

# Enfermedad de Behçet

C. Campos Fernández, A. Baixauli Rubio, A. Rueda Cid, J. Calvo Catalá.  
Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

## CONCEPTO

La enfermedad de Behçet (EB) se caracteriza por la presencia de aftas orales recidivantes, asociadas a algunas de sus distintas manifestaciones clínicas, entre las que se incluyen aftas genitales, enfermedad ocular inflamatoria, lesiones cutáneas, neurológicas, vasculares, digestivas o artritis.

La EB fue descrita en 1937 por el profesor Hulûsi Behçet (1889-1948) como un “complejo trisintomático” de úlceras orales, úlceras genitales (ambas lesiones son dolorosas, múltiples y recurrentes) e iritis de carácter recidivante, que afecta principalmente a adultos jóvenes. Posteriormente, se le han añadido numerosas manifestaciones, fundamentalmente cutáneas, oftalmológicas, articulares, vasculares, neurológicas, pulmonares, cardíacas y gastrointestinales, que son menos frecuentes y no todas están incluidas en los criterios diagnósticos del Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (GIEEB), que constituyen en la actualidad la base del diagnóstico (tabla 1)<sup>(1)</sup>.

Se la considera una enfermedad autoinmune, ya que la principal lesión anatomopatológica es una vasculitis, que parece estar ligada al aloantígeno HLA-B5 (B51). Cursa en forma de episodios agudos intermitentes, de tal modo que muchas de sus manifestaciones clínicas pueden ser autolimitadas, con excepción de la uveítis, algunas alteraciones neurológicas y las lesiones vasculares, que pueden producir alteraciones irreversibles<sup>(2)</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La distribución de la enfermedad es universal, aunque es mucho más frecuente en los países mediterráneos orientales y en Japón. En Japón se calcula una prevalencia de un caso por 10.000 habitantes. Turquía tiene la prevalencia más alta conocida, entre 80-370 casos por 100.000 habitantes<sup>(3)</sup>.

En cuanto a la incidencia por sexos, la EB es más frecuente en mujeres en Japón y Corea, mientras que en países como Turquía es algo más frecuente en hombres. La enfermedad masculina suele ser más grave. La edad de inicio más frecuente es entre la tercera y la cuarta década de la vida<sup>(4)</sup>.

Tabla 1: **Criterios del grupo Internacional de estudio para la enfermedad de Behçet (Lancet 1990;335:1078-1080)**

- **Aftas orales recidivantes:** Aftas menores, mayores o herpetiformes, observadas por el médico o el paciente, que se repitan al menos tres veces en un período de 12 meses.
- **Úlceras genitales recidivantes:** úlceras aftosas o cicatrices, observadas por el médico o el paciente.
- **Lesiones oculares:** uveítis anterior, uveítis posterior, o células en el humor vítreo observados con la lámpara de hendidura, o vasculitis retiniana, observada por un oftalmólogo.
- **Lesiones cutáneas:** eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis, o lesiones pápulo-pustulosas, o nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes tras la adolescencia que no reciban tratamiento con corticoides.
- **Test de patergia positivo:** leído por un médico a las 24-48 horas.

El diagnóstico de Enfermedad de Behçet requiere el primer criterio y al menos dos de los siguientes en ausencia de otras posibles causas.

Las series publicadas en la literatura española son escasas y con pocos enfermos. Eiroa et al han calculado una prevalencia de 5,6 casos por 100.000 habitantes en el área sanitaria de La Coruña, con una incidencia anual de 0,53 casos por 100.000 habitantes para los varones y 0,32 casos por 100.000 habitantes para ambos sexos. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 45,59 ( $\pm 10$ , 46) años<sup>(5,6)</sup>.

## ETIOPATOGENIA

Existe un acuerdo fundamental en que el sustrato patogénico que motiva el polimorfismo típico de esta enfermedad es una vasculitis, donde predomina la afectación de vasos de pequeño calibre y que asienta preferentemente en capilares y vénulas, aunque también pueden afectarse venas y arterias de cualquier tamaño<sup>(2,7)</sup>.

Tabla 2. **Comparación de diferentes síntomas en pacientes con enfermedad de Behçet en Japón, Alemania, Turquía, Grecia y Valencia (en porcentaje de pacientes)**

Síntomas	Japón 1972 (n=2031)	Japón 1991 (n=3316)	Alemania 1996 (n=130)	Turquía 1993 (n=496)	Grecia 1997 (n=64)	Valencia 2011 (n=32)
<b>Diagnóstico</b>						
Úlceras orales	96	98	98	100	100	100
Úlceras genitales	72	73	79	77	78	82
Lesiones oculares	67	69	48	47	75	58
Lesiones cutáneas	83*	87*	73	78	94	70*
Patergia positivo	75	44	53	Nd	30	Nd
<b>Otros</b>						
Artritis	54	57	59	47	48	52**
Epididimitis	6	6	32	Nd	17	16
Lesiones gastrointestinales	25	16	Nd	5	3	15***
Síntomas SNC	13	11	Nd	8	20	11

Tomada de N Engl J Med 1999; 341:1284-1291 y serie recogida en el Servicio de Reumatología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

\* La tromboflebitis se incluye como manifestación cutánea.

\*\*Se han incluido sacroilitis, sinovitis y espondilitis.

\*\*\*Se han considerado las úlceras ileales y la duodenitis.

Nd: no disponible.

Cabe destacar que la EB presenta una serie de diferencias con respecto al resto de enfermedades autoinmunes: a) Predominio de la enfermedad severa en los varones, b) la ausencia de asociación con los tipos autoinmunes de HLA, c) la ausencia general de autoanticuerpos (aunque se han descrito anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos, anticardiolipinas, anti- $\alpha$ -enolasas de las células endoteliales, anti- $\alpha$ -tropomiosina y anti-Saccharomyces cerevisiae) y d) las ausencias de hiperreactividad de los linfocitos B e hipofunción de los linfocitos T<sup>(8)</sup>. El aumento de células T  $\gamma\delta$  en estos pacientes es considerando un hecho importante desde el punto de vista etiopatogénico. La supuesta etiología vírica o bacteriana de la EB no ha podido ser constatada. La enfermedad se asocia con la presencia de HLA-B\*51 (subtipo HLA-B\*5101/B\*510101), HLA-A\*26, HLA-B\*15, HLA-B\*5701 y TNF- $\alpha$  -1031C.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS (tabla 2)

La característica principal de la EB es la presencia de aftas mucocutáneas recidivantes. Las manifestaciones con mayor morbimortalidad son las oculares (afectan de uno a dos tercios de los pacientes), las vasculares (más de un tercio) y las neurológicas (del 10 al 20%). Las manifestaciones cutáneas y articulares son las más frecuentes, mientras que la afectación renal y del sistema nervioso periférico son menos frecuentes que en otras vasculitis.

#### Aftas orales recidivantes

Son consideradas criterio diagnóstico indispensable por el GIEEB (figuras 1 y 2), suelen ser la manifestación inicial en el 70% de los casos. Son dolorosas, de tamaño variable (generalmente de 2 a 10 mm de diámetro), con bordes erite-



Figura 1. **Aftas bucales**



Figura 2. **Afta lingual**

matosos bien definidos, cubiertas por una pseudomembrana amarillenta y suelen durar 7-10 días; curan sin dejar cicatriz y reaparecen a intervalos variables. Se localizan en la zona gingival, lengua, y en mucosa oral y labial. Al ser el criterio que permite el diagnóstico de la enfermedad, se encuentra en porcentajes cercanos al 100% en todas las series<sup>(2,8,9)</sup>. Pueden preceder durante años a las demás manifestaciones.

### Úlceras genitales

Se localizan en el escroto y en el pene en el varón, y en la vulva, vagina y cérvix en la mujer (figura 3). Son dolorosas y morfológicamente similares a las úlceras orales, pero son más grandes y profundas, presentando un borde irregular. Las úlceras recidivan y pueden dejar cicatriz. Puede aparecer epididimitis o salpingitis, pero la uretritis no es habitual. En ocasiones pueden suponer el debut de la enfermedad<sup>(9)</sup>.

### Manifestaciones oculares

Aparecen entre el 25% y el 75% de los pacientes. Deben tenerse en cuenta como criterio diagnóstico cuando nos encontremos con la presencia de uveítis anterior o posterior, evidencia de células en el vítreo o vasculitis retiniana. Supone el debut de la enfermedad en 10% de los casos, aunque se presenta con mayor frecuencia tras la afectación oral. La afectación ocular suele ser bilateral. Los síntomas más frecuentes expresados por el enfermo son visión borrosa, dolor ocular, fotofobia e hiperemia conjuntival. Puede existir afectación del segmento anterior (descripción clásica de la enfermedad), en forma de uveítis anterior e iridociclitis con hipopion o del segmento posterior, en forma de uveítis posterior, corioretinitis o vasculitis, que



Figura 3. **Afta vulvar**

puede conducir al desarrollo de atrofia retiniana. La más frecuente es la uveítis, bilateral y episódica, que puede afectar a todo el tracto uveal (panuveítis). Peor pronóstico tienen la vasculitis retiniana, la neuritis óptica y la oclusión vascular ocular. Se han descrito ulceraciones conjuntivales en el 2,6% de los pacientes. Sin tratamiento se calcula que el 50% de los enfermos con afectación del segmento posterior evolucionarán hacia la ceguera tras 4-8 años después de su inicio. Con el tratamiento inmunosupresor adecuado un 50% mejoran la agudeza visual, un 20% la mantienen y un 30% empeoran; menos del 20% de los pacientes llegarán a la ceguera. La sarcoidosis y la retinitis de etiología vírica pueden ser indistinguibles de la afectación que muestra la EB en la retina<sup>(10)</sup>.

### Manifestaciones cutáneas

Cabe destacar el eritema nodoso, que es más frecuente en las mujeres y se localiza en la cara anterior de las piernas. Las lesiones son dolorosas y se resuelven de forma espontánea dejando un área pigmentada; ocasionalmente pueden ser

ulcerativas. La pseudofoliculitis y los nódulos acneiformes son frecuentes en varones y se distribuyen en la espalda, cara, cuello y especialmente a lo largo de la línea media. La presencia de nódulos acneiformes en adolescentes o en enfermos que se encuentran tomando corticoides no suponen criterios válidos para el diagnóstico. Los cuadros de tromboflebitis migratoria superficial de los brazos y piernas son más frecuentes en el varón. Debido a la irritabilidad de la piel, las punciones intravenosas pueden ocasionar episodios de tromboflebitis o el afeitado provocar pseudofoliculitis<sup>(2,9)</sup>. La vasculitis leucocitoclástica, las lesiones bullosas, las vasculitis digitales y las úlceras cutáneas son manifestaciones más raras.

### Fenómeno de patergia

Es un test que pone de manifiesto la irritabilidad cutánea. Es necesaria la aparición de induración y pústula mayor de 5 mm, para considerarlo positivo. No es exclusivo de la enfermedad de Behçet, pudiendo aparecer también en otras entidades como el síndrome de Sweet y el pioderma gangrenoso. Es un test con alta sensibilidad en el área mediterránea, sobre todo en Oriente Medio, a diferencia de lo que ocurre en otros países de Europa y América. La baja frecuencia del fenómeno de patergia en nuestro medio (un 5% de pacientes caucásicos), induce a sustituirlo como criterio diagnóstico por otras manifestaciones más frecuentes, como son las vasculares<sup>(11)</sup>.

