



TRABAJO FINAL
CARRERA DE ESPECIALIZACION EN
REUMATOLOGIA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Enfermedad de Behçet: Desde la Ruta de la Seda al Siglo XXI

Autora: Carbone Dianela, alumna de la Carrera de Postgrado
Especialización en Reumatología, Universidad Nacional de Rosario.

Tutor: Dr. Soldano, Juan, especialista en Clínica Médica y
Reumatología. Instructor de residentes, Policlínico PAMI II.

Director de carrera: Profesor Dr. Abdala Marcelo

Año 2022

INDICE

Índice	pág. 2
Abreviaturas	pág. 3
Introducción	pág. 4
Historia	pág. 6
Epidemiología	pág. 8
Etiopatogenia	pág. 10
Histología	pág. 14
Manifestaciones mucocutáneas	pág. 15
Manifestaciones oculares	pág. 20
Manifestaciones mucocutáneas	pág. 26
Compromiso cardiovascular	pág. 27
Manifestaciones neurológicas	pág. 33
Compromiso gastrointestinal	pág. 39
Diagnóstico	pág. 43
Pronóstico	pág. 47
Tratamiento	pág. 48
Conclusiones	pág. 55
Bibliografía	pág. 56

ABREVIATURAS

EB: Enfermedad de Behçet

HLA: antígeno leucocitario humano

ISG: Grupo Internacional de Estudio

IL: interleukina

MCH: complejo mayor de histocompatibilidad

ERAP-1: aminopeptidasa del retículo endoplásmico.

MICA: secuencia A del polipéptido relacionado al complejo mayor de histocompatibilidad clase I

TNF: factor de necrosis tumoral

ICAM-1: molécula de adhesión intracelular tipo 1

VEFG: factor de crecimiento vascular endotelial

Tregs: linfocitos T reguladores

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótico fosfato

OCT: tomografía de coherencia óptica

SD-OCT: tomografía de coherencia óptica con espectrometría de masas

TVMI: trombosis venosa de miembros inferiores

VCI: vena cava inferior

VCS: vena cava superior

EM: esclerosis múltiple

ICBD: criterios internacionales para el diagnóstico de enfermedad de Behçet

EULAR: Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología.

Anti-TNF α : fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa

AINE: antiinflamatorios no esteroides

5-ASA: ácido 5-aminosalicílico

FRAX®: calculadora de riesgo de fractura por fragilidad ósea

INTRODUCCIÓN

El síndrome o enfermedad de Behçet (EB) es una patología clasificable dentro de las vasculitis de vaso variable.¹ Es una condición compleja y heterogénea, de etiología desconocida, que se manifiesta principalmente como lesiones mucocutáneas recurrentes, asociadas a otras características como artritis, uveítis, compromiso vascular, neurológico y gastrointestinal.²

Si bien la etiología es desconocida, se acepta que el inicio está gatillado por una exposición ambiental (infecciones, por ejemplo) en un paciente susceptible. El gen del antígeno leucocitario humano (HLA)-B51 ha sido identificado como más asociado a EB.^{3,4}

Los reportes iniciales de esta enfermedad fueron descritos en los países que conforman la llamada “Ruta de la Seda”, aunque en la actualidad debido a los movimientos migratorios puede observarse en todo el mundo.

La prevalencia es 14-20/100000 a lo largo de la Ruta de la Seda, con una prevalencia máxima en Turquía, donde es de 80-370 casos cada 100000 habitantes. No existen datos de prevalencia en Argentina, donde esta enfermedad está nombrada por el Ministerio de Salud dentro de las “enfermedades poco frecuentes”, con un marco legal dentro de la Ley 26689.^{5,6}

El inicio de la enfermedad suele ser entre la tercera y cuarta década de la vida; en esta etapa los síntomas son más prominentes, para luego disminuir su actividad a lo largo del tiempo, con una tasa de remisión del 60% dentro de los 20 años del diagnóstico. No existen diferencias en el sexo en cuanto a la prevalencia, aunque las manifestaciones clínicas suelen ser más severas en el sexo masculino.⁷

La EB se manifiesta por ataques recurrentes de uno o más órganos, seguido de un período de recuperación de duración variable, la cual puede ser completa o dejar secuelas. Esta característica particular diferencia a la EB de otras vasculitis.⁸

Debido a la amplia variabilidad de síntomas, el diagnóstico de EB es fundamentalmente clínico, con exclusión de diagnósticos diferenciales tanto infecciosos, autoinmunes, neoplasias, etc. El Grupo Internacional de Estudio (ISG por sus siglas en inglés) de la Enfermedad de Behçet creó en 2008 los criterios

diagnósticos ISG para EB, los cuales dependen de la presencia de úlceras orales recurrentes más otra manifestación recurrente como compromiso gastrointestinal, lesiones oculares, lesiones típicas cutáneas o prueba de patergia positiva. Estos criterios fueron revisados en 2014.⁹

