

Síndrome de Behcet

Behcet´s syndrome

Dra. María Elena Alfonso Valdés

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Behcet, también conocido como enfermedad de Behcet es un proceso autoinflamatorio crónico de baja frecuencia y etiología desconocida. Es una vasculitis que afecta arterias y venas de todos los calibres, provoca una alteración de la función endotelial y se expresa clínicamente con lesiones orgánicas en varios niveles. Tiene una mayor incidencia en los países localizados en la antigua ruta de la seda (mediterráneo del este, oriente medio y este de Asia). En su fisiopatogenia intervienen factores genéticos, microbianos e inmunológicos. Los síntomas varían de persona a persona y de acuerdo a las regiones geográficas, pero los más comunes son las úlceras orales y genitales, inflamaciones oculares (uveítis, retinitis e iritis), lesiones de piel y artritis. En algunos casos pueden presentarse alteraciones del sistema nervioso central, del tracto digestivo y renal. Como guía para el diagnóstico se emplean los criterios del grupo internacional de estudio de la enfermedad de Behcet. El tratamiento incluye medicamentos de uso tópico y sistémico, entre estos los más empleados son los esteroides, los inhibidores del factor de necrosis tumoral y los inmunosupresores.

Palabras clave : Behcet, úlceras oculares, úlceras genitales, artritis, vasculitis.

ABSTRACT

Behcet's syndrome, also known as Behcet's disease is a chronic autoinflammatory process of low frequency and unknown etiology. It is a vasculitis affecting arteries and veins of all sizes that causes an alteration of endothelial function and is expressed clinically by organ damage at various levels. It has a higher incidence in countries located in the ancient Silk Road (East Mediterranean, Middle East and East Asia). Its pathogenesis involves genetic, microbial and immunological factors. Symptoms vary

from person to person and according to geographical regions, but the most common are oral and genital ulcers, eye inflammation (uveitis, iritis and retinitis), skin lesions and arthritis. In some cases they can present central nervous system, gastrointestinal tract and kidney. As a guide to the diagnosis criteria of International Study Group of Behcet's disease are used. Treatment includes topical and systemic drugs. The most commonly used are steroids, tumor necrosis factor inhibitors and immunosuppressants.

Keywords : Behcet, ocular ulcers, genital ulcers, arthritis, vasculitis.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Behcet (SB), también conocido como enfermedad de Behcet es un proceso autoinflamatorio crónico de baja frecuencia y etiología desconocida ¹. Su nombre procede del dermatólogo turco, Hulusi Behcet, el que en 1937 describió un cuadro de úlceras orales y genitales e inflamación ocular ².

El SB es una vasculitis que afecta arterias y venas de todos los calibres, provoca una alteración de la función endotelial y se expresa clínicamente con lesiones orgánicas en varios niveles ³⁻⁵.

Inicialmente se describió como un cuadro autoinmune y más recientemente como un proceso autoinflamatorio crónico ⁶.

El diagnóstico del síndrome es clínico, no existen pruebas de laboratorio específicas y generalmente se emplean como guía los criterios propuestos por el grupo internacional de estudio (*ISG, del inglés international study group*) de la enfermedad de Behcet ^{7,8}.

EPIDEMIOLOGÍA

Las características epidemiológicas, genéticas y clínicas del síndrome varían en las diferentes regiones geográficas y grupos étnicos ¹. Tiene mayor incidencia en los países localizados en la antigua ruta de la seda (mediterráneo del este, oriente medio y este de Asia) ^{1,9}.

La tasa de prevalencia por número de habitantes varía en las diferentes regiones geográficas 20 - 421/100 000 en Turquía, 13 -17/100 000 en Japón, Corea y China, 0,5 -3/100 000 en Europa, 1/170 000 en Estados Unidos ^{1,10-12}. En Cuba no existen estudios de prevalencia de esta entidad.

Aunque puede presentarse a cualquier edad, el SB es más frecuente en adultos jóvenes, entre 20 y 30 años de edad ^{1,9}. Se presenta en ambos sexos por igual, aunque en países como Estados Unidos, países del oeste, Japón y Corea es más

frecuente en el sexo femenino¹, mientras que en la región del mediterráneo oriental en el masculino ¹¹. Suele ser más severo en el sexo masculino ⁹.

FISIOPATOGENIA

Aunque la etiología del SB es desconocida ⁶, existen numerosas investigaciones que señalan la participación de factores genéticos, infecciosos (virales y bacterianos) e inmunológicos ¹. Entre los más importantes se señalan la asociación con el genotipo HLA de los pacientes, la reactividad cruzada con péptidos humanos y la activación del endotelio vascular ¹³.

Factores genéticos

La mayoría de los casos de SB son esporádicos, pero algunos estudios sustentan el posible origen genético del SB⁶, entre estos: en 1 de cada 10 familias existe otro miembro con la enfermedad ¹⁴; evidencias de herencia autosómica recesiva en casos pediátricos ¹⁵; el incremento del riesgo de padecer SB asociado a la presencia del antígeno del sistema principal de histocompatibilidad HLA-B51 ¹⁶; la detección de asociación del síndrome con los loci IL 10 e IL 23R-IL 12 RB2 en 2 amplios estudios genómicos ^{17,18}.