### Manifestaciones articulares

Artralgias o artritis aparecen en cerca de la mitad de los pacientes. No forman parte de los criterios de la EB del GIEEB. Afectan a grandes articulaciones, sobretodo a rodillas, tobillos, muñecas y codos, siguiendo un curso subagudo, asimétrico, intermitente y no deformante. La presencia de erosiones es infrecuente. La sinovial muestra el patrón de una artritis inflamatoria inespecífica. Las articulaciones sacroilíacas se afectan menos frecuentemente, siendo éste uno de los motivos por los que no se considera en la actualidad una espondiloartropatía<sup>(9)</sup>.

### Manifestaciones neurológicas

Es más frecuente en varones, y aparecen en menos del 20% de los pacientes, sobretodo en aquellos en los que la enfermedad debutó en edades tempranas. Clásicamente, se ha descrito un síndrome parenquimatoso (50%), que puede cursar con<sup>(12,13)</sup>: 1) meningoencefalitis aséptica, 2)

síndrome del tronco del encéfalo (afectación de pares craneales, diplopía, nistagmo, disartria, ataxia, debilidad de extremidades y síndrome piramidal), 3) síndrome de pseudoictus encefálico, 4) síndrome difuso de afectación cerebral (síndrome pseudobulbar, labilidad emocional, disartria espástica, trastornos de la deglución, síndrome piramidal, síndrome espinal, síndrome cerebeloso, alteraciones esfinterianas), 5) síndromes de discinesia extrapiramidal, corea y Parkinsonismo, 6) síndrome psiquiátrico o confusional orgánico (generalmente cursa con confusión, psicosis o demencia), 7) síndrome espinal puro, 8) síndrome hemisférico y 9) formas silentes (generalmente con signos piramidales en la exploración física).

También puede aparecer síndrome de hipertensión intracraneal (30%) con cefalea, papiledema, aumento de presión del líquido cefalorraquídeo (sin pleocitosis ni aumento de proteinorraquia) y obstrucción de los senos venosos en angiorresonancia.

Las formas mixtas de afección parenquimatosa e hipertensión intracraneal se dan en el 20% de los casos. Además, existen formas clínicas más raras como la meningitis aséptica pura, la enfermedad de vasos arteriales, convulsiones, neuropatía óptica, hipoacusia, diabetes insípida o polineuritis. La meningitis o meningoencefalitis linfocitaria tiende a aparecer durante los primeros años de la enfermedad, generalmente tiene buen pronóstico y suele responder al tratamiento con esteroides. Se ha descrito la presencia de demencia hasta en el 30% de los casos<sup>(2)</sup>. Las lesiones más características en la RM se localizan en el tronco del encéfalo y en los ganglios basales, extendiéndose hacia el diencefalo. La angiorresonancia se hace necesaria para el diagnóstico de las oclusiones venosas.

### Manifestaciones intestinales

Se encuentran hasta en el 50% de los pacientes con EB, siendo el más frecuente el dolor abdominal, seguido de náuseas, vómitos, diarrea (acompañada o no de restos de sangre), melenas, y estreñimiento. El hallazgo más característico son las ulceraciones de la mucosa intestinal, que pueden aparecer a lo largo de todo el tracto digestivo. Las úlceras se localizan preferentemente en el ileon (75%), aunque también aparecen en el ciego (42%), colon transversal (13%), colon ascendente (13%), colon descendente (7%), sigma (5%) y recto (3%)<sup>(14,15,16)</sup>. Estas lesiones, pueden ser fuente de confusión con la enfermedad de Crohn y dificultar el diagnóstico.

### Manifestaciones vasculares

Bosch Gil y cols realizaron una revisión de estas manifestaciones en la EB, donde cifraron su frecuencia en el 30% de los casos. Su etiopatogenia está incompletamente explicada<sup>(17,18,19)</sup>.

La afectación del sistema venoso es hasta siete veces más frecuente que la arterial. Los pacientes con tromboflebitis superficial muestran una mayor tendencia a desarrollar trombosis venosas profundas y oclusión de vena cava<sup>(17,20,21)</sup>.

La trombosis del sistema venoso puede afectar cualquier vaso. Se puede expresar como tromboflebitis superficial, trombosis venosa profunda de los miembros inferiores o superiores, trombosis de venas cavas, renales, hepáticas, suprahepáticas, retinianas o cerebrales, sin embargo el tromboembolismo pulmonar es casi excepcional, ya que los trombos son muy adherentes al endotelio vascular<sup>(20,21)</sup>. El síndrome de Budd-Chiari (trombosis venosa hepática) casi siempre se asocia en la EB a trombosis de la vena cava inferior y suele cursar de forma aguda, con insuficiencia hepática grave y elevada mortalidad.

La afectación arterial es menos frecuente y puede manifestarse en forma de trombosis o aneurismas de cualquier localización, aneurismas en las zonas de punción (fenómeno de patergia vascular) y pseudoaneurismas, cuyo riesgo de evolución hacia un aneurisma parece estar aumentado. La complicación de los pseudoaneurismas con trombosis es un hecho descrito en la literatura a pesar de no ser muy frecuente. La complicación trombótica arterial aguda, sin existir lesión previa a nivel de la luz arterial en forma de pseudoaneurisma o placa de arteriosclerosis es relativamente rara, sin embargo éste es un hecho que se postula en la trombosis de la arteria mesentérica, de la que se han descrito tres casos<sup>(22)</sup> y en otras muchas localizaciones arteriales.

### Otras manifestaciones

De forma infrecuente puede aparecer enfermedad renal, amiloidosis AA y enfermedad cardíaca o pulmonar.

### DATOS DE LABORATORIO

No hay ningún marcador biológico patognomónico de la EB y las alteraciones de los análisis son inespecíficas.

Parece existir una mayor relación con la positividad de HLA B51, si bien éste es un dato poco relevante para el diagnóstico de la EB.

En los casos con enfermedad activa se puede encontrar aumento de los reactantes de fase aguda, fundamentalmente la velocidad de sedimentación globular (VSG), la fracción alfa-2 y gammaglobulinas del proteinograma y el fibrinógeno<sup>(2,8)</sup>.

### PRUEBAS DE IMAGEN

Al igual que en las pruebas de laboratorio no existe ninguna prueba de imagen específica de la EB. Las que efectuemos, estarán en relación con el estudio de las manifestaciones clínicas del paciente: angiografía, RM cerebral, angiorresonancia, ecocardiografía, TAC helicoidal pulmonar, ecografía abdominal, etc...

### OTRAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

El test de patergia, ya descrito dentro de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad, muestra una hiperreactividad mucocutánea inducida por un microtraumatismo. Se utiliza una aguja estéril y se punciona en la cara anterior del antebrazo hasta 1 cm de profundidad, se gira y se saca. Se repite hasta tres veces y se lee a las 24-48 horas. Se considera positiva cuando sobre la lesión aparece induración y pústulas asépticas (la aparición de eritema no es suficiente como prueba diagnóstica). Para aumentar el rendimiento del test se han utilizado numerosas sustancias como suero salino o agua destilada. El test de patergia es variable en intensidad, incluso en un mismo individuo; en general es más frecuente y con mayor intensidad en los varones<sup>(2,8,9,10)</sup>.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS O DE CLASIFICACIÓN

La EB sólo puede diagnosticarse mediante criterios clínicos, ya que no disponemos en la actualidad de test específicos ni pruebas biológicas que puedan identificarla y su etiología es desconocida. El diagnóstico se basa en la detección de una serie de signos y síntomas determinados. Desde su descripción inicial, se han propuesto distintos criterios diagnósticos. En 1990, el Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (GIEEB) estableció los criterios que en la actualidad suponen la base del diagnóstico (Tabla 1)<sup>(1)</sup>.

La aftosis bucal es una manifestación indispensable para el diagnóstico, con una presentación de al menos tres episodios al año, aunque hoy día se acepta la posibilidad de aparición de una EB sin aftosis bucal (sería una eventualidad muy rara que ocurriría en un 3% de los casos). Las otras manifestaciones menos constantes son: aftosis genital, uveitis anterior o posterior, o vasculitis retiniana, diversas lesiones cutáneas y un test de patergia positivo. Para el diagnóstico son necesarios al menos dos de estos criterios junto a la aftosis bucal.

Estos criterios poseen una sensibilidad del 91% y una especificidad del 96% y valor relativo de 187. Están basados en que más del 95% de los casos presentan aftas orales de repetición; el resto de criterios permite diferenciar la enfermedad de Behçet de otras enfermedades que presentan aftas recidivantes.

### *EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS, A REALIZAR EN TODOS LOS PACIENTES*

---

- Hemograma, VSG, PCR.
- Bioquímica general completa.
- Sistemático de orina.
- Estudio de coagulación.
- Inmunoglobulinas y electroforesis de proteínas.
- Marcadores de VHB y VHC.
- HLA B51.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax.
- Test de patergia cutánea.
- Exploraciones oftalmológicas periódicas, aún en ausencia de síntomas (en algunos casos concretos la angi fluoresceingrafía, biomicroscopia ultrasónica, angiografía con verde de indocianina y la tomografía óptica de coherencia pueden ser de notable ayuda diagnóstica).
- Exploración ginecológica completa (las ulceraciones vulvares y vaginales pueden dejar cicatrices características. Rara vez se ha descrito afección inflamatoria de la glándula mamaria y ulceraciones en el cérvix uterino).

### *EXPLORACIONES ORIENTADAS EN CADA PACIENTE*

---

- La existencia de orquiepididimitis, uretritis, cistitis recurrente, priapismo, hematocele, disfunción eréctil o vejiga neurógena precisará la colaboración del urólogo.
- Las frecuentes tromboflebitis, precisarán descartar otras colagenosis, haciéndose indispensable

la determinación de autoanticuerpos, anticoagulante lúpico y anticardiolipina. En algunos casos habrá que recurrir al estudio completo de trombofilia (ver protocolo de síndrome antifosfolípido). Con relativa frecuencia se pueden encontrar otras trombofilias primarias asociadas con EB. La realización de estudios radiológicos vasculares, puede ser necesaria y de gran ayuda para completar el estudio vascular de los pacientes.

- Ante la existencia de clínica articular, se realizará estudio del líquido sinovial y radiología simple de las articulaciones afectas. Cuando la situación lo requiera se realizarán TAC, RM y/o gammagrafía. Si el paciente va a llevar tratamiento con corticoides de forma prolongada, deberemos practicar radiografía de tórax, Mantoux y efecto Booster e incluir al paciente en los protocolos de control y tratamiento de osteoporosis según las guías al uso.
- Las manifestaciones neurológicas deben ser estudiadas preferentemente mediante RM, pudiendo precisar TAC, angiorresonancia, arteriografía, SPECT, electroencefalograma o potenciales evocados en algunos casos. Si existen síntomas de afectación meníngea será necesaria la punción lumbar. En caso de sospecha de demencia se realizarán los estudios cognitivos pertinentes. Pueden apreciarse lesiones asintomáticas en la RM y SPECT, cuyo significado desconocemos en la actualidad.
- La sintomatología digestiva inducirá a valorar posibles ulceraciones intestinales u otras causas de hemorragia digestiva. Dependiendo de la sospecha del tramo digestivo afectado, solicitaremos endoscopia (gastroscopia o colonoscopia), tránsito intestinal (valoración de íleon), enema opaco, enema con doble contraste y, en algunos casos, arteriografía o estudio mediante cápsula endoscópica, si se producen sangrados y no detectamos la causa con otros métodos más simples. La TAC abdominal puede mostrar lesiones polipoideas, engrosamiento de la pared intestinal, deformidad e irregularidad del íleon terminal y ciego (igual que en las enfermedades inflamatorias intestinales). Los casos con mayor infiltración perientérica en la TAC, son los que mayor tendencia tienen a sufrir complicaciones. En la colonoscopia, las úlceras profundas con aspecto de cráter responden peor al tratamiento médico que las ulceraciones de forma geográfica o aftosa y precisan con mayor frecuencia intervenciones quirúrgicas. La ecografía-doppler puede detectar aumento del flujo en las arterias mesentéricas en los pacientes con clínica gastrointestinal.

