

# Enfermedad de Behçet en la Comunidad Valenciana. Estudio del estado pretrombótico y revisión de la enfermedad

*Behçet's disease in Valencia Community. prothrombotic status and disease review*

A. Toro<sup>1</sup>, JM<sup>a</sup> Ricart<sup>2</sup>, C. Pujol<sup>2</sup>, A. Vayá<sup>3</sup>, JJ Vilata<sup>4</sup>, J. Todolí<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Médico residente. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>2</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

<sup>3</sup>Departamento de Biopatología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. <sup>4</sup>Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario. Valencia.

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

## Correspondencia:

José María Ricart Vayá  
Hospital La Fe de Valencia  
Avda. Baleares, 4 - esc. B - pta. 24  
46023 Valencia  
e-mail: jricartv@yahoo.es

## Resumen

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad de base inflamatoria y etiología desconocida. Afecta por igual a ambos sexos. En España, su prevalencia es baja, respecto a otras áreas. La clínica se caracteriza por la aparición de úlceras orales recurrentes, aftas genitales y afectación ocular y cutánea. Las manifestaciones gastrointestinales, neurológicas y vasculares asocian una elevada morbilidad.

Con este trabajo, proponemos; por un lado, un acercamiento a las manifestaciones clínicas en estudios realizados en la Comunidad Valenciana; así como, una revisión sistemática de la enfermedad; ahondando particularmente, en el aspecto vascular y el estado protrombótico de la misma.

(A. Toro, JM<sup>a</sup> Ricart, C. Pujol, A. Vayá, JJ Vilata, J. Todolí. Enfermedad de Behçet en la Comunidad Valenciana. Estudio del estado protrombótico y revisión de la enfermedad. Med Cutan Iber Lat Am 2008;36(2):55-65)

**Palabras clave:** enfermedad de Behçet, pyoderma gangrenosum, eritema nodoso, aftas.

## Summary

Behçet's disease (BD) is a rare inflammatory disease with unknown aetiology. It affects equally both sexes. The disease has oral and genital ulcers, ocular and cutaneous manifestations. Gastrointestinal, neurological and vascular manifestations are associated with a high morbidity.

In this paper we present a disease review with special interest in vascular manifestations in view of our results in several studies realized in 74 patients from the Valencia Community.

**Key words:** Behçet disease, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, aftae.

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad multisistémica, inflamatoria y de evolución crónica. Hoy en día, se admite que se trata de una vasculitis multisistémica, de etiología autoinmune. Su etiopatogenia es desconocida; se ha sugerido que los factores medioambientales y las infecciones pudieran tener un papel en el desarrollo de la enfermedad[1].

Clínicamente, se caracteriza por presentar úlceras orales recurrentes, úlceras genitales, afectación ocular y

lesiones cutáneas. Por otra parte, puede aparecer afectación de tipo articular, neurológico y vascular. El 10-30% de los pacientes desarrollarán episodios de trombosis venosa o arterial de etiología incierta; siendo la tromboflebitis superficial y la afectación del sistema venoso profundo de extremidades las causas más comunes de afectación vascular. La vasculitis explica; en parte, el estado protrombótico, pero se desconoce el motivo por el que algunos pacientes presentan fenómenos trombóticos y otros no[2].

# Epidemiología

Se inicia en adultos jóvenes entre la tercera y la cuarta décadas de la vida. Menos del 10% de los casos aparecen en edad juvenil. Su frecuencia es similar en hombres y mujeres, aunque parece existir un componente de mayor agresividad en varones. En áreas de elevada prevalencia, la enfermedad se asocia, de manera más intensa, a la presencia del antígeno HLA-B51 de histocompatibilidad[3].

La EB aparece a lo largo de la Antigua Ruta de la Seda; desde el este asiático hasta la cuenca mediterránea. Su prevalencia alcanza sus cifras más elevadas en Turquía, 80 y 370 casos por 100.000 habitantes[4]. En Japón, Corea, China, Arabia Saudí e Irán, la prevalencia ronda los 13,5-20 casos por 100.000 habitantes; mientras, que en los países occidentales la prevalencia es significativamente menor; alcanzando el 0,64 por 100.000 habitantes en el Reino Unido y 0,12 por 100.000 habitantes en Estados Unidos.

En España, la prevalencia es baja; existen poco datos epidemiológicos acerca de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Se han realizado diversos estudios en distintas regiones de la geografía española; entre los que se encuentra los realizados por Ricart et al.[5], Peñafiel et al.[6], Grana et al.[7], Baixauli et al.[8], González-Gay et al.[9].

Las formas familiares son raras, entre el 2-5% de los casos; salvo en los países del Medio Oriente, en los que aparece en el 10-15% de los casos[4].

# Diagnóstico

No existen pruebas específicas ni datos de laboratorios patognomónicos para el diagnóstico de EB, por tanto, el diagnóstico está basado en la clínica[10].

Actualmente, se encuentra basado en los criterios de del International Study Group (ISG): la presencia de úlceras orales recurrentes mas dos o más de las siguientes manifestaciones: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares (uveítis anterior o posterior, vasculitis retiniana o restos celulares en el vítreo tras el examen de fondo de ojo), lesiones cutáneas típicas (eritema nodoso, pseudofoliculitis, lesiones pápulo-pustulosas, nódulos acneiformes) y prueba de patergia positiva (Tabla 1)[10].

Entre los hallazgos inespecíficos obtenidos de las pruebas de laboratorio; se pueden mencionar: ligera-moderada leucocitosis, aumento de la tasa de eritrosedimentación, incremento de la proteína C reactiva y la presencia en el 50% de los casos aproximadamente de autoanticuerpos circulantes frente a la membrana de la mucosa oral.