La mayor causa de muerte es el compromiso de grandes vasos, particularmente la formación de aneurismas pulmonares y el compromiso del sistema nervioso central, mientras que la causa más importante de morbilidad es el compromiso ocular, donde hasta el 20% de los pacientes tienen pérdida de la visión a pesar del tratamiento.⁹

El tratamiento depende del órgano involucrado, donde la inmunosupresión temprana es imprescindible ante un compromiso potencialmente fatal. La edad, género, tipo y severidad del cuadro, preferencias del paciente y duración de la enfermedad deben ser tenidos en cuenta a la hora de considerar el tratamiento.¹⁰

HISTORIA

Enfermedad de Behçet o de Adamantiaes-Behçet o de Hipócrates- Adamantiaes-Behçet?

La primera descripción de síntomas compatibles con EB la realizó Hipócrates en el año 450 a.C. en la antigua Grecia: *“Pero también hubo otras fiebres... Muchos tenían la boca afectada con ulceraciones aftosas. Había también muchas defluxiones en las partes genitales y ulceraciones, forúnculos externos e internos en las ingles. Oftalmías acuosas de carácter crónico, con dolores; excreciones fungosas de los párpados, externa e internamente, llamadas fici, que destruyen la vista de muchas personas. También hubo ataques de ántrax durante el verano... y grandes ecthymata y herpes (sarpullido) en muchos casos”* ^{11,12}

En el año 200 d.C., el médico chino Zhong-Jin Zhang hizo una descripción sintomática similar a la EB, pero no fue hasta el 1871 donde se reportaron en la bibliografía casos de hipopión recidivante, aftas orales y ulceraciones genitales. En 1908 y 1924 se reportaron casos de iritis asociadas a úlceras urogenitales, las que fueron atribuidas a tuberculosis o sífilis.

En 1930, el oftalmólogo griego Benedict Adamantiaes realizó una exposición en la Sociedad Médica de Atenas. Se trataba de un paciente varón de 20 años con hipopión recurrente que derivó en ceguera, flebitis, úlceras orales y genitales y artritis de rodilla. Un año más tarde publicó este caso en la revista *Annales d’Oculistique*.¹³

Hulusi Behçet fue un médico turco especialista en Dermatología y Sifilología, que en 1924 vio a su primer paciente con estomatitis aftosa recurrente, úlceras genitales, eritema nodoso y alteraciones visuales, y tras observar un pacientes con similares características en 1930, decide publicar estos hallazgos. Sin embargo, el reconocimiento formal de esta enfermedad no fue hasta 1947, durante el Congreso Internacional de Dermatología.¹¹

Ruta de la seda

La EB ha sido reportada mundialmente, aunque su incidencia es ampliamente mayor en los países asiáticos que discurren entre el paralelo 30° - 45° de latitud norte, donde además la enfermedad tiene un curso más severo. Es por ello que se ha nombrado a esta patología como “Enfermedad de la Ruta de la Seda”, debido a la predisposición genética de esta población, dada por los movimientos poblacionales de las tribus desde el este al oeste de Asia (y viceversa) durante el apogeo de la antigua Ruta de la Seda.¹⁴

La Ruta de la Seda es una extensa red de caminos que se originaron en China en el siglo I a.C., que tenía como objetivo interconectar países del continente asiático. Las rutas comenzaban en Chang'an (antigua capital de China), pasando por Mongolia, Persia, Tayikistán, Uzbekistán, Pakistán, Alejandría, Kazán (Rusia), Constantinopla, Grecia y Roma (Figura 1).



Figura 1: Antigua Ruta de la Seda

Fuente: Palomo-Garrido¹⁵

A pesar de que eran muchos los bienes que se transportaban por esta ruta, se le dio el nombre de Ruta de la Seda, debido a que éste era el bien máspreciado por los europeos, y sólo los chinos conocían su proceso de fabricación.¹¹

EPIDEMIOLOGÍA

La EB fue descrita inicialmente en países asiáticos, desde Japón y China hasta el Medio Oriente (donde es considerada endémica), sin embargo en la actualidad se han reportado casos en prácticamente todo el mundo. Esto puede ser explicado por dos razones principales: la primera, los movimientos migratorios desde países con alta prevalencia a otros con baja prevalencia (por ejemplo Alemania o Francia); y la segunda es el mejor conocimiento de esta patología por parte de los médicos, lo que permite un mayor diagnóstico de esta patología debido a la alta sospecha clínica.^{16,17}