- La TAC helicoidal pulmonar puede evidenciar hallazgos más o menos característicos en algunos pacientes (derrame pleural, infiltrados alveolares, aneurismas solitarios o múltiples con o sin trombosis, vasculitis, hemorragia pulmonar, fístulas broncopulmonares, hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar, infarto pulmonar, trombosis de la vena cava superior, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada, adenopatías hiliares y mediastínicas)<sup>(23)</sup>. Sería muy aconsejable realizarla a todos los pacientes que tengan que ser anticoagulados, para excluir la posibilidad de aneurismas pulmonares, lo cual contraindicaría este tipo de terapia.
- La ecografía y/o TAC abdominal puede poner de manifiesto aneurismas de la aorta abdominal o de otras localizaciones arteriales, así como infartos viscerales.
- La ecocardiografía puede evidenciar alteraciones estructurales o funcionales cardíacas (pericarditis aguda, pericarditis constrictiva, disfunción ventricular, miocardiopatía, anomalías valvulares como prolapso de válvula mitral, regurgitación mitral o insuficiencia aórtica, pseudoaneurismas y aneurismas coronarios y de los senos de Valsalva, aneurismas del septo interauricular, trombos intracardíacos, sobre todo de las cavidades derechas, endocarditis aséptica, aortitis y dilatación de aorta proximal). La arteriografía puede evidenciar arteritis, trombosis o aneurismas coronarios y el Holter, alteraciones de la conducción y arritmias ventriculares. En pacientes que precisen marcapasos sería aconsejable realizar estudio de permeabilidad vascular previo, ya que en ocasiones es imposible su colocación por la existencia de oclusiones venosas amplias.
- Ante sospecha de glomerulonefritis, amiloidosis, infartos o aneurismas renales, pseudotumor inflamatorio renal o microangiopatía trombótica renal habrá que realizar ecografía, angiorresonancia y/o biopsia renal.
- La ecografía doppler-color de los vasos oftálmicos puede ser patológica debido a la existencia de vasculitis en dichos vasos (arteria central de la retina, arteria oftálmica, arteria ciliar posterior nasal y arteria ciliar posterior temporal).
- El estudio ORL y neuro-otológico es obligado si el paciente sufre hipoacusia, tinnitus o vértigos. Las alteraciones auditivas o vestibulares pueden encontrarse en más del 70% de los pacientes con EB. Estenosis laríngeas o faríngeas son raras.
- La presencia de ANCA, de anticuerpos anti-células endoteliales, anticuerpos anti-cardiolipina y anti-Saccharomyces cerevisiae carecen de significa-

Tabla 3: **Causas de aftas orales**

**Aftosis idiopática recurrente**

**Infeciosas**

- Virus: Herpes simple, herpes zóster, enterovirus, papilomavirus, citomegalovirus, mononucleosis infecciosa, HIV.
- Bacterias: Tuberculosis, sífilis, espiroquetas y bacilos fusiformes de la gingivitis de Vincent, leishmania, difteria.
- Hongos: Cándidas, actinomicosis.

**Sistémicas**

- Vasculitis: Enfermedad de Behçet, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Churg-Strauss, vasculitis leucocitoclástica, crioglobulinemia, poliangeítis microscópica.
- Conectivopatías: Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, síndrome antifosfolípido.
- Otras: Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diabetes, amiloidosis, anemia, agranulocitosis, déficit de ácido fólico y vitamina B 12, síndrome de Reiter y otras espondiloartropatías, síndrome MAGIC (úlceras orales y genitales asociadas a inflamación de cartílagos), síndrome PFAPA (fiebre recurrente, aftas, faringitis, adenopatías).

**Dermatológicas**

- Pénfigo, pénfigoide, liquen plano, eritema multiforme, estomatitis de contacto, carcinomas.

**Otras**

- Alergia a fármacos, efecto secundario de algunos fármacos, hemopatías benignas o malignas.

ción diagnóstica en la actualidad. Estos últimos pueden ser también positivos en la enfermedad de Crohn, en la espondilitis anquilosante y en personas sanas

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La lista de entidades con las que hay que establecer un diagnóstico diferencial es amplia, ya que cada manifestación clínica, tomada aisladamente, tiene numerosos diagnósticos posibles.

En primer lugar habrá que diferenciarla de otras causas de aftosis oral (tabla 3) y genital, así como de uveítis de diversos orígenes.

Las espondiloartropatías seronegativas, entre ellas el síndrome de Reiter, la artropatía psoriásica, la espondilitis anquilosante y la enfermedad inflamatoria intestinal crónica (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), así como el síndrome de

Stevens-Johnson son otras entidades importantes que hay que tener en cuenta.

La EB y la enfermedad inflamatoria intestinal comparten gran número de manifestaciones, como son las úlceras gastrointestinales y las alteraciones extraintestinales (úlceras orales, eritema nodoso, uveítis y artritis). La histopatología tampoco diferencia de forma definitiva entre ambas entidades. Los cambios ulcerosos en el intestino son inespecíficos, similares en ambos procesos, salvo la ausencia de granulomas en la EB y la presencia de úlceras más profundas, asociadas a vasculitis, (venulitis) y localizadas en el borde anti-mesentérico del intestino, lo que supone una mayor facilidad para que ocurra perforación. Se acepta la prueba de patergia positiva como signo diferencial de EB<sup>(15,16)</sup>.

Otro grupo de enfermedades que plantean un diagnóstico diferencial son las llamadas uveomeeningitis, entre ellas la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada. Las alteraciones neurológicas pueden remedar a la esclerosis múltiple o a la enfermedad vascular cerebral.

La afectación vascular que se produce en la EB, puede confundirse con diversas trombofilias y vasculitis, como el síndrome antifosfolípido o la arteritis de Takayasu, que también puede cursar con eritema nodoso.

### EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

La EB evolucionará desarrollando brotes con sintomatología diversa, si bien las manifestaciones mucocutáneas suelen ser las más frecuentes.

La periodicidad de las revisiones dependerá de las manifestaciones clínicas y de los tratamientos utilizados; como norma, la enfermedad no precisará controles rutinarios muy frecuentes. En el caso de afectación sistémica potencialmente grave (ocular, neurológica o vascular), las revisiones deberán ser más frecuentes y exhaustivas.

Asimismo, si los pacientes llevan tratamientos inmunosupresores, citotóxicos o biológicos, los controles clínicos y analíticos también serán más frecuentes por motivos obvios.

En la EB, el estudio de la actividad de la misma, del daño orgánico acumulado, de las lesiones crónicas y de la gravedad no están estandarizados, haciéndose en cada paciente de forma individualizada. Ha habido varios intentos de estandarización de un índice de actividad de la enfermedad, que no ha llegado a imponerse en la

práctica clínica por presentar dificultades en la medición de la actividad de ciertas manifestaciones clínicas. El médico interesado puede consultar los trabajos originales<sup>(24,25,26)</sup>. En el Behçet's Disease Activity Index se evalúan 14 variables: Cefaleas, úlceras orales, úlceras genitales, eritema nodoso, pústulas, artralgias, artritis, náuseas/vómitos, diarrea, problemas oculares, alteraciones del SNC, alteraciones vasculares, actividad de la enfermedad medida por parte del paciente y del médico. Disponemos de un cuestionario de calidad de vida específico (BD-QoL) simple, válido y bien aceptado por los pacientes<sup>(27)</sup>.

### PREVENCIÓN

En la EB no caben medidas preventivas dado que su etiopatogenia es desconocida. Sólo podremos intentar realizar un diagnóstico y tratamiento precoces y prevenir algunas complicaciones relacionadas con el tratamiento, como la osteoporosis corticoidea; los pacientes deben ser atendidos en base a los protocolos en uso de diagnóstico, prevención y tratamiento de dicha enfermedad.

Algunos estudios indican que el tratamiento precoz con corticoides y azatioprina u otro inmunosupresor, en varones jóvenes (los cuales tienen tendencia a sufrir enfermedad grave), podría mejorar el pronóstico de la EB a largo plazo.

Un reciente estudio sugiere que el mantener una buena higiene y salud oral, con las revisiones odontológicas pertinentes podría mejorar el curso de la EB.

Se deben minimizar las punciones venosas y arteriales, ya que pueden ocasionar complicaciones trombóticas y aneurismas.

### TRATAMIENTO

Por las características de la enfermedad, el tratamiento será fundamentalmente farmacológico<sup>(28,29-35)</sup> (tabla 4). No existe un tratamiento que sea uniformemente eficaz en la EB, y va a depender de la afectación que presente el paciente. El tratamiento actual varía desde el uso de tratamientos tópicos a la utilización de inmunosupresores y tratamientos anti TNF, según el tipo y la gravedad de las manifestaciones. La ausencia de una escala de actividad reproducible, de marcadores pronósticos fiables y de estudios longitudinales, así como el reducido número de estudios controlados existentes deja sin respuesta cuestiones como el

Tabla 4. **Tratamiento de la enfermedad de Behçet**

Manifestaciones	Tratamiento recomendado
<b>Úlceras orogenitales y lesiones cutáneas:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leves</li> <li>• moderadas</li> <li>• graves</li> </ul>	Tratamiento tópico con acetónido de triamcinolona o betametasona, tetraciclina en enjuagues orales, sucralfato en enjuagues. Colchicina 1 mg/día, pentoxifilina 400 mg/8h, prednisona 20 mg/día. Azatioprina 2,5 mg/kg/día, infliximab, etanercept, adalimumab, talidomida 100 mg/día, dapsona, interferón.
<b>Artritis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leves</li> <li>• graves</li> </ul>	AINE (indometacina), infiltraciones, penicilina benzatina, colchicina. Salazopirina 2-3 gr/día, prednisona 20 mg/día, azatioprina 2,5 mg/kg/día, metotrexato 10-25 mg/semana, $\alpha$ -interferón 5 MU, 3 veces a la semana, infliximab, etanercept y adalimumab.
<b>Afectación ocular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leve</li> <li>• grave</li> </ul>	Tratamiento local con esteroides y midriáticos. Infiltraciones subtenonianas. Azatioprina 2,5 mg/kg/día y/o ciclosporina A 5 mg/kg/día, infliximab, etanercept, adalimumab, clorambucilo 0,1-0,2 mg/kg/día, ciclofosfamida oral o iv, $\alpha$ -interferón, tacrolimus.
<b>Trombosis venosa profunda</b>	Anticoagulación, corticoides, azatioprina, ciclofosfamida
<b>Afectación arterial</b>	Prednisona 1-1,5 mg/kg/día con ciclofosfamida 2,5 mg/día oral o en pulsos mensuales de 1 gr, anticoagulación, técnicas endovasculares, cirugía.
<b>Afectación neurológica</b>	Pulsos de prednisolona 1 gr/día 3 días, seguidos de prednisona oral y ciclofosfamida 2,5 mg/kg/día o en bolos iv, infliximab, etanercept, adalimumab, clorambucilo 0,1-0,2 mg/kg/día, metotrexate.
<b>Afectación gastrointestinal</b>	Prednisona 30-60 mg/día, salazopirina 3-6 mg/día, Infliximab, etanercept, adalimumab, talidomida, cirugía.

momento ideal para el inicio del tratamiento, la duración e intensidad del mismo y sus efectos a largo plazo. En la actualidad existen numerosas modalidades terapéuticas, pero sin un acuerdo sobre qué tratamiento es el más adecuado para cada situación clínica concreta, ni su duración. Los datos sobre nuevos tratamientos deben ser interpretados con cautela, debido a que la EB puede mostrar exacerbaciones y remisiones espontáneas.