El diagnóstico diferencial de la EB incluye: el síndrome de Reiter, la sarcoidosis, el síndrome de Steven-Johnson y el eritema multiforme. Por otro lado, ya que la enfermedad puede debutar con episodios febriles recurrentes; deben ser consideradas en los niños, la Fiebre Mediterránea Familiar, el síndrome de hiper IgD, la estomatitis aftosa y el síndrome de faringitis y adenitis cervical (PFAPA). En los pacientes con afectación neurológica; debe tenerse en cuenta, la esclerosis múltiple. Se deberán atender también a las manifestaciones gastrointestinales y realizar diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn ante la presencia de aftas perianales[11].

# Manifestaciones mucocutáneas

Son indispensables para el diagnóstico; sólo su presencia permite un diagnóstico de certeza (Tabla 2).

Tabla 1. Enfermedad de Behçet. Criterios diagnósticos

Hallazgos	Definición
Úlceras orales recurrentes (Ma)	Aftas menores o úlceras herpéticas observadas por el médico o el paciente, que hayan recurrido en al menos 3 ocasiones durante un período de 12 meses.
Úlceras genitales recurrentes (Ma)	Ulceraciones aftosas o cicatrices observadas por el médico o el paciente.
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior, restos celulares en el vítreo visualizadas en el examen con lámpara de hendidura o vasculitis retiniana detectada por un oftalmólogo.
Lesiones cutáneas (Ma)	Eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis, lesiones papulopustulosas o nódulos acneiformes en post-adolescentes que no estén recibiendo corticoides.
Prueba de patergia positiva (Ma)	Test positivo interpretado por un médico entre las 24-48 horas posteriores.
<p>(Mi) Artropatías, trombosis venosa profunda, lesión SNC, Epididimitis, Historia Familiar, lesiones Tracto Gastrointestinal, tromboflebitis subcutánea. Ma: Criterios mayores Mi: Criterios menores *Para poder realizar el diagnóstico, el paciente debe presentar úlceras orales recurrentes junto; al menos, dos de los restantes criterios mayores, en ausencia de otras explicaciones clínicas. [International Study Group for Behçet's Disease (1990)].</p>	

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	Varones	Mujeres	Todos	p*
Aftas orales	97,3% (36/37)	100% (31/31)	98,50%	1
Aftas genitales	75,7% (28/37)	90,3% (28/31)	82,40%	0,115
Aftas orales y/o genitales	100% (37/37)	100% (31/31)	100%	1
Lesiones cutáneas	66,7% (24/36)	61,3% (19/31)	64,20%	0,647
Papulopustulosas	11,1% (4/36)	13,3% (4/30)	12,10%	1
Pseudofoliculitis	44,4% (16/36)	33,3% (10/30)	39,40%	0,358
Vasculitis	5,6% (2/36)	10,0% (3/30)	7,60%	0,652
Eritema nodoso	22,2% (8/36)	36,7% (11/30)	28,80%	0,197
Lesiones oculares	35% (14/40)	51,5 (17/33)	42,50%	0,155
Uveítis anterior	22,5% (9/40)	30,3% (10/33)	26%	0,45
Uveítis posterior	27,5% (11/40)	30,3% (10/33)	28,80%	0,792
Manifestaciones vasculares	35% (14/40)	20,6% (7/34)	28,40%	0,171
TVP	30% (12/40)	11,8% (4/34)	21,60%	0,06
Tromboflebitis	12,5% (5/40)	17,6% (6/34)	14,90%	0,535
TVO y/o tromboflebitis	32,5% (13/40)	20,6% (7/34)	27%	0,25
Arterial	2,5% (1/40)	5,9% (2/34)	4,10%	0,591
Artritis	23,6% (9/38)	25,8% (8/31)	23,20%	0,839
Fiebre	41,7% (15/36)	36,7% (11/30)	39,40%	0,679
Neuro-Behçet	18,9% (7/37)	13,8% (4/29)	16,70%	0,743
Manifestaciones gastrointestinales	5,4% (2/37)	36,6% (11/30)	18,20%	0,002

TVP: trombosis venosa profunda. \*Frecuencia de manifestaciones clínicas en varones frente a mujeres, Ricart et al.[5].

Estas manifestaciones pueden aparecer de manera aislada o asociada a manifestaciones sistémicas de la enfermedad[12].

Los criterios del International Study Group (ISG) sólo incluye como criterios diagnósticos: el eritema nodoso, la pseudo-foliculitis, las lesiones pápulo-pustulosas y los nódulos acnei-formes. Aunque otras lesiones como los nódulos similares al eritema nodoso, el pioderma gangrenoso (Figura 1), la tromboflebitis migratoria superficial, el eritema infiltrativo y las



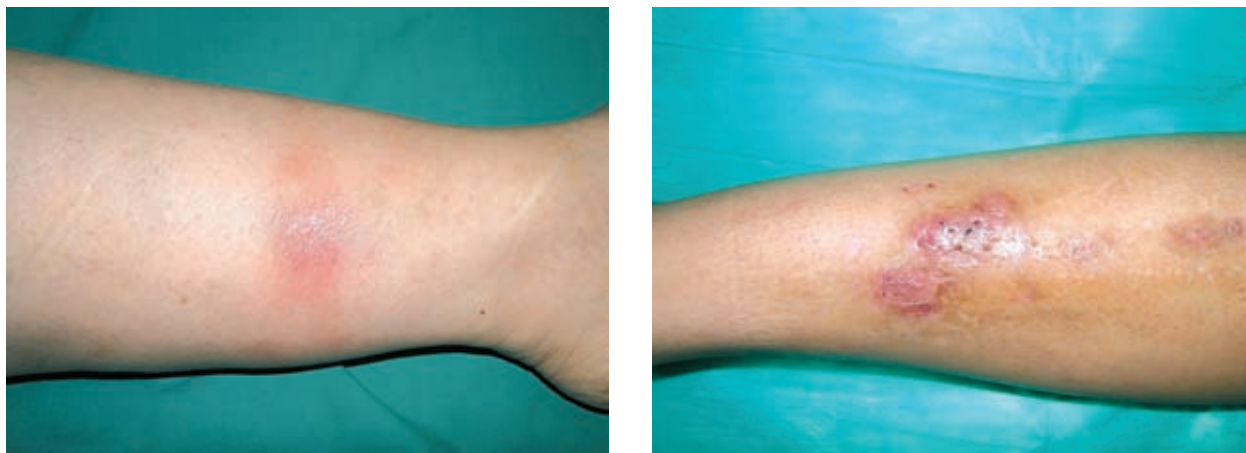
**Figura 1.** Pioderma gangrenoso asociado a enfermedad de Behçet.

lesiones pápulo-nodulares purpúricas acrales; han sido también observadas[3, 19].