Según los reportes epidemiológicos disponibles en la bibliografía, la prevalencia varía según los diferentes países. De la mayor a la menor podemos citar a: Turquía 20-420 en 100000 habitantes, Irán 80, Arabia Saudita 20, Irak 17, Italia 15,9, Israel 15,2, China 14, Japón 13,4, Egipto 7,6, España 7,6, Francia 7,1, Estados Unidos 5,2, Alemania 4,9, Suecia 4,9, Portugal 1,5 y Reino Unido 0,64. (Figura 2)^{8,16}

En Argentina no existen datos epidemiológicos sobre la EB. Sin embargo, ésta se encuentra incluida dentro del Listado de enfermedades poco frecuentes, definidas según la Ley 26689 (Artículo 2º), como aquellas cuya prevalencia poblacional es igual o inferior a 1 en 2000 personas referida a la situación epidemiológica actual.⁶

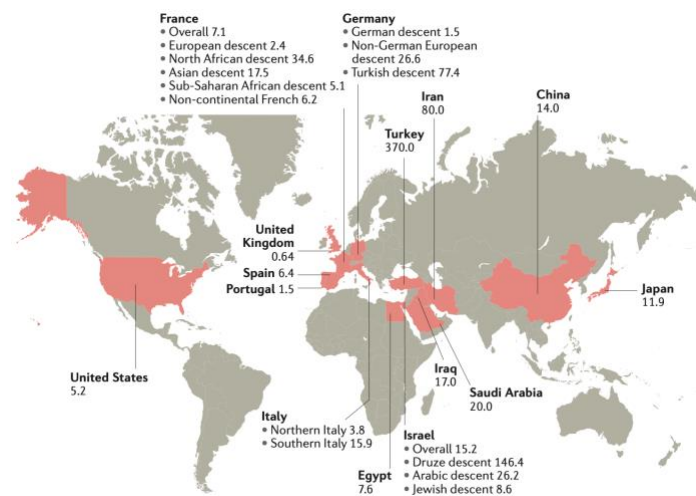


Figura 2: Prevalencia de Enfermedad de Behçet.

Fuente: Yazici, H., *et. al*¹⁶

El comienzo de la enfermedad puede ser a cualquier edad, pero la mayoría de los reportes informan que ocurre en la tercera década de la vida. El inicio antes de los 15 años o después de los 50 años es extremadamente raro. La manifestación inicial más frecuente suelen ser las ulceraciones orales, seguido de las lesiones genitales, uveítis y artritis.¹⁸

En casi todos los reportes clásicos, se observa una predominancia por el sexo masculino. Una revisión reciente de 33 países muestra que en 19 de ellos hay mayor prevalencia de hombres, en 6 hay una distribución equitativa y en 7 de ellos hay predominancia por el sexo femenino.¹⁸

Diversos estudios muestran que las manifestaciones clínicas varían según el sexo y la zona geográfica donde se presente. Por ejemplo, un estudio en Egipto muestra que los hombres tienen más compromiso cutáneo y vascular, mientras que las mujeres tienen más frecuentemente prueba de patergia positiva y afección del sistema nervioso central. Por otra parte, en China las hombres tenían compromiso ocular, vascular, cutáneo y patergia positiva, mientras que las úlceras genitales fueron más comunes en el sexo femenino.¹⁹

Los síntomas gastrointestinales son frecuentes en la población japonesa, siendo muy raro en el medio Este y Turquía. De similar manera, la prueba de Patergia positiva es más común en pacientes donde la EB es más prevalente y es infrecuente en pacientes europeos y estadounidenses.¹⁰

ETIOPATOGENIA

La EB es una patología considerada clásicamente como autoinmune, debido a la buena respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional y el compromiso de autoantígenos y antígenos específicos de células T. Sin embargo, otros autores sostienen que debería clasificarse dentro del grupo de enfermedades autoinflamatorias, fundamentalmente por los episodios repetidos de inflamación sin evidencia de anticuerpos o antígenos, la actividad aumentada de neutrófilos y los valores elevados de interleukina (IL)-1 β . (Tabla 1) Un tercer grupo de expertos, propone identificar a esta patología como una espondiloartropatía (*MCH-I- patía*), basado en la interacción entre el HLA de clase I y la aminopeptidasa del retículo endoplásmico (ERAP-1), con la consiguiente respuesta Th17, inflamación neutrofilica y disfunción de la barrera inmune en respuesta a gatillos ambientales.^{20,21}

Autoinflammatory features	Autoimmune features
Increased activity of neutrophils	MHC class I association (HLA-B*51)
Elevated levels interleukin-1 β	Some symptoms can be relieved with T cell suppressing agents
Recurrent episodes of remission and exacerbation	Tenuous evidence of autoreactive T cells
Enhanced inflammatory response and overexpression of inflammatory cytokines	Arthritis and skin involvement – similar to systemic lupus erythematosus (SLE)
No specific autoantibodies	

MHC = major histocompatibility complex; HLA = human leucocyte antigen.