La tasa de portadores de HLA B51 en pacientes con SB es de 50-80 % en los países de la ruta de la seda y de solo 15 % en los Estados Unidos ¹⁹.

Otros autores sugieren que los genes entre las regiones HLA y del factor de necrosis tumoral (FNT), en el cromosoma 6, son importantes en la fisiopatogenia del SB; esta región contiene el gen MICA (del inglés, *Major Histocompatibility Complex Class I chain-related gene A*). Los productos de estos genes se expresan preferencialmente en la superficie celular de fibroblastos y células endoteliales y pueden intervenir en la presentación de antígenos a las células T y NK ¹.

Sin embargo, la heredabilidad entre gemelos es del 41 % y no se ha demostrado un claro patrón de herencia mendeliana en pacientes adultos ²⁰⁻²².

Yacizi, investigador con amplia experiencia en la atención de pacientes con SB en Turquía, plantea que este síndrome es un desorden genéticamente complejo ⁶. Este autor considera que teniendo en cuenta las variaciones en las manifestaciones clínicas en las diferentes regiones geográficas y las diferentes vías que intervienen en la fisiopatogenia de la enfermedad, es posible que no sea una única entidad nosológica.

Más recientemente se han descrito mutaciones en el gen IL 10 en casos con SB ^{17,18}, por lo que se ha sugerido que un defecto en la producción de esta citocina antiinflamatoria podría explicar la tendencia a la inflamación en el síndrome. Sin embargo, de manera discordante existen evidencias de que los niveles de IL 10 decaen con la edad ²¹ lo cual también sucede con la actividad del SB ²³.

Factores infecciosos

En algunas investigaciones se señala al virus del herpes simple tipo 1 y al parvovirus B 19, entre los factores desencadenantes de SB ^{24,25}.

Por otra parte, algunos agentes infecciosos pueden activar las células presentadoras de antígenos lo que aumenta la expresión de las moléculas HLA clase II. Estas células presentan antígenos a los linfocitos Th1, lo que provoca la proliferación y activación, con la consiguiente liberación en la circulación de IFN γ , IL-2 y FNTb²⁶.

Otros estudios afirman que en la patogenia del SB interviene la reactividad cruzada entre antígenos bacterianos y autoantígenos del enfermo. Ejemplo de ello lo constituyen las proteínas de choque térmico (*HSP*, del inglés *heat shock proteins*), producidas por muchos organismos en respuesta al estrés. Algunos pacientes expresan niveles elevados de anticuerpos IgG e IgA dirigidos contra HSP de micobacterias, las cuales tienen una gran homología con HSP mitocondriales humanas^{27,28}. Otros microorganismos que parecen actuar por este mecanismo son el estreptococo²⁹ y el *Helicobacter pylori*³⁰.

Factores inmunológicos

Algunos autores refieren que en el SB hay una alteración en el número y activación de los linfocitos. Se ha observado inversión del índice CD4+ / CD8+ y expansión oligoclonal de células T, así como elevación de los niveles séricos de IL-8 (citocina que produce activación de los neutrófilos) y de las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6, INF, IL-12, FNT y sIL-2R. Estos hallazgos sugieren el predominio de un patrón de respuesta inmune de tipo Th 1¹.

Algunos investigadores reportan una correlación entre los niveles de IL8, IL12, FNT y la actividad del SB (exacerbación de la afectación ocular, un nuevo brote de uveítis posterior)³¹⁻³⁴.

Por otra parte, en pacientes con SB activo se ha observado:

- Incremento y activación de la subpoblación Th17, secretora de IL-17³⁵⁻³⁹.
- Correlación entre la actividad de la enfermedad y el incremento de la fracción soluble de CD 28, importante regulador de la activación de los linfocitos T⁴⁰⁻⁴².
- Aumento de las concentraciones de IL-2 e IL-8 en el líquido sinovial, aunque a niveles inferiores a los reportados en los casos de artritis reumatoide⁴³.

Otros investigadores han detectado un incremento en la porción soluble de CD 30, liberada por las células Th2 durante su activación, en las fases de activación del SB^{1,44}. Existen algunas evidencias de la participación de los linfocitos B en la etiopatogenia del SB, entre estas la presencia de:

- Niveles elevados de linfocitos B circulantes estimulados por el antígeno⁴⁵.
- Autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la mucosa, células endoteliales, LDL (*low density lipoprotein*) oxidado y el antígeno tropomiosina en la uveítis^{46,47}.
- Inmunocomplejos circulantes¹.

Más recientemente algunos investigadores han señalado la presencia de una alteración de los receptores tipo *toll* en linfocitos de pacientes con SB⁴⁸⁻⁵⁰, así como un aumento de la expresión de dichos receptores, en este caso 2 y 4, de monocitos de pacientes con formas activas de Behcet^{51,52}.