Las lesiones pápulo-pustulosas son las más comunes, se pueden ubicar en cualquier parte del cuerpo, siendo más frecuente en miembros inferiores (Figura 2). Resultan similares al acné juvenil; sin embargo, la localización atípica de las lesiones y la no participación del folículo piloso en pacientes que no están recibiendo corticoides, favorecen la sospecha de la enfermedad[3, 4, 13, 19].



**Figura 2.** Foliculitis abacteriana en la EB.



**Figura 3.** Eritema nodoso de la pierna.

El eritema nodoso, es una lesión con denso infiltrado neutrofílico, que se caracteriza por nódulos eritematosos, calientes y dolorosos, que se ubican en región pretibial (Figura 3). Por otra parte, también se ha incluido la presencia de lesiones acneiformes foliculares[4, 13, 19]. Las vasculitis cutáneas pueden hallarse en un alto porcentaje de pacientes; manifestándose principalmente en lesiones de eritema nodoso y úlceras crónicas[13, 19]. En los datos recopilados por Ricart et al.[5], la pseudofoliculitis se presentó como la manifestación dermatológica más frecuente (39,4%), seguida del eritema nodoso (28,8%) y las lesiones pápulo-pustulosas (12,1%).

La reacción de patergia se trata de una excesiva respuesta de la piel frente a un traumatismo. Es una manifestación única de la EB, reflejo de una hiperreactividad neutrofílica. El test de patergia se realiza introduciendo en la piel del antebrazo con una aguja estéril, una solución salina en tres puntos diferentes. El test se considera positivo cuando aparece una pápula o una pústula rojiza transcurridas 48 horas de la punción. El test de patergia positivo aparece con menor frecuencia en los pacientes de Estados Unidos y Europa en comparación con los turcos. Por otra parte, algunos estudios sugieren que la actividad de la enfermedad favorece la respuesta positiva al test[3, 11, 14].

Aftas bucales: suelen ser la primera manifestación de la enfermedad, aparecen en el 98% aproximadamente de los pacientes; siendo también la más frecuente (Figura 4). Del mismo modo queda reflejado en el estudio de Ricart et al., donde el 98,5% de los pacientes, presentaron esta manifestación. Se tratan de ulceraciones dolorosas, redondeadas u ovaladas, aisladas o múltiples; a veces precedidas de vesículas de pequeño tamaño. La ulceración es profunda y se encuentra tapizada de una pseudomembrana de color amarillento, el borde es eritematoso y doloroso[3, 12, 13, 15]. Se

localizan generalmente en zonas no queratinizadas[3]; como la mucosa interna de las mejillas, los bordes de la lengua, el surco gingivolabial. Aunque pueden aparecer en cualquier lugar de la mucosa oral[15]. Las lesiones son muy parecidas a las que aparecen en la estomatitis aftosa recurrente[3]. Pueden estar influidas por la alimentación (la piel de las frutas, nueces,...), los traumatismos dentarios y el ciclo menstrual[12].

Los pacientes con aftas orales, experimentan generalmente una curación espontánea en 1 ó 2 semanas sin necesidad de tratamiento. El comportamiento de las úlceras orales en la EB a veces recibe la descripción de “aftosis compleja”, cuando aparecen lesiones múltiples y recurrentes; que derivan en un síndrome grave que suele acompañarse de úlceras genitales[3, 15].

Úlceras genitales: tienen un aspecto similar a las úlceras orales, son dolorosas, pueden aparecer aisladas o ser múlti-



**Figura 4.** Afta oral.

ples[3, 19] y con menor frecuencia, pero su presencia resulta más específicas de la enfermedad. En el estudio de Ricart et al.[5]; suponen la segunda manifestación en frecuencia con un 82,4% de pacientes afectados. Las lesiones se focalizan a nivel de vulva y escroto; sin afectar al glande o a la uretra, y suelen dejar una cicatriz residual. Pueden aparecer de manera concomitante o no a las úlceras orales; y generalmente, persisten durante 10-30 días[13, 19]. Las úlceras vaginales pueden resultar asintomáticas. Las úlceras perianales son infrecuentes[3].

## Manifestaciones extracutáneas

### Manifestaciones oculares

La afectación ocular aparece en el 30-70% de los pacientes con EB, y suele ser más severa en varones que en mujeres. Las lesiones oculares son, generalmente, bilaterales y suelen aparecer a los 2-3 años del inicio de la enfermedad. De hecho, constituyen la primera manifestación en el 10-20% de los casos. La clínica inicial cursa con visión borrosa, dolor ocular, fotofobia y lagrimeo.

La uveítis bilateral, crónica y recidivante afecta tanto a los tractos uveales anteriores como posteriores; provocando una morbilidad elevada.

La uveítis anterior con hipopion es una manifestación ocular característica de la EB; pero sólo se observa en un tercio de los pacientes. Junto con la uveítis posterior y la vasculitis retiniana, son responsables de la pérdida de visión en el 25% de los pacientes; a pesar de ello, el pronóstico está mejorando con el uso de inmunosupresores.