En cuanto al tratamiento basado en la evidencia científica, hasta ahora son pocos los ensayos clínicos con pacientes con EB que hayan sido realizados de forma que soporten un examen riguroso. La literatura sobre el tratamiento de la EB se compone principalmente de casos clínicos y series cortas de pacientes. La Biblioteca Cochrane<sup>(36)</sup> ofrece una revisión crítica de los principales artículos publicados con los tratamientos tradicionales. De 48 referencias recogidas desde enero de 1966 a enero de 1998, seleccionan 32, de las cuales sólo 10 cumplen las exigencias metodológicas. La heterogeneidad de los aspectos

tratados impiden hacer un análisis conjunto de los resultados. Y éstos son decepcionantes, ya que las conclusiones finales de la revisión son que no se demuestra la eficacia de los tratamientos clásicos incluida la colchicina, desensibilización con saliva autóloga, ciclofosfamida y esteroides (a largo plazo) para la afectación ocular; azapropazonona y colchicina para la artritis y aciclovir, alfa-interferón tópico y colchicina para las aftas. Los resultados, sin embargo, sí confirman los efectos protectores de la ciclosporina y la azatioprina para la afectación ocular y la penicilina benzatina para la artritis.

Desde 1998, ha habido pocos avances en la calidad de la literatura de la EB. Estos incluyen un beneficio significativo en ensayos aleatorios con colchicina para la enfermedad mucocutánea<sup>(37)</sup> y la introducción de los tratamientos anti TNF. El uso de otros tratamientos más actuales se realiza por extrapolación de su eficacia en otras enfermedades inflamatorias. Una revisión sistemática de la literatura hasta el año 2006 es la base de las recomendaciones para el

manejo de la EB que fueron publicadas en 2008 por EULAR (European League Against Rheumatism)<sup>(38,39)</sup> y que vamos a utilizar como referencia.

### FÁRMACOS

---

#### Corticoides

Constituyen la base del tratamiento y se han utilizado en todas las fases de la enfermedad, con mejoría temporal de la sintomatología, aunque no son capaces de prevenir la afectación ocular grave ni la progresión de la enfermedad neurológica o vascular. Se han administrado a dosis bajas en enfermedad menos grave y a dosis altas (prednisona, 1 mg/kg/día) o en "pulsos" intravenosos de metilprednisolona (1 gr/día, 3 días consecutivos), junto con inmunosupresores, en pacientes con coriorretinitis, uveítis, vasculitis, afectación arterial y/o enfermedad del sistema nervioso central<sup>(40,41)</sup>. Aunque se utilizan en aplicaciones locales en uveítis anterior, son de poca utilidad para el control de la evolución en uveítis posterior. También se emplean en forma de infiltración local en casos de afección articular, mucosa y oftálmica.

Aunque la experiencia clínica con la EB sugiere que los corticoides son eficaces, no se han realizado estudios de calidad controlados con placebo. Algunos datos sugieren que la eficacia de los corticoides varía de acuerdo con el regimen y la vía de administración.

#### Colchicina

A dosis de 1-2 mg/día suele ser bien tolerada. Actúa disminuyendo la frecuencia y severidad de las aftosis bucales y genitales, aunque raramente se produce una curación completa de las mismas. También puede ser útil en el eritema nodoso, artralgias y artritis, sobre todo en mujeres<sup>(36,37)</sup>. Combinada con la ciclosporina A (CyA) puede reducir la frecuencia de ataques oculares, pero carece de esta actividad por sí sola. La intolerancia digestiva es el efecto secundario más frecuente. Se ha descrito también, aunque más raramente, depresión medular, alopecia, oligospermia, amenorrea, miocardiopatía y neuromiopatía.

#### Penicilina benzatina

Dosis de 1,2 millones de UI, intramusculares, cada 3 semanas, asociada con colchicina (1,5 mg/día) e interferón alfa 2b (3 millones de UI, a días alternos, subcutáneo, durante 6 meses) se han mostrado eficaces en la prevención de ataques oculares recurrentes, así como en las alteraciones mucocu-

táneas, articulares y vasculares<sup>(38)</sup>. En otros dos estudios, la penicilina benzatina asociada con colchicina, en la misma pauta anterior, pero sin interferón, también se mostró eficaz en las lesiones mucocutáneas y articulares.

#### Inmunosupresores, inmunomoduladores y biológicos

Han demostrado en varios estudios ser de utilidad en el control de la enfermedad ocular grave, de la afectación neurológica y vascular.

#### Azatioprina

Azatioprina<sup>(43,44)</sup>, es eficaz y con escasos efectos secundarios. Es uno de los pocos fármacos evaluados en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en la EB<sup>(43)</sup>. A dosis de 2.5 mg/kg/día reduce la aparición de nuevas lesiones oculares y disminuye el número de ataques, manteniendo la agudeza visual<sup>(43)</sup>. También disminuye el número y frecuencia de las aftas orales y genitales, de la artritis y de los episodios de tromboflebitis. Además, mejora el pronóstico de la enfermedad a largo plazo<sup>(44)</sup>.

#### Ciclosporina A

Ciclosporina A (CyA) ha sido considerado como el más efectivo en la uveítis. Con el tratamiento a largo plazo se consigue un control de la inflamación ocular superior al observado con la terapéutica convencional. Se utiliza generalmente en combinación con corticoides. Debe reservarse para el tratamiento de la uveítis posterior, panuveítis o uveítis anterior recidivante, especialmente en las formas bilaterales. Mejora los episodios de uveítis anterior y posterior, preserva la agudeza visual, reduce la frecuencia de ataques oculares y de algunas manifestaciones extraoculares menores, como la afectación mucocutánea y la enfermedad articular. Generalmente la enfermedad recurre al suspender la medicación. También puede tener un efecto favorable sobre la pérdida de audición neurosensorial. La sintomatología extraocular no suele controlarse adecuadamente con CyA. Por otra parte, no está clara su utilidad en las manifestaciones neurológicas de la EB. Como veremos posteriormente, sus efectos beneficiosos se han visto superados por los anti-TNF.

#### Metotrexato

Metotrexato puede ser beneficioso sobre la progresión de la enfermedad neuropsiquiátrica, sobre todo la demencia, y sobre la vasculitis cutánea<sup>(35,36,66)</sup>.

### Ciclofosfamida

Ciclofosfamida por vía oral o en pulsos intravenosos, sola o en combinación con dosis altas de corticoides, está indicada en las manifestaciones venosas graves, arteriales, oftalmológicas y neurológicas, aunque no hay estudios controlados que demuestren su eficacia. La revisión de la base de la Cochrane concluyó que no había pruebas suficientes para apoyar el uso de ciclofosfamida en el tratamiento de la EB, en particular, en las manifestaciones oculares<sup>(36)</sup>. En pulsos intravenosos se ha mostrado tan eficaz como la CyA en el tratamiento de la uveítis a largo plazo. Aparecen efectos secundarios en el 25% de los casos: depresión medular, infecciones, esterilidad, neoplasias (leucemias, tumores sólidos, neoplasia vesical) o cistitis hemorrágica. Se reserva para los casos más graves.

### Clorambucilo

Clorambucilo a dosis de 0,1-0,2 mg/kg/día es una pauta estándar en el tratamiento de pacientes con afección ocular, vascular o neurológica grave, resistentes a otros tratamientos<sup>(45)</sup>. Al alcanzar la mejoría se hacen reducciones sucesivas del 25%, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento es de 2 mg en días alternos, que se suele mantener durante uno o dos años. Sin embargo, se han comunicado frecuentes efectos secundarios, incluyendo la aparición de neoplasias, por lo tanto su toxicidad limita su uso, no siendo un tratamiento de primera elección, especialmente en la afectación ocular. Los esteroides potencian su acción y protegen de la leucopenia. Los retratamientos, en las recaídas, suelen ser efectivos.

### Interferón alfa 2a

Para la enfermedad más severa o recurrente, el interferón alfa 2a (Roferón A® jeringas precargadas de 3, 4,5, 6 y 9 MUI y viales de 18 MUI –Roche-) y 2b (Introna® pluma multidosis 18, 30, 60 MUI o viales de 3, 5, 10 y 18 MUI –Schering-) en diversos regímenes ha mostrado una respuesta parcial o completa en las lesiones mucocutáneas, en la afectación ocular (uveítis y vasculitis retiniana), en la artritis, en las manifestaciones vasculares y neurológicas<sup>(46,47)</sup>. Las pautas utilizadas son variables, pero en general, consisten en un período de inducción de uno a tres meses con dosis elevadas de interferón alfa 2a (6 a 9 millones de UI al día o a días alternos), seguida de dosis de mantenimiento (3 a 6 millones de UI, 3 días a la semana) durante varios meses más (6 a 9 meses, generalmente). La respuesta suele observarse dentro de los primeros

tres o cuatro meses. Sin embargo, este fármaco tampoco representa la curación definitiva de la enfermedad y las manifestaciones clínicas muchas veces recurren al suspender el tratamiento. Los estudios realizados son escasos y referidos a un corto número de pacientes. Una revisión de la literatura reciente recoge 338 pacientes tratados con interferón alfa 2a o 2b. Mejoraron un 86% de las manifestaciones mucocutáneas, un 96% de los casos de artritis y un 94% de las uveítis. Más de la mitad de los pacientes tenían largas remisiones tras suspender el tratamiento<sup>(47)</sup>.

### Fármacos Anti-TNF alfa

La aparición de estos fármacos, infliximab<sup>(48,50,51,53)</sup>, etanercept<sup>(52)</sup> y adalimumab<sup>(53-56)</sup> ha supuesto un avance importantísimo en el tratamiento de la EB, ya que son capaces de mejorar la mayoría de síntomas y manifestaciones. Se han utilizado en la aftosis oro-genital refractaria, en la uveítis posterior (vasculitis retiniana), panuveítis, vasculitis cerebral, manifestaciones articulares y gastrointestinales, en pacientes sin respuesta a otros tratamientos. Sin embargo, toda la información sobre estos agentes está basada hasta ahora en pequeñas series, precisando estudios más amplios y que aporten mejor evidencia clínica. Hasta la actualidad, su indicación en la EB no está reconocida oficialmente, por lo que al tratarse de usos compasivos, se limita la extensión de estos tratamientos. A pesar de utilizarse en casos refractarios los resultados en general son muy positivos. Las pautas y dosis utilizadas, no están estandarizadas, utilizándose las dosis de infliximab generalmente como en las espondiloartritis (5 mg/Kg y con la misma secuencia de administración: días 0, 14, 42 y seguir cada 8 semanas), el etanercept como en la artritis reumatoide (50 mg subcutáneos semanales) e igualmente el adalimumab (40 mg subcutáneos cada 14 días). Los tres fármacos han demostrado su eficacia en prácticamente todas las manifestaciones clínicas, si bien la indicación fundamental son las uveítis, cuyo pronóstico han mejorado notablemente<sup>(48,51,52, 55-58)</sup>.