Daño vascular e hipercoagulabilidad en el SB

La activación de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN) en los pacientes, con SB parece deberse al incremento de las concentraciones plasmáticas de IL-8 y

FNT⁵³. La IL-8 induce la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales y la subsecuente quimiotaxis y activación de neutrófilos. Los PMN muestran un aumento de la expresión de los receptores de la superficie celular CD11, CD18, ICAM1 y E-selectina y por tanto aumento de la motilidad y de la adhesión endotelial, lo que favorece la migración y adhesión de estas células a las paredes de los vasos inflamados ^{54,55}.

En pacientes con SB y toma neurológica se ha demostrado la presencia de leucocitos en el sistema nervioso central (SNC) y el líquido cefalorraquídeo ⁵⁶.

El daño vascular inducido por la inflamación, en los pacientes con SB, aumenta el riesgo trombótico ⁵⁷. Estos pacientes presentan disfunción endotelial, que se expresa como activación endotelial con aumento de los niveles de óxido nítrico y sus metabolitos en el plasma, líquido sinovial y humor acuoso ^{58,59}.

Algunos estudios refieren un incremento de las concentraciones plasmáticas del factor de crecimiento vascular (VEGF) en pacientes con actividad elevada del SB ⁶⁰ y el líquido céfalorraquídeo de pacientes con neuro-Behcet ⁶¹.

En los pacientes con SB se ha demostrado la existencia de un estado de hipercoagulabilidad, dado por altos niveles de trombina, reducción de la fibrinólisis fisiológica, bajas concentraciones de proteína C activada, aumento de la activación plaquetaria y bajos niveles plasmáticos de activador del plasminógeno tisular ^{62,63}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas se atribuyen a la presencia de vasculitis, con el consiguiente daño vascular, el que se demuestra en un alto porcentaje de las úlceras y lesiones de piel ¹.

Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran las úlceras aftosas (orales, genitales, o ambas), afecciones de la piel y oculares; y la artritis. Con menor frecuencia pueden observarse afectaciones de grandes vasos, gastrointestinales, pulmonares y renales. La aparición y desarrollo de los síntomas es variable en las diferentes áreas geográficas ⁶. Las afectaciones más graves suelen ser las oculares y las vasculares ⁹.

- *Úlceras aftosas orales*. Suelen ser las primeras lesiones en aparecer y las más persistentes. Son dolorosas, de color rojizo, de forma redonda u oval y tienen una extensión que varía entre 2 y 20 mm. Con mayor frecuencia se localizan en la mucosa oral, lengua, labios, gíngiva, tonsilas, úvula, paladar y faringe. Aunque son similares a las de la estomatitis aftosa, la presencia de varias úlceras de medida variable, con bordes eritematosos en el paladar blando y la faringe son altamente sospechosas de SB. Deben diferenciarse además de las secundarias a enfermedades sistémicas, como enfermedad intestinal inflamatoria, infección por virus del herpes simple, neutropenia cíclica, enfermedades hematológicas (síndrome hipereosinofílico, mielodisplasia) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida ¹.
- *Úlceras genitales*. Son ligeramente menos frecuentes que las orales, pueden observarse en alrededor del 75 % de los pacientes con SB y suelen localizarse en vulva, vagina, cérvix, escroto, pene y menos frecuentemente en la región perianal. Pueden ser únicas o múltiples y de manera típica se presentan entre 2 y 4 veces al año. En los hombres estas lesiones suelen asociarse a