Uveítis posterior: Es más frecuente y grave. Se trata de una vasculitis oclusiva y necrosante, marcada por una lesión blanquecina, perivascular visible en el examen con lámpara de hendidura o por angiografía; objetivándose, dilataciones capilares y con zonas de obstrucción. El carácter oclusivo de las lesiones está marcada por las hemorragias del edema retiniano. La extensión de la isquemia puede complicarse con una proliferación neovascular prerretiniana.

Otras lesiones oculares incluyen la iridociclitis, la escleritis, la queratitis, la hemorragia vítrea, neuritis óptica, la oclusión de la vena central de la retina y la neovascularización retiniana.

La conjuntivitis es rara[11, 12].

El pronóstico del daño ocular es grave. Las lesiones regresan generalmente de forma incompleta bajo tratamiento y evolucionan en brotes.

Conducen a afectaciones mayores; como cataratas, hipertensión ocular y ceguera por lesión del segmento posterior[12].

### Manifestaciones neurológicas

Afectación del SNC ocurre en el 5-10% de los pacientes. Las manifestaciones neurológicas aparecen aproximadamente tras 5 años del inicio de la enfermedad y son más frecuentes en varones.

Existe una variedad parenquimatosa 80%; principalmente con afectación del tronco encefálico y con mal pronóstico, y una variedad no parenquimatosa; que puede cursar con trombos en el seno de la dura madre (20%), meningitis aséptica o vasculitis arterial.

En comparación con los resultados alcanzados en el trabajo de Ricart et al.[5], la cifra de pacientes con afectación neurológica fue de un 16,7%; observándose como manifestación neurológica más frecuente la meningitis aséptica (27,3%) junto con la leucoencefalopatía inflamatoria (27,3%).

La presentación clínica es variable, pero los síntomas más frecuentes, son: los signos piramidales bilaterales, la hemiparesia, las alteraciones del comportamiento, la cefalea y la pérdida de control de esfínteres. El LCR generalmente es normal, aunque puede presentar aumento de neutrófilos, aumento de presión y de la concentración de proteínas. La afectación neurológica conlleva una alta morbilidad y una mortalidad estimada del 5-10%[11].

### Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales son muy variables en función de la población; siendo mucho más frecuentes en Japón respecto a Turquía. El espectro clínico incluye: anorexia, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos y melenas. La EB comparte muchas características con las enfermedades inflamatorias intestinales; especialmente con la enfermedad de Crohn; cursando con inflamación segmentaria de la mucosa colónica, fisuras y úlceras aftosas; localizadas más frecuentemente en la región ileocecal. La inflamación transmural y las fistulas se observan con frecuencia[11]. En el trabajo realizado por Ricart et al.[5], se hallaron diferencias en la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales entre ambos sexos; que resultó ser significativamente superior en el grupo de mujeres.

### Manifestaciones renales

Microhematuria o proteinuria asintomática.

### Manifestaciones articulares

Son manifestaciones frecuentes que aparecen en el 40-50% de los pacientes con EB. La sinovitis, la artritis y/o las artro-



gias pueden ocurrir de manera ocasional precediendo a otros síntomas. La manifestación más común es la oligoartralgia, no erosiva y no deformante, que afecta principalmente a rodillas, tobillos y muñecas. El examen histológico del líquido sinovial puede revelar la presencia de células mononucleares y neutrófilos; asociando vasculitis de pequeño vaso[16].

### Manifestaciones vasculares

Las lesiones vasculares son responsables del 25% de los fallecimientos en los pacientes con EB[1] y aparecen con una frecuencia de entre el 10-30% de los pacientes con EB[2]. Ricart et al., en su estudio de 74 pacientes[5] demostró que un 28,4% de los pacientes estudiados, presentaron algún tipo de afectación vascular; con claro predominio de las manifestaciones venosas (21,6%).

La vasculitis puede afectar a vasos tanto de pequeño, mediano o gran tamaño; tanto a nivel arterial como venoso. Existe una tendencia a la formación de trombos en la íntima de los vasos con infiltrado inflamatorio linfocitario[1].

Existen tres formas de enfermedad vascular: oclusión venosa, el aneurisma y/o la oclusión arterial.

Las lesiones venosas ocurren con mayor frecuencia que las arteriales (88% versus 12%)[16].

*Afectación pulmonar:* La vasculitis pulmonar en la EB es una entidad única, difiere de otras vasculitis que afectan al pulmón y posee una alta morbi-mortalidad. Las principales entidades del daño vascular a nivel pulmonar son: el aneurisma de la arteria pulmonar, la trombosis venosa y arterial pulmonar y el infarto pulmonar. Los aneurismas son más frecuentes que los fenómenos de trombosis. El pronóstico es malo. Afecta principalmente a varones jóvenes y la clínica más frecuente corresponde a episodios de hemoptisis[1].

*Afectación venosa:* Según Akar et al.[1], la tromboflebitis superficial es la manifestación venosa más frecuente en la EB. Sin embargo, en el estudio realizado por Ricart et al.[5]; se observan los siguientes datos: la trombosis venosa profunda, resultó ser la manifestación venosa más frecuente en los hombres (30%); mientras que, en las mujeres, la lesión más frecuente fue la tromboflebitis superficial (17,6%). Finalmente, sumando el total de pacientes; la trombosis venosa profunda se convirtió en la manifestación venosa aislada más frecuente (21,60%).

En general, la trombosis venosa profunda se observa en aproximadamente el 30% de los casos.

Puede afectar a todos los troncos venosos. Su carácter embolígeno es conocido (alrededor del 10-15% de los casos de trombosis); pero menor respecto a las tromboflebitis idiomáticas.

Algunos ejemplos son: la trombosis venosa cerebral, la trombosis de la vena cava inferior, la trombosis de la vena cava superior o la trombosis de las venas suprahepáticas o síndrome de Budd-Chiari[11, 12].

*Afectación arterial:* Arteriopatía inflamatoria de origen desconocido, cuyo pronóstico puede ser grave. Puede afectar a todos los territorios, con una clara predominancia sobre la aorta abdominal y las arterias pulmonares. Puede ser plurifocal.

