. A fatal case of Behçet's disease associated with multiple cardiovascular lesions. *Int J Cardiol* 1997; 59: 267-73.
51. Erkan F, Kiyan E, Tunaci A. Pulmonary complications of Behçet's disease. *Clin Chest Med*. 2002; 23:493-503.
52. Olsson PJ, Gaffney E, Alexander RW, et al. Proliferative glomerulonephritis with crescent formation in Behçet's syndrome. *Arch Intern Med* 1980; 140:713-4.
53. Cengiz N, Karaoglanoglu M, Cengiz K, Akpulat T. Behçet's disease and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol*. 2003; 59: 234-5.
54. Hemmen T, Perez-Canto A, Distler A, Offermann G, Braun J. IgA nephropathy in a patient with Behçet's syndrome: case report and review of literature. *Br J Rheumatol* 1997; 36:696-9.
55. Zahiri K, Hachim K, zamd A, Fatihi E, Benghanem MG, Ramdani B, Sqalli S, Zaid D. renal involvement in Behçet's disease. About six cases. *Rev Med Interne*. 2003; 24:4-10.
56. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, Bernard JL. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-5.
57. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Ozen S, Ozdogan H, Rozenbaum M, Touitou. Familial aggregation in Behçet's syndrome: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135:89-93.
58. Guezelian G, Norton ME. Behçet's syndrome associated with intrauterine growth restriction: a case report and review of the literature. *J Perinatol* 1997; 17:318-20.
59. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Manglesdorf HC, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:968-76.
60. Alpsoy E, Uzun S, Alpaslan M, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17:521-524.
61. Senturk N, Yildiz, L, Sullu Y, Kandemir B, Turanlı AY. Expresión of bcl-2 protein in active skin lesions of Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2001; 40: 747-50.
62. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmalstieg FC, Daniels JC, Apisarnthanarax P, Henry JC, Gonzalez EB, Ichikawa Y, Cavallo T. Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:205-14.
63. Vidaller Palacin A, Rober Olalla J, Sanuy Jimenez B, Rufi Rigau G, Folch Civit J, Charte Gonzalez A. Behçet's disease therapy review. *An Med Interna*. 2002; 19:594-8.
64. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T. Colchicine in the treatment of cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1981; 104:67-9.
65. Wechsler B. colchicines and Behçet's disease: an efficacious treatment finally recognized. *Rev Med Interne*. 2002; 23: 355-6.
66. Fontes V, Machet L, Huttenberger B, Lorette G, Vaillant L. recurrent aphthous stomatitis: treatment with colchicine. An open trial of 54 cases. *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 129: 1365-9.
67. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001; 44:2686-92.
68. Sharquie K. Suppression of Behçet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984; 110:493-4.
69. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Dermatol*. 2002; 29:267-79.
70. Gardner-Medwin JM, Smith NJ, Powell RJ. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behçet's disease: use of neurophysiologic studies to detect thalidomide neuropathy. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:828-32.
71. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, Ozyazgan Y, Siva A, Yurdakul S, Zwingenberger K, Yazici H. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of Behçet's syndrome: a randomized double-blinded, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-50.
72. Shek LP, Lim DL. Thalidomide in Behçet's disease. *Biomed Pharmacother*. 2002; 56: 31-5.
73. Revuz J, Guillaume J-C, Janier M. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126:923-7.
74. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, Fox L, Chernoff M, Wu AW, MacPhail LA, Vasquez GJ, Wohl DA. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with HIV. National Institute of Allergy and Infectious diseases AIDS clinical trials group. *N Engl J Med* 1997; 336:1487-93.
75. Brik R, Shamali H, bergman R. Successful thalidomide treatment of severe infantile Behçet disease. *Pediatr Dermatol*. 2001; 18: 143-5.
76. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, Zanolli MD, Sherertz EF. Low-dose weekly methotrexate for unusual vascular reactions: cutaneous polyarteritis nodosa and Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:973-8.
77. Alpsoy E, Yilmaz E, Basaran E. Interferon therapy for Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:617-9.
78. Hamuryudan V, Moral F, Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Direskeneli H, Akoglu T, Yazici H. . Systemic interferon alpha 2b treatment in Behçet's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21:1098-100.
79. Calguneri M, Ozturk MA, Ertenli I, Kiraz S, Apras S, Ozbalkan Z. effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62: 492-3.
80. Wechsler B, Du-Boutin LT. Interferons and Behçet is disease. *Rev Med Interne*. 2002; 23: 495s-499s.
81. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, Mat C, Yurdakul S, Tuzun Y, Senocak M, Yazici H. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:769-74.
82. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behçet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J*. 2002; 4: s928-30.
83. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan C. Effectiveness of cyclosporine therapy for Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 671-9.
84. Avci O, Gurler N, Gune AT. Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:796-7.
85. Whitcup SM, Salvo EC Jr, Nussenblatt RB. Combined cyclosporine and corticosteroid therapy for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:39-45.
86. Ishioka M, Ohno S, Nakamura S. FK506 treatment of noninfectious uveitis. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:723-9.
87. Hisamatsu T, Kishikawa H, Fukuya H, Matsuoka K, Mizuno Y, Nishida J. Combination therapy including pentoxifylline for enterobehçet's disease. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2001; 42:169-76 (abstract).
88. Oliveira-Soares R, Freitas JP, Sousa Ramalho P, Guerra Rodrigo F. Treatment with pentoxifylline in Behçet's disease. *J eur Acad dermatol Venereol*. 2002; 16: 181-2.
89. Aeberli D, Oertle S, Mauron H, Reichenbach S, Jordi B, Villiger PM. Inhibition of the TNF-pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-