Tabla 1: Características de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes compartidas por la EB.

Fuente: Giza, *et. al*²¹

Genética:

La prevalencia aumentada de esta enfermedad a lo largo de la antigua Ruta de la Seda se debe en parte a la asociación con genes del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, en la región que incluye al HLA- B51. El odds ratio para individuos portadores de este alelo para desarrollar EB es de 5.78.²⁰ Un estudio

realizado en Argentina mostró que el 38,2% de los pacientes con EB tenían el alelo HLA-B51, comparado con el 14,2% de los controles.²²

La portación de este alelo no es homogénea a lo largo del mundo; por ejemplo, las mayores prevalencias se hallaron en países como Italia, Alemania, Medio Oriente y Oriente lejano. Aunque la mayoría de los casos de EB son esporádicos, existen “*clusters* familiares” donde varios integrantes de la misma familia son afectados; en ellos, la prevalencia de HLA-B51 es mayor que en los casos esporádicos.²⁰

Estudios genómicos realizados mundialmente han mostrado la presencia de polimorfismos de nucleótidos en diversas enfermedades, entre ellas la EB. La asociación más importante es entre el polimorfismo rs116799036 del HLA -B y la secuencia A del polipéptido relacionado al complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MICA). La hipótesis más aceptada mundialmente es que esta asociación entre HLA- B51 y los diferentes polimorfismos inducen una presentación anormal de péptidos patogénicos o endógenos.

Otros polimorfismos en genes no relacionados al HLA han sido implicados también en esta patología. Las variaciones en ERAP1 producen péptidos más largos, que pueden estimular la respuesta inmune, no solo en EB sino en otras patologías, como psoriasis o espondilitis anquilosante. Los polimorfismos en los genes de molécula de adhesión intracelular tipo 1 (ICAM1), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG), manganeso superóxido dismutasa, citocromo p450, IL-10, receptor de IL-23 han sido reportados.²³

Rol de las infecciones:

1. Microbioma intestinal: el rol de este “órgano metabólico” ha sido demostrado en diferentes patologías. Los ácidos grasos de cadena corta son los mediadores de la actividad antiinflamatoria y los desequilibrios en la flora intestinal pueden causar respuestas proinflamatorias que contribuyan al desarrollo o a la activación de diversas enfermedades. Estudios realizados en Italia, muestran un descenso en la producción de ácido butírico, el cual es necesario para la síntesis de los ácidos grasos de cadena corta, lo que lleva a disfunción de la barrera epitelial, promueve la expresión de componentes

inflamatorios y disminuye los niveles de linfocitos T reguladores (Tregs), lo que lleva a una respuesta inmune anormal. ^{24,25,26}

2. Microbioma oral: en muestras de saliva de pacientes con EB se encontró un aumento de ciertas bacterias como *Haemophilus parainfluenzae* y *Alloprevotella* y un descenso de *Clostridiales* y *Leptotrichia* (comensales habituales), comparado con controles. Procedimientos dentales o linguales pueden reactivar la enfermedad; sin embargo, un estudio demostró que los pacientes con buena salud oral pueden disminuir la recaída de las úlceras orales a largo plazo (mayor a 6 meses). ^{27,28,29}
3. Respuesta antibacteriana alterada: Algunos antígenos virales como el del virus *Herpes Simple tipo 1* o bacterianos, como de las especies de *Streptococcus* (especialmente *S. sanguinis*), han sido relacionados con la producción de proteínas de shock de calor, lo que conduce a respuesta inmunes anómalas en individuos genéticamente predispuestos. En pacientes con EB, las pruebas cutáneas de hipersensibilidad contra antígenos de *Streptococcus* desarrollan manifestaciones clínicas similares a la EB. ^{20,24}

Inmunidad

La activación de la inmunidad innata juega un importante rol en la patogénesis de la EB. Los gatillos microbianos son reconocidos y procesados por el sistema inmune innato, a través de patrones moleculares relacionados al patógeno o a señales extrañas. Se genera una sobreproducción de citoquinas inflamatorias por parte de macrófagos y células dendríticas, lo que conlleva a una producción mayor de citoquinas asociadas a Th1 y Th17, entre ellas IL-2, IL-6, IL-8, IL-18, TNF alfa e interferón gamma. La injuria tisular puede ser modulada por la hiperactivación de neutrófilos secundario a HLA-B51 y la vía nicotinamida adenina dinucleótico fosfato (NAPDH) oxidasa; esta hiperactivación secreta determinadas citoquinas que también estimulan las células Th1, generando un círculo vicioso.