### Otros

En un estudio abierto se trataron 18 pacientes resistentes a otros tratamientos con un sólo curso de 134 mg (distribuidos en 5 días consecutivos, con dosis de 4, 10, 40, 40 y 40 mg) de anticuerpos humanizados anti-CD52 (CAMPATH 1-H; Alemtuzumab; Mabcampath® amp 30 mg/3ml –Schering-). A los 6 meses el 72% estaban en remi-

sión. Aunque la enfermedad se reactivó en 54% de éstos en los meses sucesivos, el resto tuvieron remisiones muy prolongadas. Dos pacientes recibieron un segundo ciclo de tratamiento entrando nuevamente en remisión. Dos pacientes sufrieron hipotiroidismo y, otros cinco, efectos adversos moderados en relación con la infusión. Las infecciones fueron inusuales. Los linfocitos CD4+ permanecieron deprimidos al menos durante un año. Esta es una modalidad terapéutica muy interesante por sus buenos resultados, a la que habrá que prestar especial atención en el futuro próximo<sup>(59)</sup>.

### Trasplante autólogo de stem cell

Varios casos aislados de EB refractaria, con manifestaciones intestinales y pulmonares, han sido tratados con éxito mediante este tratamiento.

## MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

---

Para el tratamiento de las aftas, suele ser difícil encontrar un método realmente eficaz y que al mismo tiempo sea totalmente seguro. Con frecuencia no responden a tratamientos tópicos y requieren tratamiento sistémico<sup>(60)</sup>.

### Corticoides tópicos

Se han utilizado corticoides tópicos para las úlceras orales y genitales aunque el resultado suele ser decepcionante. Se puede emplear una pasta de acetónido de triamcinolona al 0,1 % (Kenalog Orabase® pasta 0,1% tubo de 5g y de 10 g -Squibb- o en fórmula magistral) aplicado de una a cuatro veces al día, en las aftas de reciente aparición. Siempre se empleará tras higiene bucal y no se comerá ni beberá en los siguientes 45 minutos. También en fórmula magistral se puede prescribir pasta de triamcinolona 0,2%, lidocaína 2% y Orabase®, csp. 25 gr.

Del mismo modo puede emplearse hidrocortisona en forma tópica bucal (Afta Juventus®, Aftasone infantil tabletas® 1,5 mg, Oralsone Adultos comprimidos® 2,5 mg o en fórmula magistral como Pasta de hidrocortisona 1% en Orabase®, bote de 25 g).

### Solución oral de tetraciclina

Se consigue disolviendo una cápsula de 250 mg de tetraciclina (Quimpe® antibiótico) en 30 ml de agua. Se realizan enjuagues de 2 ó 3 minutos de duración, 3 veces al día, 3 días como máximo para evitar el muguet. Descansar al menos otros

3 días si se ha de repetir el ciclo. No se debe ingerir tras el enjuague y no se debe emplear en niños menores de 12 años ni en embarazadas, para evitar el ennegrecimiento de los dientes.

### Sucralfato (Urbal® sobres de 1 g)

Se pueden realizar enjuagues directamente con la suspensión de un sobre (1 g, que contiene 5 ml de suspensión), 4 veces al día, después de cada comida y tras cepillado dental. La duración del tratamiento puede ser de hasta 3 meses. La suspensión contenida en un sobre también puede ser aplicada sobre las aftas genitales, 4 veces al día.

### Otros productos tópicos

Pueden resultar útiles la carbenoxolona tópica bucal para las úlceras leves (Sanodin gel® 2%), la bencidamina tópica bucal en casos moderados (Tantum Verde® colutorio 0,15%) y la clorhexidina tópica bucal como antiséptico (Deratin® comprimidos 5 mg, Perio-Aid® colutorio 0,12% y Periogard Clorhexidina® colutorio 0,2%). Existen numerosas combinaciones farmacológicas útiles en el mercado español, generalmente compuestas de antiséptico, corticoide y anestésico (Anginovag Aerosol®, Bucospray®, Bucometasana comprimidos®, Phonal Spray®, Resorborina solución®, Resorborina spray®, Sedofarin spray®, Roberfarin Aerosol®).

Betametasona también se emplea localmente para el tratamiento de las úlceras genitales.

### Prednisona oral

Suprime las aftas orales y genitales, pero puede ser necesaria una dosis mayor de 30 mg/día con el consiguiente riesgo de hipercortisolismo. Algunos pacientes con aftas pueden beneficiarse de ciclos cortos de prednisona oral con dosis altas y descenso rápido, por ejemplo 40-30-20-10-5-0 mg/día, para controlar sus ataques<sup>(30)</sup>.

### Colchicina

A dosis de 1-2 mg/día es útil en el control de las manifestaciones mucocutáneas (aftas orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis y eritema nodoso), sobre todo en la prevención. Su efecto beneficioso sería debido a la acción sobre la quimiotaxis de los polimorfonucleares, por inhibición de la migración de los neutrófilos<sup>(37,42)</sup>.

### Pentoxifilina

En trabajos aislados se recomienda el uso de pentoxifilina, a dosis de 400 mg cada 8 horas o cada

12 horas, como fármaco de segunda elección en las aftosis de carácter ligero-moderado, en los pacientes que no toleran la colchicina o en los que ésta no es suficientemente eficaz<sup>(30)</sup>. Ha sido empleada en la aftosis buco-genital, pseudofolliculitis y eritema nodoso.

### Inmunesupresores

En algunos casos con afectación grave o refractaria, puede ser necesario el uso de inmunesupresores, aunque ninguno de ellos se ha mostrado más eficaz que el resto en ensayos prospectivos randomizados. Estaría indicada la utilización de azatioprina<sup>(43,44)</sup> a dosis de 2,5 mg/kg/día, ya que disminuye el número y frecuencia de aftas bucales y genitales o el metotrexato a dosis de 10 a 25 mg semanales.

### Fármacos anti-TNF alfa

Como ya hemos mencionado, en algunos pacientes se han utilizado tratamientos biológicos (infliximab, etanercept y adalimumab), con mejoría espectacular de los síntomas. No obstante, se trata de trabajos con pocos pacientes y con poco tiempo de duración y aunque parecen ser muy efectivos en el control de la enfermedad, los resultados deben ser valorados en la actualidad con relativa prudencia en espera estudios más amplios<sup>(48-58)</sup>. Tras el fracaso de la colchicina, prednisona en dosis bajas o moderadas, pentoxifilina y azatioprina, podrían ser los fármacos de elección.

### Interferón alfa 2a

Es otra opción, igualmente ya comentada, en casos refractarios, a dosis de 6 MU/sc/día durante un mes o 3 veces por semana durante 3 meses, continuando con dosis de mantenimiento de 3 MU/sc/3 veces por semana<sup>(46,47)</sup>.

### Rebamipida

Es un fármaco gastroprotector no comercializado en España, se ha mostrado eficaz en el tratamiento de las úlceras orales recurrentes en un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo.

### Talidomida

Talidomida® comp 100 mg –Merck Clevenot- a dosis de 50 a 100 mg/día es igual de eficaz que 300 mg/día y con menos efectos secundarios<sup>(61)</sup>. Dosis de mantenimiento de 25 ó 50 mg / día, o dos o tres días en semana pueden ser también eficaces. Es muy útil para controlar las lesiones

aftosas orales y genitales, las lesiones foliculares y el pioderma gangrenoso asociado a EB, pero presenta graves efectos secundarios que dificultan su utilización. A veces puede reactivar las lesiones de eritema nodoso. Generalmente, al suspender el fármaco se reactivan las lesiones mucocutáneas.

Los efectos secundarios más conocidos son la teratogénesis y una elevada incidencia de polineuropatía irreversible. Una sola dosis de 50 mg tiene poder teratogénico. La FDA ha establecido un sistema especial de control de este fármaco a través de un programa de registro, educación y formación de los médicos prescriptores, los farmacéuticos expendedores y de los propios pacientes, para evitar por todos los medios el problema de la teratogenia (programa STEPS: System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) ([www.celgene.com/steps/](http://www.celgene.com/steps/)). Se recomienda por ello la realización de tests de embarazo repetidos; el primero dentro de las 24 horas previas al inicio del tratamiento, luego un test semanal durante el primer mes, posteriormente a intervalos mensuales si la mujer tiene ciclos menstruales regulares y cada 15 días si los tiene irregulares y de este modo mientras dure el tratamiento. Se tomarán medidas anticonceptivas de alta fiabilidad (dos métodos simultáneamente) desde al menos un mes antes del inicio del tratamiento, a lo largo del mismo y, al menos, hasta un mes (USA) o tres meses (Reino Unido) tras abandonar el fármaco.

Los varones deben abstenerse de tener relaciones sexuales o utilizar preservativos mientras estén tomando talidomida y durante uno a tres meses después de dejarla, puesto que no se sabe si el semen conteniendo talidomida supondría un peligro. Los hombres deben emplear preservativos aunque hayan sido intervenidos de vasectomía. También está prohibido donar semen o sangre a las personas que tomen talidomida. Por otra parte, se deben realizar evaluaciones clínicas completas mensuales, recetas del fármaco mensuales y electromiogramas al inicio del tratamiento y, luego, cada 6 meses (o cada 10 gr acumulados de talidomida) o ante la aparición de sintomatología neuropática, para la detección precoz de polineuropatía. Asimismo, en USA se exige un modelo predeterminado de consentimiento informado, tanto para el hombre como para la mujer. Para evitar cualquier tipo de accidente se recomienda devolver al médico o a la farmacia todas las cápsulas sobrantes.

La polineuropatía con alteraciones clínicas ocurre hasta en el 25% de los pacientes y puede ser irreversible. El estudio electrofisiológico puede estar alterado en más del 50% de los pacientes que toman talidomida. El electromiograma demuestra una polineuropatía sensorial de predominio axonal, con reducción de la amplitud de los potenciales de acción de los nervios sensoriales (SNAP), con relativa conservación de las velocidades de conducción. El mejor criterio electrofisiológico de este tipo de neuropatía es una disminución del 40%-50% de las amplitudes de los SNAP en el nervio sural o en un score medio de cuatro nervios. Cambios sutiles de la velocidad de conducción motora, más propios de las neuropatías desmielinizantes, también pueden verse precozmente y obligan a suspender el tratamiento. Menos frecuentes son otros efectos secundarios como náuseas, mareo, estreñimiento, somnolencia, aumento del apetito, pustulosis, eritrodermia, dermatitis exfoliativa, prurito, sequedad de mucosas, depresión y amenorrea transitoria.

Aunque la talidomida está controlada por la OMS, en nuestro país puede conseguirse a través de Sanidad Exterior. En la dirección [www.celgene.com/thalomid/](http://www.celgene.com/thalomid/) se puede encontrar un amplio informe sobre el fármaco. Su mecanismo de acción es desconocido, pero se piensa que se debería a una posible inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos, al bloqueo de los linfocitos T activados, a la inhibición del TNF alfa y de la angiogénesis. Dado su alto poder teratogénico y su toxicidad, su uso en la EB estaría restringido a pacientes con resistencia a otros tratamientos.

### **Dapsona**

Se ha utilizado con respuesta favorable, pero limitada a las manifestaciones mucocutáneas, en los casos de aftosis recidivantes orales o genitales de intensidad moderada, pseudofoliculitis y eritema nodoso<sup>(62)</sup>.

Su mecanismo de acción no es del todo conocido y se ha sugerido que inhibe funciones de los polimorfonucleares, que bloquea la vía alternativa del complemento o que impide la formación del superóxido.