- epididimitis ^{1,9}. Debe explorarse la presencia de lesiones cicatrizales postulcerosas ⁶⁴.
- *Lesiones en piel*. Se presentan en el 80 % de los casos de SB ⁹, entre estas se encuentran el eritema nodoso, la pseudofoliculitis, las lesiones papulopustulosas y los nódulos acneiformes. Deben diferenciarse de las lesiones de acné juvenil o las de pacientes con tratamiento esteroideo ¹⁻¹². Con menos frecuencia pueden presentarse úlceras axilares e interdigitales y piodermatitis gangrenosa ⁹.
 - *Manifestaciones oculares*. Una de las manifestaciones más sobresalientes del SB es la inflamación ocular, presente en el 50 % de los casos, que suele presentarse como uveítis bilateral, tanto anterior como posterior y es más severa en pacientes masculinos y jóvenes ⁹. La uveítis anterior (inflamación del tracto uveal en la porción anterior del ojo) puede provocar dolor, visión borrosa, fotosensibilidad y producción excesiva de lágrimas. Este tipo de uveitis generalmente no afecta la visión, pero en algunos casos puede ser intensa y producir hipopion (capa visible de pus en la cámara anterior del ojo), lo que sugiere una inflamación ocular severa y tiene mal pronóstico ^{1,9}. La uveítis posterior (inflamación del tracto uveal en la porción posterior del ojo) es menos común y puede involucrar a la retina y el coroides. Suele presentarse con visión borrosa, dolor ocular, enrojecimiento y fotosensibilidad. En los enfermos con SB severo se puede producir panuveítis y vasculitis retinal las que pueden provocar pérdida de la visión. Esta forma severa es más frecuente en los países del oriente medio y Japón ^{1, 23, 65}.
 - *Artritis*. El 50 % de los pacientes con SB desarrollan artritis periférica o espondilitis. La artritis generalmente es mono u oligoarticular y las articulaciones más afectadas en orden decreciente son: rodillas, tobillos, muñecas y codos ⁹ y en el análisis del líquido sinovial se observa infiltración por neutrófilos ¹. La espondilitis se presenta usualmente como sacroileitis. Las artralgias en el SB pueden durar días o semanas y generalmente no causan deformación o daños permanentes ⁹.
 - *Afectación de grandes vasos sanguíneos*. Se presenta en el 25-30 % de los pacientes con SB y puede afectar tanto los sistemas arteriales como venosos, e incluyen aneurismas y oclusiones por vasculitis arteriales sistémicas y pulmonares, oclusiones venosas y várices. Estas afectaciones y sus complicaciones empeoran el pronóstico del proceso ¹. Las enfermedades vasculares son más frecuentes (40 % de los casos) en los países del oriente medio ²³ y menos frecuentes (5-10 % de los casos) en los del lejano oriente ⁶⁶.
 - *Enfermedades del SNC*. Ocurren en el 5-10 % de los pacientes y es una de las manifestaciones más graves del SB las cuales provocan aumento de la morbilidad y letalidad ⁶⁷. Incluyen cefalea, confusión, accidentes cerebrovasculares, cambios en la personalidad y pérdida de memoria ^{1,68}. Pueden deberse a meningitis asépticas o lesiones parenquimatosas que producen disfunción cerebral difusa ¹.
 - *Enfermedades gastrointestinales*. Se desarrollan aproximadamente en el 25 % de los pacientes con SB. Los síntomas gastrointestinales incluyen anorexia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarreas y sangramiento rectal o melena, producidos por múltiples lesiones ulcerativas, con frecuencia localizadas en el íleon o el ciego, algunas de las cuales pueden requerir tratamiento quirúrgico ^{1,69}. Estas lesiones deben diferenciarse de las producidas en la enfermedad de Crohn o por el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Las enfermedades gastrointestinales son relativamente frecuentes (30-50 %) en Japón y Corea ⁷⁰ y raras (<1 %) en Turquía ⁷¹.
 - *Afección pulmonar*. La afectación de los pulmones en el SB, es menos común. Puede presentarse tos, disnea, y en raras ocasiones aneurismas pulmonares ¹.
 - *Otras manifestaciones clínicas*. Se han reportado cuadros de glomerulonefritis, neuropatía periférica, epididimitis, amiloidosis tipo AA, policondritis y miositis. En algunos pacientes con SB se ha descrito un cuadro de úlceras orales y

genitales, con inflamación de cartílago, denominado síndrome *MAGIC* (siglas en inglés, *mouth and genital ulcers with inflamed cartilage syndrome*)¹.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico. El grupo internacional de estudio de la enfermedad de Behcet, definió los criterios clínicos para el diagnóstico de esta entidad¹, en enfermos con la presencia de:

- Úlceras orales recurrentes (aftosas o herpetiformes), sin otra causa demostrada, al menos 3 veces en un periodo de 12 meses; asociadas a 2 de los siguientes signos:
- Úlceras genitales recurrentes aftosas o cicatrizales.
- Lesiones oculares: uveítis anterior o posterior, células en el vítreo, vasculitis retinal, observadas por un oftalmólogo.
- Lesiones en piel: eritema nodoso, pseudofoliculitis, lesiones papulopustulares o nódulos acneiformes (en pacientes adultos no tratados con esteroides).
- "Test de patergia" positivo: leído por un médico dentro de las 24-48 horas de realizado.

El *test* de patergia es un procedimiento simple en el cual se inserta una aguja estéril pequeña en la piel del antebrazo. La ocurrencia de una pequeña pápula roja o una pústula en el sitio de inserción de la aguja, uno o dos días después de la realización de la prueba, constituye un resultado positivo que indica una hiperreactividad del sistema inmune a un trauma o daño menor. No es 100 % específico, solo una proporción de pacientes con SB tienen una respuesta positiva y la positividad en los enfermos con SB varía en las diferentes áreas geográficas (60-70 % en Turquía y Japón, pero rara en EU y Europa)⁹.

Aunque validados, los criterios diagnósticos del grupo internacional de estudio de la enfermedad de Behcet no pueden sustituir la valoración clínica individual de los casos. El 3 % de los enfermos no presentan úlceras orales y, por otra parte las múltiples manifestaciones de la enfermedad no se presentan todas al inicio de la enfermedad y algunas pueden tardar años en aparecer¹.