Otro mecanismo propuesto en la patogénesis de la EB es la expansión Th1/Th17 y el descenso de las Tregs, con producción aumentada de IL-17, IL-23 e interferón gamma. Esto se demuestra en varios estudios, donde la circulación plasmática de IL-17 se encontraba elevada en pacientes con uveítis y aftosis oral secundaria a EB.²⁰

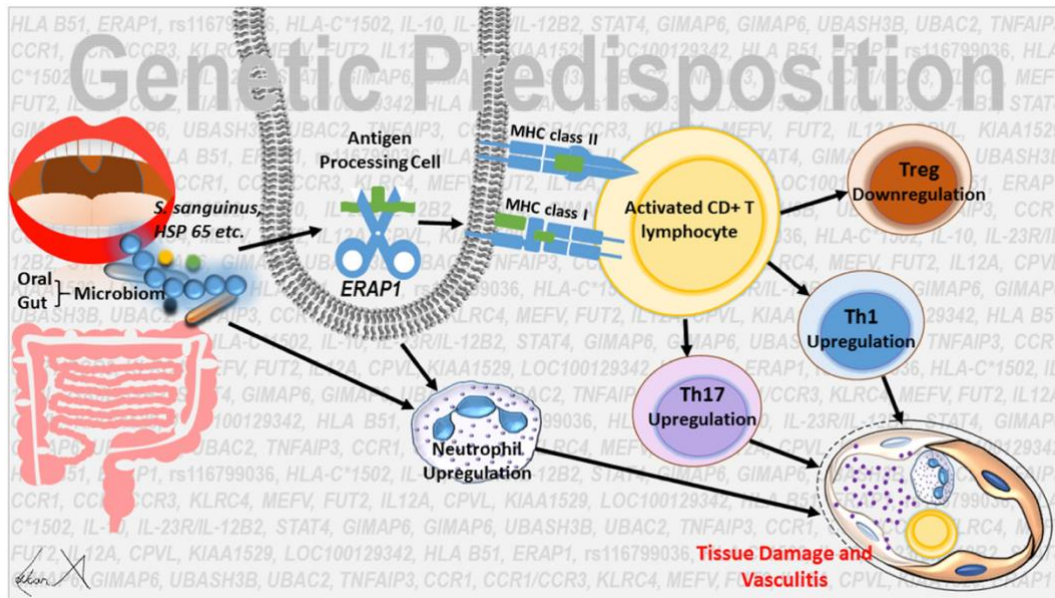


Figura 3: posibles mecanismos reguladores en la etiopatogénesis de la EB

Fuente: Leccese, P., & Alpsoy, E²⁰

HISTOLOGIA

Los hallazgos histológicos se componen principalmente de vasculitis y trombosis de grado variable.³

La lesión clásica es una perivasculitis obliterativa, leucocitoclástica y necrotizante, con trombosis venosa e infiltración linfocítica de los capilares, venas y arterias de todos los tamaños.

Las biopsias de las lesiones mucocutáneas revelan una reacción inflamatoria con predominio de polimorfonucleares, con edema endotelial, extravasación de hematíes y vasculitis leucocitoclástica con necrosis fibrinoide en la pared del vaso.

La histología del eritema nodoso presenta paniculitis septal con infiltración de neutrófilos, similar a otras causas de eritema nodoso, al igual que las lesiones pápulo-pustulares, las cuales no difieren de los hallazgos en el acné vulgar.³

Las lesiones del compromiso ocular muestran infiltración de leucocitos alrededor de los vasos, perivasculitis retinal oclusiva y trombosis, de tipo no granulomatosa.²

En sistema nervioso central se observa acúmulos perivasculares de linfocitos T y monocitos, con apoptosis de las neuronas afectadas.

Las arterias y venas de todos los tamaños pueden afectarse en la EB, con infiltrado inflamatorio peri e intravascular, que puede provocar estenosis, coágulos y aneurismas. También puede haber compromiso vascular en las lesiones genitales y orales, eritema nodoso y miositis.⁵

MANIFESTACIONES MUCOCUTÁNEAS

Úlceras orales:

Aparecen hasta en el 99% de los pacientes, típicamente 7 años antes del diagnóstico de EB.³⁰ Constituye el síntoma cardinal de esta enfermedad.³¹

Son dolorosas, únicas o simples y se localizan en la mucosa oral no queratinizada, en la parte anterior (labios, lengua, encías, vestíbulo oral).³²