Con más frecuencia, aparece tras 3-8 años desde el debut de la enfermedad; y generalmente, después de un episodio venoso al que puede venir asociado (vásculo-Behçet). Existe una predominancia masculina clara. Se manifiesta con episodios de trombosis, estenosis y/o aneurismas.

Los aneurismas tienen el peor pronóstico porque exponen los vasos a la ruptura. Su aparición puede ser inesperada y el dolor que precede a la ruptura puede ser confundido por lumbalgias, molestias gastrointestinales, hematomas o abscesos[1, 16].

La *tendencia trombótica* de estos pacientes sigue siendo un enigma; sin embargo, se han realizado numerosos trabajos para filiar su etiología. En estudios realizados por Ricart, et al.[2] se evaluó la prevalencia de diversos factores de riesgo trombóticos tanto congénitos como adquiridos en una población de 79 pacientes con EB. Los factores de riesgo examinados fueron: Antitrombina, Proteínas C y S, Factor V de Leiden (FV), la mutación G202210A de la protrombina, el polimorfismo C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa y los factores trombofílicos adquiridos: Ac anticardiolipina (ACAs), anticoagulante lúpico (LA) y niveles de homocisteína en suero. Cuando se estudiaron los individuos con EB con y sin fenómenos trombóticos, se observó que la mutación G202210A de la protrombina aparecía en 3 (13%) de los pacientes con EB y trombosis, mientras que ninguno de los pacientes con EB sin trombosis presentó dicha alteración. Por tanto, se puede extraer de este estudio, que la presencia de la mutación de la protrombina G202210A en pacientes con EB, supone un factor de riesgo trombótico para estos individuos. No se hallaron diferencias significativas en los niveles de homocisteína en sangre entre los pacientes con y sin trombosis. Además, se observó que los varones afectados de EB tendían a mostrar mayor riesgo de trombosis que las mujeres. Asimismo, en otro estudio posterior valoraron si la hiperlipemia, concretamente la hipertrigliceridemia, podría considerarse un factor de riesgo de trombosis en la EB. En el estudio realizado por Ricart et al., se tuvieron en cuenta la siguiente serie de parámetros: niveles de colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, glucosa, lipoproteínas A1 y B[18]. Los pacientes con EB con o sin trombosis, presentaron niveles similares de triglicéridos

y no se observaron diferencias en ninguno de los parámetros lipídicos. Por tanto, parece que no existe clara asociación entre la hiperlipidemia y las fenómenos trombóticos en los pacientes con EB.

Las *alteraciones reológicas* en la EB han sido propuestas como mecanismo protrombótico de la EB (Demiroglu). Sin embargo Ricart et al., no encuentran dicha asociación en su estudio[17]. Se analizó en un grupo de 77 pacientes con EB la relación entre la agregación eritrocitaria (EA) (determinada con dos tipos de agregómetros: Sefam y Myrenne) y la presencia de fenómenos trombóticos y/o la aparición de uveítis. Como conclusión, se obtuvo una mayor EA con ambos agregómetros, así como mayores niveles de trigliceridemia y fibrinógeno, en los pacientes con EB, frente al grupo control. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes con EB con y sin fenómenos trombóticos y/o uveítis.

Dentro de este ámbito, se realizó un estudio diferente por Navarro et al.[20] enfocado a evaluar el sistema de activación de la proteína C en la EB y su correlación con la trombosis venosa (TV). Como conclusión, podemos admitir que unos niveles disminuidos de APC (proteína C activada) pueden asociarse a un aumento en la incidencia de TV en pacientes con EB.

## Tratamiento

La elección del tratamiento depende de las manifestaciones clínicas del paciente; debe tenerse en cuenta que la enfermedad es de curso intermitente; por tanto, es importante, realizar un tratamiento individualizado[4, 10].

De manera preferente, deben recibir tratamiento aquellos pacientes, que presenten manifestaciones gastrointestinales, oculares, a nivel de SNC y de grandes vasos[4].

## Corticoides

Los corticoides tópicos son útiles en tratamiento de las úlceras orales y genitales.

El tratamiento inicial para las aftas, incluye el uso de anestésicos locales, corticoides potentes tópicos y corticoides intralesionales. Los corticoides en aerosol pueden ser también útiles en las lesiones orofaríngeas, pero no deben ser inhalados[15].

Dentro de esta familia, se ha utilizado la triamcinolona, la betametasona y la dexametasona (de manera tópica o intralesional [4].

Los corticoides sistémicos se utilizan de manera frecuente en el control de las exacerbaciones agudas, incluyendo los episodios agudos de uveítis anterior, eritema nodo-

so, vasculitis retiniana y trombosis venosa. Es frecuente, asociarlos a inhibidores de la calcineurina y a otros inmunosupresores. Dentro de este grupo, se encuentra la prednisona (cuyas dosis pueden oscilar entre 5-100 mg/día vo) o la metilprednisolona (con dosis utilizadas entorno a 1.000 mg/día durante 3 días en infusión intravenosa)[4].

## Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)

En la afectación ocular, la ciclosporina (5 mg/kg de peso/día vo), ha demostrado reducir la frecuencia y severidad de la uveítis aguda y en algunos estudios se ha demostrado ser más efectiva que la ciclofosfamida en las fases iniciales de la enfermedad. También ha demostrado tener un efecto favorable sobre la enfermedad mucocutánea, la pérdida auditiva, la tromboflebitis y los síntomas sistémicos.

El uso prolongado de ciclosporina está limitado por la aparición de efectos secundarios; principalmente HTA y daño renal. Resaltar que, en un estudio de cohortes retrospectivo japonés[10], la incidencia de afectación neurológica fue significativamente superior en los pacientes que tomaban ciclosporina frente a otros tratamientos, y los efectos secundarios derivados de la ciclosporina no pudieron distinguirse de los síntomas neurológicos derivados de la enfermedad. De hecho, la ciclosporina puede acelerar el desarrollo de lesiones neurológicas de la EB y debe evitarse en los pacientes con EB con afectación neurológica.