En el 2013, un grupo internacional, compuesto por representantes de 27 países, revisaron los criterios internacionales para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet (*ICBD*, por sus siglas en inglés), analizaron datos de 2 556 pacientes diagnosticados clínicamente y 1 163 controles con enfermedades que simulan el Behcet o que presenten al menos un signo mayor del síndrome. Como resultado del análisis propusieron otorgar 2 puntos a las lesiones oculares y a las lesiones aftosas orales y genitales y asignar 1 punto a las lesiones de piel, del SNC, las manifestaciones vasculares y al *test* de patergia positivo. De acuerdo a estos criterios, un paciente con una puntuación ≥ 4 puntos se clasifica como una enfermedad de Behcet. Estos nuevos criterios tienen una mayor sensibilidad que los del grupo internacional de estudio (94,8 % vs 85 %) y mantienen una especificidad aceptable, pero menor (90,5 % vs 96 %)⁷².

No existen alteraciones de laboratorio típicas del SB. La eritrosedimentación y los niveles de proteína C reactiva están con frecuencia moderadamente elevados pero no se correlacionan bien con la actividad de la enfermedad⁹.

Los reactantes de fase aguda pueden estar elevados, fundamentalmente en pacientes con vasculitis de grandes vasos. Las inmunoglobulinas séricas a veces están elevadas

y los niveles de inmunocomplejos pueden estar elevados, pero autoanticuerpos como el factor reumatoideo, anticuerpos antinucleares, anticardiolipina y anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son negativos ⁹.

El antígeno de histocompatibilidad HLA-B51 es más común en pacientes con SB que en controles, especialmente en áreas de alta prevalencia de la enfermedad y en pacientes con enfermedad ocular ¹.

El patrón de infiltración celular en las afecciones mucocutáneas varía si esta es una lesión inicial o ya establecida. En las primeras se observa un infiltrado perivascular de células mononucleares, a predominio de células T CD4 +, mientras que en las segundas hay infiltración por neutrófilos. En las lesiones oculares, gastrointestinales y vasculares el infiltrado perivascular es del tipo mononuclear ¹.

Al igual que en otras enfermedades vasculares, se pueden detectar niveles séricos elevados de algunos marcadores de daño o activación vascular, como el factor von-Willebrand, la trombosmodulina y la molécula de adhesión intercelular soluble-1 (sICAM-1) ¹.

Debido a las numerosas y diversas manifestaciones clínicas del SB, debe hacerse el diagnóstico diferencial en dependencia de las manifestaciones clínicas que se presenten con diversas enfermedades como estomatitis aftosa recurrente, infecciones virales, síndrome de Reiter, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome PFAPA, síndrome MAGIC, sarcoidosis, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, entre otras ⁷³.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes diagnosticados con SB tienen una vida productiva. Los síntomas se controlan con una dieta sana, descanso, ejercicios físicos y tratamiento medicamentoso y el pronóstico varía de acuerdo a los órganos afectados ¹. Aunque la enfermedad es crónica, evoluciona en largos periodos de remisión entre periodos de exacerbaciones ⁶. El síndrome suele ser más grave en los hombres ^{6,74}.

TRATAMIENTO ^{1,75}

El tratamiento de la enfermedad es sintomático y persigue como objetivos reducir los síntomas y prevenir las complicaciones.

Debido a que la enfermedad afecta varios sistemas, los pacientes pueden requerir la atención de variadas especialidades médicas, por lo que es conveniente el seguimiento por un médico de atención primaria para coordinar el tratamiento y monitoreo.

El tratamiento medicamentoso depende del sitio y gravedad de las lesiones. Se emplea tratamiento tópico y sistémico.

Tratamiento tópico

Se aplica directamente a las úlceras o lesiones de piel para aliviar las molestias y el dolor. Se han empleado geles, aceites y cremas que contienen corticoesteroides,

antinflamatorios no esteroideos o anestésicos. Entre los esteroideos más empleados se encuentran:

- Acetónido de triamcinolona para úlceras orales.
- Ungüento de betametasona para úlceras genitales.
- Betametasona en gotas para el tratamiento de la uveítis anterior y vasculitis retinal.
- Dexametasona en gotas para la vasculitis retinal.

Tratamiento sistémico

Se han empleado esteroides, agentes biológicos e inmunosupresores.

Esteroides sistémicos

- Prednisona. Se emplea en la terapia de lesiones gastrointestinales, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas del SNC, artritis, eritema nodoso, uveitis anterior y vasculitis retinal.
- Metilprednisolona. Para el tratamiento de lesiones gastrointestinales, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas del SNC, arteritis, vasculitis retinal y trombosis venosa.

Agentes biológicos

- Inhibidores del Factor de necrosis tumoral.

Estos agentes tienen la capacidad de reducir la inflamación y enlentecer la progresión de la enfermedad debido a su acción contra la citocina proinflamatoria FNT. Se han empleado con éxito en otras enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, la psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, entre otras. Entre estos se han empleado con éxito en los EU:

- Enbrel (etanercept).
- Remicade (influximab).
- Humira (adalimumab).
- Cimzia (certolizumab).
- Simponi (golimumab).
- Anticuerpo bloqueador de la interleucina 1-β.
- Gevokizumab. Con acción antiinflamatoria ⁷⁶.