- resistan chronic inflammatory disorder. Swiss Med Wkly. 2002; 132:414-22 (abstract).
90. Goossens PH, Verburg RJ, Breedveldt FC. Remission of Behçet's syndrome with necrosis factor alpha blocking therapy. Ann Rheum Dis. 2001; 60:637
91. Sfikaki PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of Infliximab on Sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. Lancet. 2001; 358: 295-6.
92. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, Watson RG, Bell AL. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. Gut. 2001; 49: 725-8.
93. Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. Ann Rheum Dis. 2002; 61: ii51-3.
94. Andreu M, Ramanoelina J, Fajnkuchen F, Mouthon L, Cohen P, Laroche L, Guillevin L. Treatment of severe Behçet's disease with anti-TNF alpha: infliximab. A case report. Ann Med Interne. 2002; 153:414-5.
95. Sheinberg MA. Treatment of recurrent oral aphthous ulcers with etanercept. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20:733-4.
96. Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccia F, Ferrante A, Triolo G. Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis inpatient with Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2003; 62:280-1.

Anexo 1. Cuestionario de autoevaluación

- ¿Qué regiones en el mundo tienen la mayor prevalencia de enfermedad de Behçet (EB)?
 - Suramérica
 - Centroamérica
 - Norteamérica
 - Europa
 - Oriente Medio y Japón
- ¿En qué década se presenta más la enfermedad?
 - Entre la segunda y la tercera
 - Entre la segunda y la cuarta
 - Después de la quinta década
 - Antes de la primera
 - Entre la tercera y la cuarta
- ¿Con cual HLA se relaciona más la etiopatogenia de la enfermedad?
 - HLA-DR4
 - HLA-B27
 - HLA-B51
 - HLA-DR1
 - HLA-DQw1
- ¿Cuál o cuáles son las principales infecciones involucradas en la etiología de la EB?
 - Infección por herpes
 - Infección por streptococo
 - Infección por citomegalovirus
 - a y b son correctas
 - b y c son correctas
- ¿Qué citoquinas se encuentran elevadas en los pacientes con EB?
 - IL-3 e IL-2
 - IL-12 e IL-1
 - FNT alfa e INF alfa
 - INF gamma y FNT alfa
 - Ninguna de las anteriores
- Con respecto al óxido nítrico es cierto que:
 - No tiene capacidad de toxicidad celular
 - Sus niveles en la EB son normales
 - Los niveles están aumentados y se relacionan con la actividad de la enfermedad
 - Los niveles están aumentados y no se relacionan con la actividad de la enfermedad
 - Ninguna de las anteriores en cierta
- Entre las manifestaciones clínicas, ¿cuál es más frecuente?
 - Artritis
 - Uveítis
 - Síntomas neurológicos