La dosis recomendada es de 100 mg/día durante 3-7 meses. Es mejor tolerada si se inicia con una dosis de 50 mg/día durante una o dos semanas antes de aumentar a la dosis de 100 mg/día.

Los efectos tóxicos más comunes son náuseas, vómitos, fatiga, anorexia, cefalea, mareo, coloración

azulada de los dedos, metahemoglobinemia, hemólisis y anemia. Anemias ligeras o moderadas son habituales con la dosis de 100 mg; ésto es más marcado en las primeras 6 semanas, luego tiende a estabilizarse y suele ser bien tolerada. Raramente aparecen fenómenos tóxicos de tipo alérgico o idiosincrásico como la agranulocitosis (reversible al suspender el fármaco), el síndrome de hipersensibilidad a la dapsona (fiebre, erupción, adenopatías, eosinofilia, hepatopatía, ictericia, hemólisis y alta mortalidad), neuropatía periférica, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, fotosensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, psicosis, hipotiroidismo, depresión medular o hepatopatía. La anemia hemolítica por metahemoglobinemia es especialmente grave en casos de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), de glutatión-reductasa y de metahemoglobina-reductasa, por lo que es necesario determinar previamente si el paciente es deficitario en estas enzimas, al menos la primera. Es una reacción dosis-dependiente que ocurre incluso con dosis bajas, de 50 ó 100 mg/día. Ocurre en algún grado en casi todos los pacientes que toman el fármaco. Niveles de metahemoglobina del 20% no suelen acompañarse de síntomas, con niveles del 30% aparecen disnea, náuseas y taquicardia, con niveles del 55% letargia, estupor y coma; niveles del 70% suelen ser fatales.

Está contraindicada en pacientes con anemia severa, porfiria, en alérgicos a sulfamidas, en hepatopatías, en los déficit enzimáticos referidos anteriormente, en el embarazo y durante la lactancia.

Es preciso realizar una analítica completa y unos niveles de G6PD previos a la utilización del fármaco. Posteriormente, se realizarán hemogramas y determinación de reticulocitos semanales durante un mes, bisemanales durante dos meses y luego con periodicidad trimestral. La función hepática y renal se chequeará cada mes al inicio y luego cada 3 meses y los niveles de metahemoglobina cuando aparezcan síntomas de metahemoglobinemia. El aumento de turnover de la serie roja puede hacer necesario el suplemento de folatos. Con todos estos inconvenientes, pensamos que es un fármaco para utilizar sólo cuando otros hayan fracasado.

### **Levamisol**

Actúa como inmunoestimulante sobre monocitos, PMN y linfocitos T y B, siendo efectivo solamente sobre las lesiones mucocutáneas. En la actualidad

está en desuso. La dosis recomendada es de 50 mg/8 horas (150 mg/día), tres días consecutivos, cada 2 semanas y durante varios meses. No está aprobado en nuestro país y por tanto se ha de usar como tratamiento compasivo. Los efectos secundarios más importantes son la granulocitopenia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disgeusia, fatiga, fiebre, síndrome pseudogripal, artralgias, mialgias, hipotensión, vasculitis, rash cutáneo y proteinuria. Está contraindicado en el embarazo, lactancia, discrasias sanguíneas, hepatopatías y nefropatías.

#### MANIFESTACIONES ARTICULARES

La artritis generalmente se puede controlar con antiinflamatorios no esteroideos y colchicina, aunque esta última es más eficaz sobre las lesiones mucocutáneas, sobre todo en la aftosis<sup>(37,42)</sup>. Un estudio controlado a doble ciego mostró una mejoría de las artralgias, pero ningún cambio significativo sobre la artritis en los pacientes que recibían colchicina. En otro estudio, sin embargo, se observó eficacia en cuanto a la aftosis, eritema nodoso, artralgias y artritis.

En un estudio randomizado, la penicilina benzatina (1,2 millones de U.I.) profiláctica cada 3 semanas, asociada con colchicina, mejoró la afectación articular en comparación con la colchicina sola. Esto se ha interpretado como una evidencia de que el *Streptococcus* puede ser un desencadenante ambiental en algunos pacientes con EB<sup>(42)</sup>.

En los casos en los que la afectación sea más importante o no respondan al tratamiento anterior, puede utilizarse corticoides a dosis bajas (prednisona 20 mg/día), sulfasalazina (2-3 gr/día), azatioprina (2,5 mg/kg/día) o metotrexato (15-20 mg/semana).

En la artritis severa persistente puede ser de utilidad el uso de interferón alfa 2a o 2b, 3-6 millones, 3 veces por semana, durante 2 a 6 meses, asociado con colchicina y penicilina benzatina.

Ya se ha comentado la eficacia que los anti TNF (infliximab, etanercept y adalimumab) han demostrado también en las manifestaciones articulares<sup>(50-58)</sup>.

#### MANIFESTACIONES OCULARES

La uveítis anterior se trata inicialmente con colirios de corticoides, especialmente la suspensión

oftálmica de acetato de prednisolona al 1%, asociada a midriáticos. Los casos severos de uveítis posterior asociada con vasculitis retiniana, que son la causa principal de ceguera, o los casos que no responden al tratamiento anterior, se tratan con corticoides sistémicos a dosis altas (prednisona, 1 mg/kg/día) o en "bolos" intravenosos, asociados a agentes inmunosupresores.

#### **Colchicina y talidomida**

No han mostrado eficacia en algunos estudios realizados.

#### **Azatioprina**

En un estudio randomizado se concluyó que la azatioprina (2,5 mg/kg/día) era superior al placebo en el tratamiento de la enfermedad severa ocular, siendo capaz de conservar la agudeza visual aunque no la mejoraba. La azatioprina parece que puede prevenir las recaídas y mejora la evolución de la enfermedad a largo plazo<sup>(43,44)</sup>.

#### **Ciclosporina A (CyA)**

Es muy eficaz en el tratamiento de la uveítis. Muchos de los pacientes que presentaban antes una evolución progresiva de su enfermedad ocular han visto mejorado su pronóstico. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, aunque se sabe que bloquea la síntesis de interleucina-2 por los linfocitos T-facilitadores y la de interleucina-1 por los macrófagos.

La dosis inicial oscila entre 3 y 5 mg/kg/día, durante uno a tres meses, para pasar con posterioridad a una dosis de mantenimiento de 2-3 mg/kg/día. En general, en los brotes leves se puede intentar el tratamiento inicial sólo con corticoides y si no hay respuesta, introducir el tratamiento con CsA. Cuando los brotes son más graves, es preciso iniciar el tratamiento combinado desde el primer momento. La CyA es más potente como antiinflamatorio ocular que el clorambucilo, sin embargo, presenta el inconveniente de que no inactiva la enfermedad, por lo que es necesaria la terapia continuada, ya que realiza su efecto antiinflamatorio sólo mientras se administra el fármaco, y está en relación directa a la dosis del mismo<sup>(63)</sup>. La decisión más difícil en el manejo de los pacientes en tratamiento con CyA es cuando disminuir la dosis y cuanto tiempo mantenerla, ya que la suspensión de la CyA reactiva la enfermedad ocular en casi el 100% de los casos. La tendencia actual es usar dosis de mantenimiento de 1 a 3 mg/kg/día durante 3 a 5 años, especialmen-

te en los pacientes que han sufrido brotes graves de la enfermedad. Otros autores prefieren hacer el tratamiento de mantenimiento de las uveítis con citostáticos con lo que se conseguiría controlar además otras manifestaciones de la enfermedad.

El efecto secundario principal con dosis de 5 mg/kg/día es su nefrotoxicidad que es dosis-dependiente y, en general, no obliga a suspender el tratamiento. Otros efectos secundarios serían la hipertrichosis, la hipertensión, la hiperpotasemia y la hiperplasia gingival. No se han observado efectos oncogénicos y las infecciones por oportunistas son prácticamente inexistentes. La dosis de mantenimiento tiene pocos efectos secundarios y es el tratamiento de elección en los pacientes con EB en los que la afectación ocular sea la principal manifestación de la enfermedad.

La asociación de CyA (5 mg/kg/día) y azatioprina (2,5 mg/kg/día) produce resultados favorables en uveítis refractarias.

### **Clorambucilo**

Es eficaz para tratar la uveítis posterior a dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg/día y si es tolerado suprime la uveítis después de dos o tres meses de tratamiento<sup>(45)</sup>. Una vez confirmada la inactividad de la enfermedad ocular por un oftalmólogo, entre los 3 y 6 meses de tratamiento, se puede reducir la dosis en un 25% ó 30% hasta llegar a una dosis diaria de 2 mg/día o a días alternos, que se mantiene entre 1 y 2 años. Los mayores problemas del tratamiento mantenido con este fármaco son la esterilidad y el riesgo de leucemia, por lo tanto su toxicidad limita su uso y se considera como alternativa en casos de falta de respuesta a otros tratamientos.

### **Tacrolimus (Prograf® caps 1 mg y caps 5 mg)**

Reduce la actividad de la calcineurina de los linfocitos T y suprime la actividad de la uveítis y de otros síntomas sistémicos de la EB, siendo útil en la enfermedad ocular que no responde a la CsA. La dosis recomendada de tacrolimus varía de 0,05 a 0,15 mg/kg/día. Inicialmente, la dosis más eficaz es de 0,10-0,15 mg/kg/día, distribuida en dos tomas. Con posterioridad, se ajustará la dosis de mantenimiento según la eficacia, tolerancia y niveles sanguíneos del fármaco (15-25 ng/ml)<sup>(64)</sup>. También se ha mostrado eficaz en algunos casos de vasculitis pulmonar y pioderma gangrenoso. Sus efectos adversos más relevantes son de tipo renal, neurológico,

gastrointestinal, hipomagnesemia, hiperpotasemia e hiperglucemia.

### **Ciclofosfamida**

Los pulsos intravenosos de ciclofosfamida suponen otra opción para tratar la uveítis grave y presenta una eficacia similar a la CyA a largo plazo.

### **Metotrexato**

Se utiliza a dosis de 10 a 25 mg/semana y puede ser otra alternativa de tratamiento en casos leves de uveítis anterior.

### **Interferón alfa-2a o 2b**

Es otra opción muy eficaz para el tratamiento de las alteraciones oculares inflamatorias resistentes a otros fármacos. Sin embargo, las manifestaciones clínicas suelen recurrir al retirarlo. Por lo tanto, actualmente la eficacia del interferón-alfa a largo plazo es desconocida.

### **Fármacos anti-TNF**

Su introducción ha constituido un gran avance terapéutico en las manifestaciones oculares de la EB, mejorando la sintomatología oftalmológica, a la par que el resto de síntomas y signos sistémicos. Aunque se precisen trabajos más amplios, los tres fármacos disponibles actualmente: infliximab<sup>(48,50,51)</sup>, etanercept<sup>(52)</sup> y adalimumab<sup>(55-56)</sup>, con las dosis y pautas ya mencionadas, han demostrado una gran efectividad en la EB con manifestaciones oculares (uveítis posterior, vasculitis retiniana o panuveítis), sin respuesta al tratamiento convencional, mejorando de forma rápida la inflamación ocular, lo cual es de gran importancia para prevenir las secuelas de la misma.

### **Inmunoglobulinas**

Anecdóticamente, en un estudio que incluía a cuatro pacientes con enfermedad ocular resistente a otros tratamientos, la terapia con inmunoglobulinas endovenosas mostró buenos resultados.