Inmunosupresores

En pacientes jóvenes del sexo masculino con riesgo de enfermedad grave, se han empleado:

- Azatioprina.
- Ciclosporina A.
- Ciclofosfamida o Clorambucil, fundamentalmente en la enfermedad ocular descontrolada, la enfermedad del SNC y la vasculitis de los grandes vasos.

Otras opciones terapéuticas incluyen ⁷⁷:

- Tetraciclina en el tratamiento de las úlceras orales.
- Metotrexate, empleado en casos con artritis, vasculitis retinal y lesiones crónicas del SNC.
- Dapsone como terapia alternativa en las úlceras orales y genitales y la pseudofoliculitis.
- Colchicina en el tratamiento de artritis, úlceras orales y genitales y eritema nodoso ^{1, 77, 78}.
- Talidomida en el tratamiento de úlceras orales y genitales.
- Pentoxifilina oral para úlceras orales y genitales, pseudofoliculitis y eritema nodoso.
- Sulfasalazina en las artritis.
- Pentoxifilina oral en el tratamiento de las úlceras orales y genitales, la pseudofoliculitis y el eritema nodoso.
- Aspirina en las artritis, trombosis venosas y lesiones crónicas progresivas del SNC.
- Heparina y esteroides en casos con trombosis venosa cerebral ¹.
- Procederes quirúrgicos en aneurismas de grandes vasos sangrantes o con riesgo de sangrar ¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Behçets disease association. Medical Summary of Behçet's Disease. Actualizado en 2014 por Calamia K. (visitado: Septiembre 28, 2015) Disponible en: http://www.behçets.com/site/c.8oIJRPsGcISF/b.9145655/k.993C/Medical_Summary.htm
2. Behçet H. Über rezidivierende aphthose durch ein virus verursachte Geshwure am Munde am Auge un danden Gen-italien. Dermatologische Wochenschrift. 1937;36:1152-7.
3. Yazici H, Yazici Y. Criteria for Behçet's disease with reflections on all disease criteria. J Autoimmun. 2014;48-49:104-7.
4. Mehta P, Laffan M, Haskard DO. Thrombosis and Behçet's syndrome in non-endemic regions. Rheumatology (Oxford). 2010;49(11):2003-4.
5. Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. Curr Rheumatol Rep.2010;12(6):429-35
6. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet Syndrome: Is it one condition? Clinical Reviews in Allergy and Immunology 2012;43:275-80.
7. International Team for the Revision of the International. Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(3):338-47.
8. Faezi ST, Paragomi P, Shahram F, Shams H, Shams-Davatchi C, Ghodsi Z, et al. Clinical features of Behçet's disease in patients without oral aphthosis. Mod Rheumatol. 2014 Jul;24(4):637-9. doi: 10.3109/14397595.2013.844400.
9. Yazici Y, Simsek I, Yazici H. Behçet's Syndrome. In: Hoffman GS, Weyand CM, Langford CA, Goronzy JJ (eds). Inflammatory Diseases of Blood Vessels, 2nd Edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012.p.289-98.

10. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol.* 2003 Oct;42:803-6.
11. O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ, Barnes C. Validation of the International Study Group criteria for Behçet's disease. *Br J Rheumatol.* 1994;33(2):115-7.
12. Calamia KT, Wilson FC, Icen M, Crowson CS, Gabriel SE, Kremers HM. Epidemiology and clinical characteristics of Behçet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):600-4.
13. Mazzocchi G, Matarangolo A, Rubino R, Inglese M, De Cata A. Behçet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. *Clin Exp Med.* 2016 Feb;16(1):1-12. doi: 10.1007/s10238-014-0328-z.
14. Gül A, Inanç M, Ocal L, Aral O, Konıçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis.* 2000;59:622-625.
15. Molinari N, Koné Paut I, Manna R, Demaille J, Daures JP, Touitou I. Identification of an autosomal recessive mode of inheritance in paediatric Behçet's families by segregation analysis. *Am J Med Genet.* 2003;122A:115-118
16. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1287-96.
17. Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R-IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet.* 2010;42:698-702.
18. Mizuki N, Meguro A, Ota M. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:703-6.
19. Moore SB, O'Duffy JD. Lack of association between Behçet's disease and major histocompatibility complex II antigens in an ethnically diverse North American Caucasoid patient group. *J Rheumatol.* 1986;13:771-3.
20. Masatlioglu S, Seyahi E, Tahir Turanli E, Fresko I, Gogus F, Senates E, et al. A twin study in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(Suppl 60):62-6.
21. de Craen AJ, Posthuma D, Remarque EJ, van den Biggelaar AH, Westendorp RG, Boomsma DI. Heritability estimates of innate immunity: an extended twin study. *Genes Immun.* 2005;6:167-70.
22. Bird Stewart JA. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:265-8.
23. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore).* 2003;82:60-76
24. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol.* 2005;50:297-350.