 - Aftas orales
 - Eritema nodoso
- ¿Qué es la patergia?
 - Aparición de eritema nodoso
 - Aparición de lesión pustular en el sitio de trauma
 - Aparición de lesiones postulares asociado con artritis
 - Relación de aftas y vasculitis
 - Ninguna de las anteriores
- ¿Qué tipo de compromiso ocular es más común en EB?
 - Iridociclitis
 - Uveítis posterior
 - Uveítis anterior
 - Vitreítis
 - Conjuntivitis
- ¿Cuál es el hallazgo más frecuente en el LCR de una persona con neuroBehçet?
 - Pleocitosis con elevación de la glucosa
 - Pleocitosis con elevación de las proteínas
 - Disminución de la glucosa con elevación de las proteínas
 - Pleocitosis con disminución de las proteínas
 - Ninguna de las anteriores
- ¿Cuál es la frecuencia de afectación del sistema articular en la EB?
 - 10-20%
 - 30-40%
 - 20-50%
 - 50-60%
 - 60-70%
- ¿Cuál es el tipo de compromiso más común en el sistema articular en la EB?
 - Oligoarticular no erosivo
 - Oligoarticular erosivo
 - Poliarticular erosivo
 - Poliarticular no erosivo
 - Ninguna de las anteriores

13. ¿Con qué frecuencia se afecta el sistema vascular en EB?
- 10%
 - 20%
 - 30%
 - 40%
 - 50%
14. En la EB pediátrica, ¿cuál es la manifestación clínica más común?
- Aftas orales
 - Uveítis
 - Aftas perianales
 - Meningoencefalitis
 - Papulo-pústulas
15. ¿Qué criterios se utilizan para el diagnóstico de EB en la actualidad?
- Mason y Barnes
 - The Behçet's Disease Research Committee of Japan
 - O'Duffy y Goldstein
 - The International Study Group
 - Ninguno de los anteriores
16. Uno de los siguientes no es criterio para el diagnóstico de EB de acuerdo al International Study Group
- Ulceraciones orales recurrentes
 - Sinovitis
 - Lesiones oculares
 - Test de patergia positivo
 - Ulceración genital recurrente
17. Para el manejo inicial de las aftas en EB, ¿cuál es el tratamiento más recomendado?
- Infliximab
 - Interferon alfa
 - Plasmaferesis
 - Clorambucil
 - Colchicina
18. ¿En qué situaciones ha mostrado mayor efectividad el infliximab?
- Aftas orales
 - Pan-uveítis
 - Afección neurológica
 - Afección de tracto gastrointestinal
 - Todas las anteriores
19. ¿Qué efecto se busca con el uso de la dapsona?
- Inhibición directa del FNT
 - Bloqueo del receptor de IL-2
 - Efecto antineutrófilico
 - Bloqueo del receptor de IL-1
 - Ninguna de las anteriores
20. ¿Cuál es la dosis recomendada de talidomida en los casos de estomatitis severa?
- 25 mg/día
 - 50 mg/día
 - 100 mg/día
 - 150 mg/día
 - 200 mg/día

Respuestas del cuestionario

1e 2b 3c 4d 5d 6c 7d 8b 9b 10b 11d 12a 13c 14c 15d 16b 17e 18e 19c 20c