### **Cirugía**

La cirugía de catarata extracapsular, vitrectomía o trabeculectomía se debe realizar, cuando esté indicada, en un período silente de inflamación ocular (preferentemente de al menos un año de duración) y con tratamiento inmunosupresor coadyuvante pre y postoperatorio, para evitar el fenómeno de patergia local postquirúrgico<sup>(65)</sup>. La fotocoagulación con láser se utiliza en casos de neovascularización del disco óptico o de la retina.

### MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

La afectación neurológica es de difícil manejo y no existen estudios controlados al respecto.

#### Origen vascular

Si el cuadro clínico es consecuencia de una trombosis de los senos venosos intracraneales acompañada de hipertensión intracraneal, se recomienda tratamiento empírico con pulsos de corticoides, seguidos de prednisona oral y anticoagulantes. Si el cuadro clínico es grave se podrían añadir inmunosupresores.

#### Origen parenquimatoso

Si la afectación no es de origen vascular, sino parenquimatoso, el tratamiento puede iniciarse con dosis altas de corticoides (prednisona 1mg/kg/día). Si la afectación neurológica es grave se puede comenzar con pulsos de metilprednisolona 1 gr/día, durante 3 días consecutivos, seguidos de prednisona oral. Si no hay una respuesta clínica adecuada y rápida, se pueden asociar a los corticoides, fármacos inmunosupresores como ciclofosfamida oral a dosis de 2,5 mg/kg/día o en bolos mensuales intravenosos, clorambucilo (0,1-0,2 mg/kg/día), metotrexato (10-25 mg/semanales) o azatioprina (2,5 mg/kg/día).

#### Demencia

Seis pacientes con demencia progresiva por EB fueron tratados durante un año con metotrexato, en dosis de 7,5-12,5 mg/semana. En este tiempo no tuvieron empeoramiento clínico ni en la RM cerebral, sin embargo, 6 meses después de dejar el tratamiento la enfermedad empeoró<sup>(66)</sup>.

#### Vasculitis cerebral

Algún caso aislado de vasculitis cerebral grave, resistente a pulsos de corticoides y ciclofosfamida, ha sido tratado de forma exitosa con infliximab, empezándose a introducir los tratamientos biológicos también en las manifestaciones neurológicas de la EB.

Asimismo, casos anecdóticos de alteraciones cerebrales han mejorado con interferón alfa.

Se debe evitar la CyA por su potencial neurotoxicidad, aunque se ha mostrado eficaz en la hipoacusia neurosensorial de los pacientes con EB.

#### Meningoencefalitis aguda aséptica

Suele responder bien al tratamiento con corticoides. Sin embargo, la afectación crónica y progre-

siva del sistema nervioso central responde mal a los distintos tratamientos y requiere el uso de inmunosupresores.

#### Hipertensión intracraneal

En estos casos es necesario consultar con un neurocirujano, ya que algunos pacientes precisan una derivación quirúrgica del líquido cefalorraquídeo. Algunos casos de cefaleas intensas debidas a hipertensión intracraneal idiopática, en la EB, respondieron en pocas semanas al tratamiento con topiramato.

### MANIFESTACIONES VASCULARES

#### Trombosis venosa superficial

Puede tratarse con aspirina.

#### Trombosis venosa profunda

Debe tratarse en la fase aguda con heparina sódica o heparina de bajo peso molecular y, posteriormente, con anticoagulación oral, junto con corticoides a dosis medias en pautas cortas, probablemente asociados con inmunosupresores, sobre todo si la trombosis es importante por su localización o tamaño<sup>(41)</sup>. La anticoagulación debe mantenerse durante largo tiempo, aunque se desconoce con exactitud cuál es este plazo. Algunos autores prefieren no anticoagular o hacerlo durante breve plazo, hasta que comiencen a actuar los corticoides asociados a inmunosupresores y antiagregantes plaquetarios.

#### Tratamiento de la vasculitis cutánea severa, de trombos intracardiácos, trombosis arteriales y trombosis venosas de gran calibre

Se recomienda el uso de corticoides a dosis altas (prednisona 1-1,5 mg/kg/día), asociando ciclofosfamida oral a dosis de 2,5 mg/kg/día o en pulsos mensuales intravenosos de 0,75-1 gr/m<sup>2</sup>, junto a la pauta de anticoagulación o fibrinólisis pertinente<sup>(41)</sup>. En un estudio, con tratamiento inmunosupresor, se observaron regresiones de aneurismas pulmonares hasta en el 76% de los casos.

Se deben evitar los anticoagulantes en los pacientes con aneurismas arteriales, sobre todo aórticos, cerebrales y pulmonares, debido al riesgo de sangrado fatal.

La colaboración de un cirujano vascular y/o de un radiólogo intervencionista vascular se hace necesaria en muchas ocasiones.

### **Técnicas endovasculares y cirugía**

Se han descrito muchos casos exitosos de tratamiento de aneurismas pulmonares o de otras localizaciones con métodos de embolización (coils) u otras técnicas endovasculares (stent, stent recubiertos, etc.) asociados a tratamiento inmunosupresor<sup>(67,68)</sup>. Estas técnicas se utilizan en todos los lechos arteriales vasculares, incluido el cerebral, coronario, renal, aórtico y periférico. Por este motivo, es casi imprescindible la colaboración del radiólogo vascular intervencionista en estos pacientes.

La cirugía de los aneurismas puede ser problemática por la tendencia a la recidiva de los mismos o a la aparición de trombosis tras la cirugía vascular y por la presencia de patergia en los puntos de sutura. Este es un problema que puede aparecer en cualquier intervención quirúrgica en esta enfermedad<sup>(69)</sup>. Por lo tanto, la vasculitis subyacente debe ser controlada con tratamiento médico corticoideo e inmunosupresor si es posible.

En casos de hemoptisis masivas ha sido necesaria en ocasiones la realización de lobectomías o neumonectomías, aunque ello conlleva una alta mortalidad perioperatoria, al igual que la cirugía realizada sobre el propio aneurisma. Ocasionalmente, son necesarios procedimientos quirúrgicos como el bypass coronario, injertos sobre aorta abdominal u otros vasos arteriales, aneurismorrafias, trombectomías o la sustitución valvular aórtica. Todos ellos tienen alta frecuencia de complicaciones por recidivas, trombosis o formación de aneurismas. Algunos de estos procedimientos tienen alta mortalidad, de ahí la necesidad de dar preferencia a las técnicas endovasculares siempre que sea posible. Algunos expertos recomiendan la cirugía sólo en caso de aneurismas arteriales con crecimiento progresivo, en caso de ruptura aguda de un aneurisma o de isquemia arterial severa.

### MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

En el tratamiento de la afectación gastrointestinal se utiliza principalmente sulfasalazina a dosis de 3-6 gr/día y corticoides, cuya dosis dependerá de la gravedad de las lesiones. Casos anecdóticos han sido tratados con éxito con anti TNF<sup>(70)</sup>, seguido o no de talidomida. Algunos grupos han preconizado el reposo intestinal mediante una dieta pobre en residuos para el tratamiento de las úlceras ileocolónicas.

En casos de abdomen agudo por posible perforación intestinal o de sangrado persistente, estaría indicada la intervención quirúrgica (resección ileocecal o hemicolectomía derecha, en algunas situaciones). Tras la cirugía, con frecuencia se produce una infiltración excesiva de células inflamatorias en los tejidos, por lo que se pueden producir perforaciones intestinales después de la resección intestinal. Para prevenir esta complicación pueden utilizarse corticoides e inmunosupresores durante un tiempo después de la intervención. La incidencia de reintervenciones quirúrgicas parece ser menor en los pacientes tratados con azatioprina. Las úlceras grandes que precisan tratamiento quirúrgico recidivan en un porcentaje muy alto de pacientes (hasta el 80% en algunas series).

En el síndrome de Budd-Chiari, además del tratamiento con corticoides e inmunosupresores, suele realizarse shunt porto-cava u otro tipo de derivación quirúrgica.

Anecdóticamente, la inyección intraarterial de corticoides, en las arterias mesentéricas, se ha mostrado eficaz en casos de EB intestinal resistente a otros tratamientos.

### MANIFESTACIONES RENALES

Algunos casos de glomerulonefritis rápidamente progresivas, a veces asociadas a ANCA, han sido tratados con corticoides y pulsos de ciclofosfámid. Las glomerulonefritis focales y segmentarias, las mesangiales, membranosas, las de cambios mínimos y las de tipo Ig A necesitan tratamiento menos intenso. Los aneurismas renales se tratan si es posible por técnicas endovasculares, como los de otras localizaciones. En situaciones de insuficiencia renal terminal, debida a glomerulonefritis o amiloidosis, se hace necesario el tratamiento con diálisis y trasplante renal<sup>(71)</sup>.

En casos de orquiepididimitis suele resultar eficaz el tratamiento combinado con colchicina, corticoides, AINE y ciclosporina A.

### MANEJO EN EL EMBARAZO

El efecto del embarazo en la actividad de la EB puede ser variable, pero en la mayoría de las ocasiones el pronóstico de éste es bueno. La literatura muestra casos en los cuales la presencia del embarazo se asoció tanto a remisiones como a recaídas<sup>(72,73)</sup>. Estas últimas suelen consistir en

manifestaciones mucocutáneas y no se ha observado el desencadenamiento de alteraciones graves como coriorretinitis, vasculitis o afectación neurológica.

La EB no contraindica el embarazo y los cuidados los dirigiremos sobre todo a los tratamientos utilizados, con una prohibición especial del uso de la talidomida y algunos inmunosupresores teratogénicos.

Tampoco se ha observado repercusión fetal, aunque el número de casos estudiados es pequeño. Independientemente de que el embarazo se acompañe o no de actividad de la enfermedad o de que la paciente haya o no recibido tratamiento con corticoides, no se ha publicado un exceso de abortos espontáneos ni anomalías congénitas. Sí se ha comunicado la aparición neonatal de la EB de forma transitoria y adquirida presumiblemente de forma transplacentaria. Se ha descrito algún caso neonatal aislado con complicaciones graves.

El manejo de la paciente con EB embarazada debe ser pues conservador, utilizando únicamente tratamientos sintomáticos que no tengan repercusión fetal y con la suspensión inmediata de los fármacos teratogénicos que pudiera estar tomando. En caso de manifestaciones severas de la enfermedad se recomienda el uso de corticoides.

### PRONÓSTICO

En términos generales la EB es más severa en varones jóvenes que en mujeres, y suele tener un buen pronóstico, que empeora cuando se produce la afectación de órganos vitales. La enfermedad cursa con brotes de actividad y remisión, aunque a medida que pasa el tiempo suele atenuarse y se reactiva con menos frecuencia y gravedad<sup>(74)</sup>. Algunos autores piensan que la enfermedad "se quema" con el tiempo, sin embargo es característico que las alteraciones cerebrales y vasculares ocurran tras 5 a 10 años del inicio de la enfermedad.

Desde la introducción de nuevos fármacos, el pronóstico vital y funcional de estos pacientes ha mejorado considerablemente. En el conjunto de los enfermos la mortalidad es relativamente baja (5% a los 10 años de evolución), pero en pacientes jóvenes con enfermedad grave, puede estar notablemente incrementada. En un registro amplio de enfermos procedentes de Alemania, seguían un curso grave hasta el 25% de los pacientes.