25. Baskan EB, Yilmaz E, Saricaoglu H, Alkan G, Ercan I, Mistik R, et al. Detection of parvovirus B19 DNA in the lesional skin of patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:186-90.
26. Hatemi G, Yazici Y, Yazici H. Behçet's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(2):245-61.
27. Direskeneli H, Hasan A, Shinnick T, Mizushima R, van der Zee R, Fortune F, et al. Recognition of B-cell epitopes of the 65 kDa HSP in Behçet's disease. *Scand J Immunol.* 1996;43:464-71.
28. Suzuki Y, Hoshi K, Matsuda T, Mizushima Y. Increased peripheral blood gamma delta T cells and natural killer cells in Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:588-92.
29. Mumcu G, Inanc N, Aydin SZ, Ergun T, Direskeneli H. Association of salivary *S. mutans* colonisation and mannose-binding lectin deficiency with gender in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S32-6.
30. Apan TZ, Gursel R, Dolgun A. Increased seropositivity of *Helicobacter pylori* cytotoxin associated gene-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26:885-9.
31. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol.* 1997;24:128-32.
32. Musabak U, Pay S, Erdem H, Simsek I, Pekel A, Dinc A, Set al. Serum interleukin-18 levels in patients with Behçet's disease. Is its expression associated with disease activity or clinical presentations? *Rheumatol Int.* 2006;26:545-50.
33. Turan B, Pfister K, Diener PA, Hell M, Möller B, Boyvat A, et al. Soluble tumour necrosis factor receptors sTNFR1 and sTNFR2 are produced at sites of inflammation and are markers of arthritis activity in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:135-41.
34. Durmazlar SP, Ulkar GB, Eskioglu F, Tatlican S, Mert A, Akgul A. Significance of serum interleukin-8 levels in patients with Behçet's disease: high levels may indicate vascular involvement. *Int J Dermatol.* 2009;48:259-64.
35. Sugita S, Kawazoe Y, Imai A, Yamada Y, Horie S, Mochizuki M. Inhibition of Th17 differentiation by anti-TNF-alpha therapy in uveitis patients with Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R99.
36. Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, et al. Excessive CD4⁺ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon c in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2012;168:68-74.
37. Hamzaoui K. Th17 cells in Behçet's disease: a new immunoregulatory axis. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:S71-6.
38. Liang L, Wang H, Peng XY, Zhao M. The changes of Th lymphocyte subsets in patients with Behçet disease. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2011;47:393-7.
39. Lee YJ, Horie Y, Wallace GR, Choi YS, Park JA, Choi JY, et al. Genome-wide association study identifies GIMAP as a novel susceptibility locus for Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1510-6.

40. Gunesacar R, Erken E, Bozkurt B, Ozer HT, Dinkci S, Erken EG, et al. Analysis of CD28 and CTLA-4 gene polymorphisms in Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Immunogenet.* 2007;34:45-9.
41. Park KS, Baek JA, Do JE, Bang D, Lee ES. CTLA4 gene polymorphisms and soluble CTLA4 protein in Behçet's disease. *Tissue Antigens.* 2009;74:222-7.
42. Ben Dhifallah I, Chelbi H, Braham A, Hamzaoui K, Houman MH. CTLA-4 ?49A/G polymorphism is associated with Behçet's disease in a Tunisian population. *Tissue Antigens.* 2009;73:213-7.
43. Pay S, Erdem H, Pekel A, Simsek I, Musabak U, Sengul A, et al. Synovial proinflammatory cytokines and their correlation with matrix metalloproteinase-3 expression in Behçet's disease. Does interleukin-1beta play a major role in Behçet's synovitis? *Rheumatol Int.* 2006;26:608-13.
44. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:472-5.
45. Suh CH, Park YB, Song J, Lee CH, Lee SK. Oligoclonal B lymphocyte expansion in the synovium of a patient with Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1707-12.
46. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamashta MA, Akoğlu T, Yazici H, et al. Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behçet's disease. *Clin Rheumatol.* 1995;14:55-61.
47. Mahesh SP, Li Z, Buggage R, Mor F, Cohen IR, Chew EY, et al. Alpha tropomyosin as a self-antigen in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2005;140:368-75.
48. Yavuz S, Elbir Y, Tulunay A, Eksioğlu-Demiralp E, Direskeneli H. Differential expression of toll-like receptor 6 on granulocytes and monocytes implicates the role of microorganisms in Behçet's disease etiopathogenesis. *Rheumatol Int.* 2008;28:401-6.
49. Seoudi N, Bergmeier LA, Hagi-Pavli E, Bibby D, Curtis MA, Fortune F. The role of TLR2 and 4 in Behçet's disease pathogenesis. *Innate Immun.* 2014;20(4):412-22.
50. Liu X, Wang C, Ye Z, Kijlstra A, Yang P. Higher expression of toll-like receptors 2, 3, 4, and 8 in ocular Behçet's disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:6012-7.
51. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:840-8.
52. Liang L, Tan X, Zhou Q, Zhu Y, Tian Y, Yu H, et al. IL-1b triggered by peptidoglycan and lipopolysaccharide through TLR2/4 and ROS-NLRP3 inflammasome-dependent pathways is involved in ocular Behçet's disease. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:402-14.
53. Al-Dalaan A, Al-Sedairy S, Al-Balaa S, al-Janadi M, Elramahi K, Bahabri S, et al. Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1995;22:904-7.