El tacrolimus actúa por un mecanismo similar a la ciclosporina y se utiliza en el tratamiento de la uveítis posterior refractaria al tratamiento. Tanto el tacrolimus como la ciclosporina se asocian a nefrotoxicidad, hipertensión y neurotoxicidad. El tacrolimus; sin embargo, se asocia en menor frecuencia con la hiperlipidemia y la ciclosporina en menor medida con la aparición de diabetes mellitus. El tacrolimus; a diferencia de la ciclosporina, no induce hipertricosis ni hipertrofia gingival.

## Azatioprina

Sola o combinada con inmunosupresores, constituye un agente modificador de la enfermedad importante. En un estudio randomizado, controlado con placebo, se concluyó que azatioprina 2,5 mg/kg/día reducía la incidencia, frecuencia y severidad de la enfermedad ocular, y presentaba un efecto beneficioso en la artritis, las úlceras orales y genitales en comparación con placebo en pacientes que tomaban corticoides. El tratamiento precoz con azatioprina también mejora a largo plazo el pronóstico de la EB frente a placebo[13].

**Tabla 3.** Recomendaciones para prescripción de agentes anti-TNF en la enfermedad de Behçet

Subconjunto	Nuevas manifestaciones	Casos recurrentes o refractarios
Inflamación intraocular del segmento posterior	En la afectación unilateral con agudeza visual < 0,2 Infiximab* puede ser considerado; en la afectación bilateral Infiximab* puede utilizarse como tratamiento de primera línea	En pacientes con dos o más recaídas al año a pesar o ante intolerancia a las dosis adecuadas** con AZA y/o Cs, o, interferón alfa, combinado con prednisolona (< 7,5 mg/día), infliximab*** puede utilizarse
Inflamación intraocular del segmento anterior	No se recomienda	No se recomienda
Afectación parenquimatosa del SNC	No se recomienda	En pacientes refractarios al tratamiento con pulsos de ciclofosfamida y prednisolona (1 mg/kg/día), o en aquellos con recaídas en mantenimiento con AZA** y prednisolona (< 7,5 mg/día), puede intentarse el uso con infliximab***
Inflamación intestinal	No recomendado	En pacientes que no han respondido al tratamiento con dos agentes inmunosupresores** y requieren dosis de prednisolona > 7,5 mg/día, puede usarse infliximab***
Afectación vascular grave	No existen suficientes datos	No existen datos suficientes
Manifestaciones mucocutáneas	No recomendado	En pacientes con pobre calidad de vida a pesar o ante intolerancia a las dosis adecuadas requeridas** de AZA, colchicina o talidomida y que requieren dosis de prednisolona > 7,5 mg/día, etarcept**** o infliximab*** pueden utilizarse
Artritis	No recomendado	En pacientes que no han respondido al tratamiento con dos agentes inmunosupresores** incluido el MTX y que requieren dosis de prednisolona > 7,5 mg/día, etanercept**** o infliximab*** pueden utilizarse

\*Una única infusión iv de 5 mg/kg.  
\*\*AZA (azatioprina): 2,5 mg/kg/día; Cs (ciclosporina): 3-5 mg/kg/día; MTX (metotrexate): 20 mg/semana; colchicina: 1,5 mg/día; talidomida: 300 mg/día; interferón alfa-2a: 3.000.000 IU sc tres veces/semana.  
\*\*\*infusión iv de 5 mg/kg, en la semana 0, 2, 4 y posteriormente cada 6-8 semanas hasta los 2 años.  
\*\*\*\* Dosis sc 25 mg 2 veces/semana hasta los 2 años[11].

### Agentes biológicos (infliximab, etanercept y adalimumab)

Algunas series de casos sugieren que pacientes con lesiones mucocutáneas graves, experimentan una buena y rápida respuesta a la administración de infliximab (3-5 mg/kg/día) así como con enfermedad inflamatoria intestinal grave. También se ha ampliado su uso para tratar las ulceraciones orogenitales graves, las vasculitis cerebrales y la escleromalacia perforans[10].

Existen escasos trabajos publicados acerca de la infusión de etanercept en pacientes con EB. Uno de ellos; el de Melikoglu et al., concluye en su estudio que 25 mg/dos veces a la semana durante 4 semanas de etanercept, consigue una respuesta clara en las úlceras orales y las lesiones nodulares en la primera semana de tratamiento[10].

Respecto al adalimumab, existen escasos datos; entre ellos, los proporcionados por Mushtaq et al., en los que se presenta un grupo de pacientes con EB que estaban siendo tratados con infliximab. La terapia fue modificada a adalimu-

mab y los pacientes permanecieron libres de recurrencias de uveítis. Como efectos adversos al uso de anti-TNF es necesario considerar la aparición de infecciones, la enfermedad desmielinizante, el fallo cardíaco congestivo y la aparición de enfermedades malignas[10].

### Identificación de pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento con anti-TNF

Los criterios para seleccionar a los pacientes con BD susceptibles de tratamiento con anti-TNF deberían incluir:

1. Un diagnóstico definitivo de enfermedad de Behçet.
2. La presencia de enfermedad activa, incluyendo signos objetivos de inflamación.
3. Fracaso terapéutico previo de otros fármacos que han sido documentados en estudios controlados previamente y han demostrado eficacia en el control de la enfermedad; combinados o no con bajas dosis de



corticoides (dosis equivalente de prednisona 7,5 mg/día).

4. Presencia de contraindicaciones o intolerancia a los regímenes de tratamiento convencional.
5. No presentar contraindicaciones para el tratamiento con anti-TNF (Tabla 3).

### Interferón alfa

Se trata de otro agente biológico, que ha sido utilizado en la BD.

Estudios recientes han destacado una mejoría significativa en la afectación ocular en pacientes tratados con Interferon alfa-2a[4].