Los aneurismas y las trombosis de repetición son de difícil manejo. La ruptura de aneurismas arteriales, las trombosis extensas, las alteraciones neurológicas y la perforación de úlceras intestinales pueden ser causas de muerte, aunque estas complicaciones son poco frecuentes. Las complicaciones vasculares tienen mal pronóstico, especialmente los aneurismas aórticos y pulmonares. De estos últimos, el 50% fallece en un plazo de 9,5±11 meses después del inicio de la hemoptisis. La cirugía de los aneurismas también conlleva alta mortalidad.

Entre los signos neurológicos son de mal pronóstico la afectación parenquimatosa, sobre todo si se localiza en el tronco del encéfalo y se acompaña de alteraciones cognitivas y/o medulares, las alteraciones piramidales o cerebelosas, la alteración esfinteriana, la meningoencefalitis, la pleocitosis y aumento del contenido de proteínas en el líquido cefalorraquídeo, el sufrir al menos dos ataques agudos de manifestaciones neurológicas, el estado de dependencia de otras personas en el momento del ingreso hospitalario, la recidiva al disminuir la dosis de corticoides y el curso clínico progresivo. La mortalidad de estos pacientes es del 10%-20% a los 5 años de evolución. Por tanto, estas manifestaciones deben alertar al médico sobre necesidad de valorar un tratamiento precoz e intenso.

La amiloidosis también tiene una alta mortalidad, el 50% a los 4 años de evolución.

La EB puede producir secuelas irreversibles y discapacidad progresiva, sobre todo debido a las lesiones neurológicas, vasculares y oftálmicas. Hasta el 15% de los pacientes pueden llegar a desarrollar ceguera y un 5% artritis grave incapacitante.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 21: 1284-1291.
3. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 27: 197-217.
4. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions: a text book of rheumatology*. 13th ed. Vol. 1. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997:1279-1306.
5. Eiroa P, Sánchez J, Rosales M et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria de La Coruña. *Rev Esp Reumatol* 1991; 18: 285-287

6. Ricart JM, Todoli J, Vilata JJ, Calvo Catalá J, Román J, Santaolaria M, Vayá A. Enfermedad de Behçet: estudio de 74 pacientes. *Med Clin* 2006;127:496-499; Peñafiel R, Callejas JL, Jiménez JF, Ortego N. Enfermedad de Behçet en España.. *Med Clin* 2007;128:717.
7. Meador R, Ehrlich G, Von Feldt JM. Behçet's disease: Immunopathologic and therapeutic aspects. *Current Rheumatology Reports* 2002; 4: 47-54.
8. Graña Gil J, Sánchez Meizoso M<sup>a</sup> O, Freire González M, Galdo Fernández F. Enfermedad de Behçet. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. Volumen I, Mayo 1999*:39-67.
9. Baixauli A, Calvo J, Tamarit JJ, Campos C, García S, Herrera A. Enfermedad de Behçet: estudio retrospectivo. *An Med Interna (Madrid)* 2001; 18: 405-410.
10. Graña Gil J, Galdo Fernández. F. Enfermedad de Behçet. En: Graña Gil J et al. *Tratado Iberoamericano de Reumatología. 1998. p 520-529.*
11. Calamia KT, Schirmer M, Melikoglu M. Major vessel involvement in Behçet disease. *Curr Op Rheumatol*, 2004; 17:1-8
12. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. and Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-2182.
13. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-94.
14. Zhang Lan, Zhao Gonghua Dai Xizhen, Duan Jianying, Dou Yanling. Manifestations of Behçet's disease in the digestive tract. *Chinese Medical Journal* 1997; 110 (3):195-197.
15. Roge J. Behçet's syndrome and the digestive tract. *J Mal Vasc* 1988; 13 (3): 235-239.
16. Sayek I, Aran O, Uzunbalimoglu B, Hersek E. Intestinal Behçet's disease: surgical experience in seven cases. *Hepatogastroenterology* 1991; 3:81-83.
17. Bosch Gil JA, Clemente Rodríguez C, Sanchis Serrats J, de Sobregau RC, Vilardell Torres M. Angiobehçet. *Rev Clin Esp* 1994;194:629-635.
18. Ricart JM, Vayá A, Todolí J, Santaolaria L, Calvo Catalá J., Erythrocyte aggregation in Behçet disease determined with the Sefam and Myrenne aggregometer. Lack of association with thrombosis and uveitis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2005; 33:389-396.
19. Ricart JM, Vayá A, Todoli J, Calvo Catalá J, Villa P, Estellés F et al. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. *Blood coagulation, fibrinolysis and cellular haemostasis* 2006; 618-624.
20. Campos C; Baixauli A; Calvo J; González.-Cruz MI; Herrera A. Síndrome vena cava superior en paciente con enfermedad de Behçet. *Rheuma* 2000, 4:33-35.
21. Sagdiç K, Ozer ZG, Saba D, Türe M, Cengiz M. Venous lesions in Behçet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996, 11:4,437-440.
22. Akiyama K, Hirota J, Ohkado A, Shiina Y. Multivariou clinical manifestations of multiple pseudoaneurysms in Behçet's disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998, 39:2, 175-178.
23. Erkan F, Güll A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001; 56: 572-578.
24. Bhakta BB, Brennan P, James TE, et al. Behçet disease : evaluation of a new instrument to measure clinical activity. *Rheumatology* 1999; 38: 728-733.
25. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, et al. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999; 38: 734-736.
26. Lawton G, Bhakta BB, Chamberlain MA, Tennant A. The Behçet's Disease Activity Index. *Rheumatology* 2004; 43: 73-78.
27. Gilwoerth G., Chamberlain MA., Bhakta B. et al. Development of the BD-Qol: A quality of life measure specific to Behçet's disease. *J. Rheumatol* 2004; 31:931-937.
28. Kaklamani VG y Kaklamani PG. Treatment of Behçet's disease. An update. *Semin Arthritis Rheum* 2001, 30: 299-312.
29. Yazici H, Fresko I, Tunç R, Melikoglu M. Behçet's syndrome: Pathogenesis, clinical manifestations and treatment. In: *Vasculitis. Gene V. Ball & S. Louis Bridges JR. Edited. Oxford University Press, 2002; 406-432.*
30. Graña Gil J, Sanchez Meizoso MO, Freire Gonzalez M, Galdo Fernandez F. Enfermedad de Behçet. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. 2000, 1: 83-102.*
31. Whallett AJ, Thuraizajan G, Hamburger J, et al. Behçet's syndrome: a multidisciplinary approach to clinical care. *Q J Med* 1999; 92: 727-740.
32. Kontogiannis V, Powel RJ. Behçet's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 629-637 (138 citas bibliográficas).
33. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 291-311.
34. Up To Date. Edición 2011.
35. Evereklioglu C. Managing the symptoms of Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5 (2): 317-328. (161 citas bibliográficas).
36. Sáenz A, Ausejo M, Shea B y cols. Pharmacotherapy for Behçet's síndrome (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue. Update Software 1999.*
37. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-92.
38. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. Management of Behçet's disease: a systematic literature review for the

- European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1528-1534.
39. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-1662.
  40. Pipitone N, Olivieri I, Cantini F, et al. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:3-9.
  41. Barnes CG. Treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 245-247.
  42. Demiroglu H, Ozcebe OI, Barista I, et al. Interferon alfa-2b, colchicine, and benzathine penicillin versus colchicine and benzathine penicillin in Behçet disease: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 605-609.
  43. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-285.
  44. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 769-74.
  45. Mudun BA, Ergen A, Ipcioglu SU, et al. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm.* 2001; 9: 219-29.
  46. Alpsoy E, Durosoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet disease: a randomized, placebo controlled and double blind study. *Arch Dermatol* 2002, 138: 467-471.
  47. Kotter I, Gunaydin I, Zierhut M, Stubiger N. The use of interferon alpha in Behçet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 320-335.
  48. Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al. Effect of infliximab on sight threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet* 2001, 358: 295-296
  49. Yurdakul S, Hamuryudan V y Yazici H. Behçet syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16: 38-42.
  50. Triolo G, Accardo-Palumbo A, Ferrante A, et al. Clinical and experimental effectiveness of infliximab in Behçet's disease. A pilot study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 1) : 314 (Abst FRI0215).
  51. Gómez Castro S, López Longo F, Vázquez-Coleman J, et al. Infliximab in the treatment of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 1): 319 (Abst FRI0235).
  52. Melikoglu M, Fresco I, Mat C, et al. Etanercept is beneficial in controlling the mucocutaneous lesions of Behçet's syndrome at short term but does not suppress the patergy reaction and the cutaneous response to intradermally injected monosodium urate crystals: a double blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46 (Suppl): (Abst S206).
  53. Estrach C, Mpofu S, Moots RJ. Efficacy and safety of infliximab and adalimumab in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (Suppl): 450.
  54. Sfikakis P, Markomichelakis S, Alpsoy E, Assad – Khalil S, Bodaghi B, Gol A et al. Anti TNF therapy in the management of Behçet's disease: review and basis recommendations. *Rheumatology* 2007; 46:736-741.
  55. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PD. Adalimumab for sight threatening uveitis in Behçet's disease, *Eye* 2007, 21: 824-825.
  56. Calvo Catalá J, Campos Fernández C, Rueda Cid A, et al. Eficacia del adalimumab en la enfermedad de Behçet: descripción de 6 casos. *Reumatol Clin.* 2011; 7(4): 258-261
  57. Matthias D, Justine R, Regina M, Christoph F. Management of sight threatening uveitis. New therapeutic options. *Drugs* 2005; 65(4): 497-519
  58. Murray PI, Sivaraj RR. Anti-TNF therapy for uveitis: Behçet and beyond. *Eye* 2005; 21:824-825.
  59. Lockwood CM, Hale G, Waldman H, Jayne DRW. Remission induction in Behçet's disease following lymphocyte depletion by the anti-CD52 antibody CAMPATH 1-H. *Rheumatology* 2003; 42: 1539-1544.
  60. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23 (4): 532-539.
  61. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behçet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128: 443-50.
  62. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002; 29: 267-279.
  63. Diaz-Llopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin A treatment of Behçet's disease: A long-term study. *Curr Eye Res* 1990; 9 Suppl: 17-23.
  64. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, et al. A clinical trial of FK506 in refractory uveitis. *Am J Ophthalmol* 1993; 115: 763-769.
  65. Kadayifcilar S, Gedik S, Eldem B, Irkeç M. Cataract surgery in patients with Behçet's disease. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 316-320.
  66. Hirohata S, Hiroko S, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 1998; 159: 181-185.
  67. Kwonn Koo B, Shim WH, Yoon YS, et al. Endovascular therapy combined with immunosuppressive treatment for pseudoaneurysms in patients with Behçet's disease. *J Endovasc Ther* 2003; 10: 75-80.
  68. Nitecki SS, Ofer A, Karram T, et al. Abdominal aortic aneurysm in Behçet disease: New treatment options for an old and challenging problem. *IMAJ* 2004; 6: 152-155.
  69. Hosaka A, Miyata T, Shigematsu H, et al. Long-term outcome after surgical treatment of arterial lesions in Behçet disease. *J Vasc Surg* 2005; 42: 116-121.

70. Travis SP, Czajkowski M, McGovern DP, et al. Treatment of intestinal Behçet's disease with chimeric tumor necrosis factor alpha antibody. *Gut* 2001; 49: 725-28.
71. Akpolat T, Akkoyunlu M, Akpolat I, et al. Renal Behçet's disease : A cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002 ; 31 : 317-337.
72. Uzun S, Alpsoy E, Durdu M, Akman A. The clinical course of Behçet's disease in pregnancy: a retrospective analysis and review of the literature. *J Dermatol* 2003; 30: 499-502.
73. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 234-238.
74. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, 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.