La lesión elemental está bien definida, circular, eritematosa, levemente elevada, con un diámetro de 1- 20 mm., que evoluciona a una úlcera redondeada u oval, cubierta de una pseudomembrana grisácea, con un centro necrótico amarillento, rodeada de una areola rosada.^{33,34} (Figura 4)

Durante el brote el paciente presenta dificultad para comer, salivar o incluso hablar. Curan espontáneamente en 1 a 4 semanas, casi siempre sin dejar cicatriz, con alta tendencia a la recurrencia, entre 3 o 4 veces por año.³⁵

De acuerdo a sus características, las úlceras se pueden clasificar en menores (más comunes), mayores o herpetiformes (inusuales).³⁴ (Tabla 2)

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con estomatitis aftosa recurrente, infecciones por el virus *Herpes Simple*, farmacodermia y lupus eritematoso sistémico.³²

	Menor	Mayor	Herpetiforme
Número	1-5	1-10	mayor a 100
Diámetro	menor a 1cm	mayor a 1cm	2-3mm
Dolor	moderado	alto	variable
Cicatriz	ausente	presente	variable
Tiempo	4-14 días	10-40 días	variable

Tabla 2: Clasificación de úlceras orales.

Fuente: Uva *et. al*³⁴

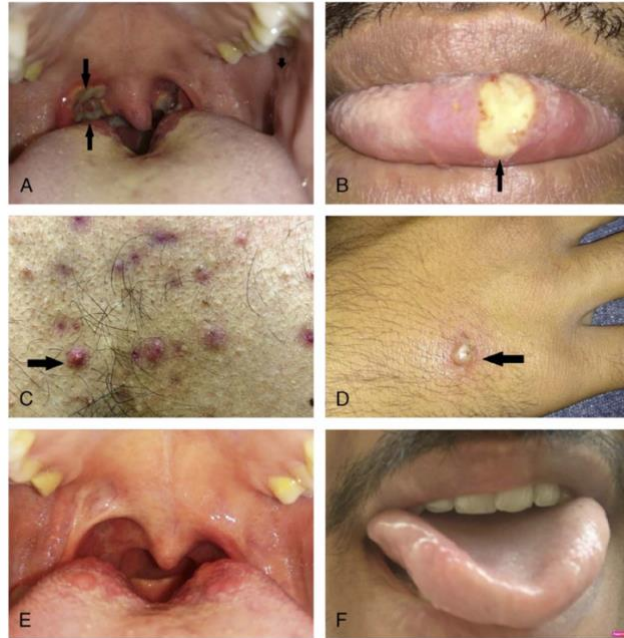


Figura 4: (A) Úlceras orales múltiples en paladar blando y orofaringe; (B) úlcera gigante en la punta de la lengua; (C) pseudofoliculitis en el tórax; (D) pústula en el dorso de la mano derecha; (E y F) resolución tras el tratamiento.

Fuente: Kumar *et. al*³²

Úlceras genitales:

Tienen menor incidencia que las orales, afectando el 57-93% de los pacientes, pudiendo ser la manifestación inicial de la EB. Son parecidas a las lesiones orales, aunque son más profundas, con menor tendencia a la recurrencia y generalmente dejan cicatriz, con una resolución en aproximadamente 30 días.⁵

En el hombre, se localizan en el escroto, con menor frecuencia en el glande o en el cuerpo peneano. En la mujer las úlceras aparecen en labios mayores y menores, vulva, vagina y más rara vez en el cérvix. Puede ocasionar dispareunia, dolor y flujo vaginal purulento, y en los hombres uretrorragia.³³

En un estudio, la presencia de lesiones genitales se asoció a menor aparición de uveítis, aunque se asoció a otras manifestaciones clínicas, como cutáneas y neurológicas.³⁶

La asociación de úlceras orales recurrentes con lesiones típicas genitales en zona endémica, es altamente sugestivo de EB.^{34,35}

Lesiones cutáneas:

- Lesiones tipo eritema nodoso- like: más frecuente en mujeres que en hombres, con una incidencia del 15 al 78% de los pacientes. Son nódulos eritematosos ovales, dolorosos, localizados en piernas, similar a otras causas de eritema nodoso. La histopatología se caracteriza principalmente por la presencia de vasculitis, sin embargo en un tercio de los pacientes puede tratarse de paniculitis septal o lobular. La ulceración secundaria es raro, sin embargo es común que tras la resolución quede una hiperpigmentación residual.³⁷
- Lesiones papulopustulares: afecta al 28-96% de los pacientes. Es la manifestación cutánea más común en EB. La lesión primaria es una pápula que evoluciona en 24-48hs a un pústula, con una base eritematosa. Se localizan en el tronco y extremidades, pero pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. El diagnóstico diferencial principal es con acné vulgar, dado que esta manifestación se presenta también en pacientes jóvenes.³⁸
- Tromboflebitis superficial: se manifiesta como una induración palpable a lo largo de la vena, fundamentalmente en las piernas, siendo la vena safena magna la más afectada. Es difícil de distinguir con la trombosis venosa profunda y el eritema nodoso- like, y en estos casos el uso de ecografía puede ayudar al diagnóstico.
- Úlceras cutáneas: también conocidas como ulceraciones extragenitales, son poco frecuentes (3%). Son recurrentes, curan siempre dejando cicatriz, y aparecen en las piernas, axilas, mamas, cuello, pliegues interdigitales. Son clínicamente similares a las lesiones aftosas.