### Talidomida

Tiene una variedad de propiedades inmunomoduladoras, una de las cuales es la disminución de la producción de TNF por una amplia gama de tipos celulares.

Los pacientes que experimentan lesiones mucocutáneas severas (como úlceras orogenitales y pseudofoliculitis), se han visto beneficiados por el uso de terapia con talidomida. Las dosis recomendadas en algunos estudios rondan entre los 100-300 mg/día vo[4].

Es necesario monitorizar los potenciales de acción sensoriales nerviosos para detectar el inicio del daño neuronal. Prevenir el daño nervioso es esencial; porque la lesión puede resultar irreversible.

### Pentoxifilina

Es otro agente con acción anti-TNF y se ha utilizado en el manejo de las úlceras orogenitales, la pseudofoliculitis y el eritema nodoso (300 mg/día vo)[4].

### Dapsona

Es un agente antiifecioso con propiedades antiinflamatorias significativas. Parece que la dapsona modifica la qui-

miotaxis del neutrófilo, inhibe reversiblemente la actividad de la mieloperoxidasa y lisosomal del neutrófilo y actúa como antioxidante. Se trata; por tanto, de un fármaco útil en el manejo de los síntomas mucocutáneos de la EB[4].

### Colchicina

La acción antiinflamatoria de la colchicina se cree que es debida a una inhibición de la migración de los neutrófilos. La colchicina tiene efectos beneficiosos en los síntomas mucocutáneos, el manejo del eritema nodoso y las artralgias.

Los pacientes que no consiguen control adecuado de los síntomas mucocutáneos con corticoides tópicos pueden responder añadiendo colchicina, 0,6 mg vo dos o tres veces diariamente[4], en función de la tolerancia del tracto gastrointestinal. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar una posible neutropenia que puede aparecer como complicación poco frecuente de la terapia, especialmente, en pacientes de edad avanzada.

### Otras terapias

*Tratamiento del vaso-Behçet:* En el manejo de la enfermedad trombótica se han empleado los anticoagulantes (como la warfarina; en dosis aproximadas de 2-10 mg/ día vo), los antiagregantes plaquetarios (AAS a 50-100 mg/día) los agentes fibrinolíticos para el control de las trombosis venosas.

También se ha utilizado la ciclofosfamida y la metilprednisolona para tratar las vasculitis severas o los aneurismas arteriales a nivel pulmonar. Los anticoagulantes deben ser administrados de manera cautelosa en la enfermedad vascular pulmonar, ante el riesgo de una hemoptisis que puede ser fatal[1, 4, 11]. La terapia intervencionista está indicada en el manejo de los aneurismas arteriales.

Los pacientes pueden desarrollar nuevas trombosis; a pesar de los anticoagulantes; lo que presuntamente, puede estar relacionado con la inflamación vascular subyacente[11].

### Bibliografía

1. Akar H, Konuralp C, Akpolat T. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:261-265.
2. Ricart JM, Vayá A, Todolí J, Calvo J, Villa P, Estellés A, España F, Santaolalla M, Corella D, Aznar J. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. *Thromb Haemost* 2006; 95:618-24.
3. Kenneth T Calamia, Mehrdad Mazlumzadeh. Behçet's disease. *Bull Rheumatic Dis Atlanta*: 2004;53:1-8.
4. Sakane T, Takeno, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341:1284-91.
5. Ricart JM, Todolí J, Vilata JJ, Calvo J, Román J, Santaolalla M, Vayá A. Enfermedad de Behçet: estudio de 74 pacientes. *Med Clin (Barc)* 2006;127:496-9.
6. Peñafiel Burkhardt R, Callejas Rubio JL, Jiménez Alonso JF, Ortego Centeno N. Behçet's disease in Spain] *Med Clin (Barc)* 2007;128:717.

7. Grana J, Sánchez-Meizoso MO, Galdo F. Epidemiological aspects of Behçet's disease in Galicia. *J Rheumatol* 2001;28:2565-6.
8. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, Campos C, García S, Herrera A. Behçet's disease: retrospective study. *An Med Interna* 2001;18:405-10.
9. González-Gay MA, García-Porrúa C, Branas 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;27:703-7.
10. Foyaca-Sibat H, Ibáñez-Valdés L de F. Neuro-Behçet's Syndrome: a Case Report. *Int J Neurol* 2004;2:906-16.
11. Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, Ohno S, Pipitone N, Schirmer M, Stanford M, Wechsler B, Zouboulis C, Kakkamanis P, Yazici H. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease review and basis for recommendations. *Rheumatol* 2007;46:736-741.
12. Wechsler B, Du-Boutin TH. Maladie de Behçet. *Médecine thérapeutique* 1999;5:762-76.
13. Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
14. Londoño García AM, et al. Enfermedad de Behçet. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31:149-160.
15. Sáenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P. Pharmacotherapy for Behçet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001084.
16. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin* 2003;21:41-8.
17. Sara E Marshall MB BCh, MRcp, MrcPath. Behçet's disease. *Best Practice & Research Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
18. Ricart JM, Vayá A, Todolí J, Santaolaria M, Calvo J, Aznar J. Erythrocyte aggregation in Behçet's disease determined with the Sefam and Myrenne aggregometer. Lack of association with thrombosis and uveitis. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:389-96.
19. Ricart JM, Vayá M, Santaolaria M, España F, Aznar J. Dyslipidaemia in Behçet's disease as a thrombotic risk factor. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1248-9.
20. Navarro S, Ricart JM, Medina P, Vayá A, Villa Piedad, Todolí J, Estellés A, Micó ML, Aznar J, España F. Activates protein C levels in Behçet's disease and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol* 2004;126:550-6.