54. Sahin S, Akoglu T, Direskeneli H, Sen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:128-33.
55. Triolo G, Accardo-Palumbo A, Triolo G, Carbone MC, Ferrante A, Giardina E. Enhancement of endothelial cell E-selectin expression by sera from patients with active Behçet's disease: moderate correlation with antiendothelial cell antibodies and serum myeloperoxidase levels. *Clin Immunol.* 1999;91:330-7.
56. Hamzaoui K, Maitre B, Hamzaoui A. Elevated levels of MMP-9 and TIMP-1 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:S52-7.
57. Espinosa G, Font J, Tassies D, Vidaller A, Vidaller A, Deulofeu R, López-Soto A, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med.* 2002;112:37-43.
58. Buldanlioglu S, Turkmen S, Ayabakan HB, Yenice N, Vardar M, Dogan S, et al. Nitric oxide, lipid peroxidation and antioxidant defence system in patients with active or inactive Behçet's disease. *Br J Dermatol.* 2005;153:526-30.
59. Duygulu F, Evereklioglu C, Calis M, Borlu M, Cekmen M, Ascioğlu O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behçet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol.* 2005;24:324-30.
60. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, Inalöz HS, Doganay S, Türköz Y, et al. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behçet's syndrome. *Int J Dermatol.* 2003;42:870-5.
61. Hamzaoui K, Ayed K, Hamza M, Hamzaoui A. VEGF and mRNA VEGF expression in CSF from Behçet's disease with neurological involvement. *J Neuroimmunol.* 2009;213:148-53.
62. Akar S, Ozcan MA, Ateş H, Gürler O, Alacacioglu I, Ozsan GH, et al. Circulated activated platelets and increased platelet reactivity in patients with Behçet's disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:451-7.
63. Yurdakul S, Hekim N, Soysal T, Fresko I, Bavunoglu I, Ozbakir F, et al. Fibrinolytic activity and d-dimer levels in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:S53-8.
64. Mat C, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol.* 2006;45:554-6.
65. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:373-380.
66. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease in Japan: a retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(Suppl 67):47-53.
67. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B; The Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain.* 1999;122:2171-82.

68. Saip S, Siva A, Altıntas A, Kiyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, et al. Headache in Behcet's syndrome. *Headache*. 2005; 45:911-19.
69. Korman U, Cantasdemir M, Kurugoglu S, Mihmanli I, Soylu N, Hamuryudan V, Yet al. Enteroclysis findings of intestinal Behcet disease: a comparative study with Crohn disease. *Abdom Imaging*. 2003; 28:308-12.
70. Chang HK , Kim JW. The clinical features of Behçet's disease in Yongdong district: analysis of a cohort followed from 1997 to 2001. *J Korean Med Sci*.2002;17:784-9.
71. Yurdakul S, Tuzuner N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis*.1996;55:208-10.
72. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) . The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Mar;28(3):338-47.
73. Sabbadini MG, Franchini S. Behçet's Disease. Differential Diagnosis. En: Emmi L Ed. *Behçet's Syndrome-From Pathogenesis to treatment*. Milan: Springer-Verlog; 2014. p-177-188. DOI 10.1007/978-88-470-5477-6_3.
74. Talarico R, d'Ascanio A, Neri R, Baldini C, Mosca M, Bombardieri S. Prognosis and Disease Activity. En: Emmi L Ed. *Behçet's Syndrome-From Pathogenesis to treatment*. Milan: Springer-Verlog; 2014. p. 199-205. DOI 10.1007/978-88-470-5477-6_3.
75. Cantini F, Di Scala G. Old and New Treatment for Behçet's Disease. En: Emmi L Ed. *Behçet's Syndrome-From Pathogenesis to treatment*. Milan: Springer-Verlog; 2014. p. 207-16. DOI 10.1007/978-88-470-5477-6_3.
76. Gül A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, Reznikov L, Esen BA, Mirza A, et al. Interleukin-1 β -regulating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis*.2012;71:563-6.
77. American Behcets disease association. Treatment. (Visitado ago 25, 2015)
Disponibile en:
<http://www.behcets.com/site/c.8oIJRPsGcISF/b.9145379/k.FED2/Treatment.htm>
78. Yurdakul S, Mat C, Tüzün 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.

Recibido: octubre 25, 2015.

Aceptado: abril 10, 2016.

Dra. María Elena Alfonso Valdés . Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, La Habana, CP 10800, CUBA. Tel (537) 643 8695, 8268. Email: rchematologia@infomed.sld.cu