- Otras lesiones: lesiones tipo *Sweet-like*, pioderma gangrenoso, eritema multiforme, lupus pernio-*like*, púrpura palpable, infartos subungueales, etc.^{5,33,34}

PRUEBA DE PATERGIA

Es una respuesta de hipersensibilidad no específica al daño tisular inducido por el traumatismo con una aguja estéril. Una prueba de patergia positiva se define como la aparición de una pápula o pústula eritematosa mayor o igual a 2mm, en el sitio del pinchazo de la aguja, a las 24-48 horas del procedimiento, la cual resuelve a los 3-4 días.^{10,34,39}

Mecanismo: no es del todo conocido, aunque se plantea que existe una quimiotaxis neutrofilica aumentada, con infiltrado polimorfonuclear, seguido de mononucleares y mastocitos. Algunos autores sugieren que sustancias, productos de la piel o incluso las bacterias, contribuyen a esta respuesta, debido a que se disminuye la reacción cuando se realiza una antisepsia de la piel previo al procedimiento.³⁹

Técnica: no existe un consenso unificado sobre cómo realizarla. Se realiza una antisepsia del antebrazo con alcohol y se inserta la aguja 20G (de punta roma o afilada) en forma perpendicular u oblicua a la piel, realizando 4-6 pinchazos intradérmicos. Se evalúa a las 48hs, y si se observa una pápula o pústula eritematosa mayor o igual a 2mm, se considera positivo.³⁹

Determinantes de positividad:

- filo y tamaño de la aguja: ambos disminuyen la sensibilidad y la intensidad de la reacción. Un estudio comparó la utilización de agujas 20G y 26G, encontrando respuestas mayores en la agujas de menor tamaño.⁴⁰
- cantidad de pinchazos: a mayor número, mayor sensibilidad.⁴¹
- características de la enfermedad: los pacientes tienen mayor respuesta si la enfermedad está activa. También la reacción es más importante en hombres y pacientes con aftosis oral, pseudofoliculitis y uveítis.⁴²

- limpieza de la piel: el uso de yodopovidona y clorhexidina disminuye la positividad del test. Diversos autores han propuesto que esto se debe a que los microorganismos saprófitos de la piel tienen algún rol en la prueba de patergia.⁴³
- soluciones inyectables: ninguna solución (salina, histamina, derivados de vacunas, urato monosódico) ha demostrado mayor sensibilidad respecto al uso de una aguja sola.⁴⁰
- variación étnica: se ha observado que ésta técnica tiene valores mayores de positividad en sitios donde es más prevalente. En Turquía, cerca del 80% de los pacientes tiene una patergia positiva, mientras que en países europeos, este valor es menor al 30%, siendo de 8% en Suecia y Dinamarca.^{34,35}
- se ha observado un descenso de la frecuencia de positividad de las prueba de patergia con el paso de los años, siendo en Turquía 82% en 1980 y 23% en 2008.¹⁷

MANIFESTACIONES OCULARES

El ojo es el órgano más comúnmente afectado después de la piel y la mucosa oral. Ocurre como resultado de un daño isquémico, irreversible y progresivo de la retina y el disco óptico, lo que conlleva al desarrollo de uveítis severa y sus complicaciones, la más temida, la pérdida de la visión.^{44,45} El compromiso ocular aparece en el 60-80% de los pacientes con EB, generalmente tras 4 años del inicio de los síntomas mucocutáneos.⁴⁶ Es más frecuente en pacientes de sexo masculino, los que también presentan un peor pronóstico.⁴⁷

La uveítis por Behçet se define como una panuveítis crónica, recidivante, bilateral y no granulomatosa, asociada a vasculitis retiniana. Puede afectar tanto el segmento anterior como posterior del ojo (10 y 28% de los casos, respectivamente), sin embargo la panuveítis es la presentación más frecuente, en más del 60% de los pacientes con compromiso ocular.⁴⁸

Otras manifestaciones más raras son la epiescleritis, escleritis, úlceras conjuntivales, queratitis, pseudotumor inflamatorio orbitario, neuritis óptica y parálisis oculomotora.⁴⁹