## Cuestionario de autoevaluación

1. ¿En qué país del mundo tiene mayor prevalencia la EB actualmente?
  - a) Estados Unidos.
  - b) España.
  - c) Turquía.
  - d) Inglaterra.
  - e) Japón.
2. ¿Entre qué rango de edad suele aparecer la enfermedad?
  - a) 10-20 años.
  - b) 20-30 años.
  - c) 30-40 años.
  - d) 40-50 años.
  - e) 50-60 años.
3. ¿Qué manifestación clínica es condición *sine qua non* para establecer el diagnóstico de la enfermedad?
  - a) úlceras genitales recurrentes.
  - b) úlceras bucales recurrentes.
  - c) prueba de patergia positiva.
  - d) uveítis anterior.
  - e) artritis.
4. ¿Cuál es la manifestación clínica más frecuente?
  - a) uveítis.
  - b) trombosis venosa.
  - c) pseudofoliculitis.
  - d) aftas orales.
  - e) eritema nodoso.
5. Dentro de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad; ¿cuál de ellas no se encuentra incluida dentro de los criterios diagnóstico del International Study Group for Behçet's disease?
  - a) pseudofoliculitis.
  - b) eritema nodoso.
  - c) lesiones pápulo-pustulosas.
  - d) pioderma gangrenoso.
  - e) nódulos acneiformes.
6. ¿Con qué tipo de manifestaciones clínicas no se ha demostrado la eficacia de los anti-TNF en la EB refractaria al tratamiento convencional?
  - a) articulares.
  - b) uveítis posterior.
  - c) cutáneas.
  - d) vasculares.
  - e) gastrointestinales.
7. ¿Qué lesión vascular resulta más frecuente en esta enfermedad?
  - a) aneurisma de la arteria pulmonar.
  - b) trombosis venosa profunda.
  - c) tromboflebitis superficial.
  - d) oclusión arterial.
  - e) síndrome de Budd-Chiari.
8. Dentro de las indicaciones para el uso de fármacos anti-TNF, ¿qué condición no se contempla?
  - a) fracaso terapéutico previo a tratamientos de primera elección.
  - b) existencia de diagnóstico definitivo de enfermedad.
  - c) enfermedad inactiva.
  - d) intolerancia a otros tratamientos.
  - e) no presencia de insuficiencia cardíaca.
9. ¿Qué lesión mucocutánea resulta más frecuente?
  - a) pseudofoliculitis.
  - b) úlceras orales.
  - c) aftas genitales.
  - d) úlceras orales y aftas genitales.
  - e) eritema nodoso.
10. ¿Qué tratamiento utilizaría en las aftas orales que no responden a los corticoides?
  - a) infliximab.
  - b) colchicina.
  - c) tacrolimus.
  - d) azatioprina.
  - e) ciclosporina.
11. ¿Qué manifestación clínica nos indica que existe un agravamiento importante en la EB?
  - a) tromboflebitis.
  - b) artritis.
  - c) hemoptisis.
  - d) melenas.
  - e) eritema nodoso.
12. ¿Qué parámetro puede considerarse un factor de riesgo de trombosis en los pacientes con EB de la Comunidad Valenciana?
  - a) antitrombina.
  - b) mutación G20210A de la protrombina.
  - c) polimorfismo C677T de la metilentetrahidrofolato reductasa.
  - d) factor V de Leiden.
  - e) proteína S.

13. ¿Cuál es la manifestación vascular más frecuente de la EB si no consideramos la trombosis venosa profunda?:
  - a) estenosis vascular.
  - b) dilatación venosa.
  - c) aneurisma pulmonar.
  - d) trombosis arterial.
  - e) tromboflebitis superficial.
14. ¿Qué manifestación ocular es más frecuente en la EB?:
  - a) conjuntivitis.
  - b) uveítis anterior.
  - c) uveítis posterior.
  - d) iridociclitis.
  - e) hipopion.
15. ¿Qué alteración en el sistema de la proteína C activada se observa en los pacientes con EB y trombosis venosa?:
  - a) aumento niveles proteína C reactiva.
  - b) disminución niveles de proteína C activada.
  - c) disminución niveles de proteína C reactiva.
  - d) aumento niveles de proteína C activada.
  - e) disminución proteína S.
16. ¿Qué alteración del LCR es más frecuente en la EB?:
  - a) linfocito.
  - b) aumento de la concentración proteínas.
  - c) ninguna.
  - d) aumento de la presión intramedular.
  - e) aumento de la glucosa.
17. ¿Qué dosis de infliximab se recomienda en los casos refractarios donde existe afectación parenquimatosa del SNC?:
  - a) única infusión iv de 5 mg/kg.
  - b) dosis sc 25 mg 2 veces/semana hasta los 2 años.
  - c) infusión iv de 5 mg/kg, en la semana 0, 2, 4.
  - d) dosis sc de 5 mg/kg, en la semana 0, 2, 4.
  - e) dosis im de 25 mg 2 veces/semana hasta los 2 años.
18. ¿Qué manifestación articular es más frecuente en la EB?:
  - a) oligoartralgia, no erosiva y no deformante.
  - b) oligoartralgia no erosiva, deformante.
  - c) poliartralgia no erosiva y deformante.
  - d) poliartralgia erosiva y deformante.
  - e) oligoartralgia, erosiva, no deformante.
19. Dentro de las siguientes manifestaciones cutáneas, señale cuál no aparece en la EB:
  - a) eritema nodoso-like.
  - b) pioderma gangrenoso.
  - c) el síndrome de Sweet.
  - d) lesiones pápulo-nodulares purpúricas acrales.
  - e) acné vulgar.
20. ¿Qué situación clínica contraindicaría el uso con ciclosporina?:
  - a) ceguera de un ojo.
  - b) piramidalismo bilateral.
  - c) insuficiencia hepática.
  - d) colostomía.
  - e) trombosis venosa profunda.

**Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 4 de 2008.**

**Respuestas del cuestionario del número 6 de 2007:** 1b 2b 3d 4a 5e 6a 7c 8c 9a 10b 11e 12c 13c 14d 15a