No existen criterios diagnósticos para el compromiso ocular en EB, sin embargo se han propuesto diversos algoritmos en pacientes que cumplen los criterios ISG para EB y presentan síntomas y signos oculares. Entre ellos, la presencia de opacificación en el vítreo, infiltrados retíneales, vasculitis retinal oclusiva, hipopiación y ausencia de coroiditis o uveítis granulomatosa anterior, fueron los que más probabilidad tenían para EB, cercana al 90%.⁵⁰

En el año 2021 se propusieron criterios clasificatorios para la uveítis asociada a EB, desarrollados por el Grupo de Trabajo de Normalización de la Nomenclatura de Uveítis (SUN):⁵¹

- **Criterio**
 1. Síndrome uveítico compatible
 - a) Uveítis anterior
 - b) Uveítis anterior e intermedia

c) Uveítis posterior con vasculitis retinal; y/o infiltrados retinales focales

d) Panuveítis con vasculitis retinal y/o infiltrados retinales focales

Y

2. Diagnóstico de EB mediante los criterios ISG

- **Exclusiones**

1. Serología positiva para sífilis usando una técnica treponémica

2. Evidencia de sarcoidosis

Segmento posterior

Es el componente más frecuente y más grave del compromiso ocular en Behçet, pudiendo resultar en un daño severo de la retina, y con la consiguiente pérdida permanente de la visión.⁴⁶

La vitritis de variable intensidad es un hallazgo común, hasta en el 85% de los casos. Es típicamente difusa, con infiltración celular y proteica a través del cuerpo vítreo. Estos precipitados se acumulan en la parte posterior de la base del vítreo, confiriendo el aspecto de collar de perlas; esta imagen es muy sugestiva de EB.⁴⁹ (Figura 5)

La vasculitis necrotizante retinal (oclusiva o no oclusiva) se encuentra en el 90% de los pacientes, y es el determinante principal del pronóstico visual. Puede comprometer arterias y venas, siendo esta última la más común (periflebitis).⁴⁹ La presencia de numerosas hemorragias intrarretinales profundas, de forma ramificada, es característica de vasculitis retinal oclusiva secundaria a EB. La ruptura de la barrera hemato-retiniana secundario a la inflamación es causante del edema macular quístico y los subsiguientes cambios estructurales de la mácula, con la posible ceguera.^{49,52}

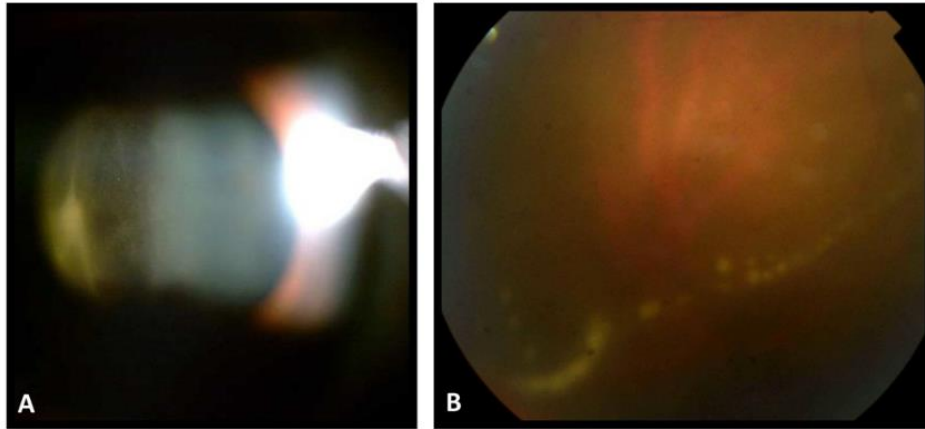


Figura 5: A: compromiso del vítreo con vitritis severa difusa. B: exudados en el vítreo en collar de perlas, que se acumulan en el límite inferior basal del vítreo.

Fuente: Ksiaz et. al⁴⁹

Segmento anterior

El compromiso de la cámara anterior puede ser uni o bilateral. Los signos irritativos pueden ser moderados o a veces imperceptibles. Tiene una regresión en 2 a 3 semanas, sin embargo, los repetidos episodios pueden causar sinequias y atrofia, con glaucoma secundario.^{46,49}

El hipopión es una lesión clásica que revela el compromiso inflamatorio severo de la cámara anterior, apareciendo en el 10-30% de los casos de EB ocular y generalmente se asocia además a compromiso severo del segmento posterior. La reacción inflamatoria no se acompaña de exudados de fibrina, es por ello que el hipopión en los pacientes con EB es móvil con los cambios de posición de la cabeza.⁴⁹ (Figura 6)

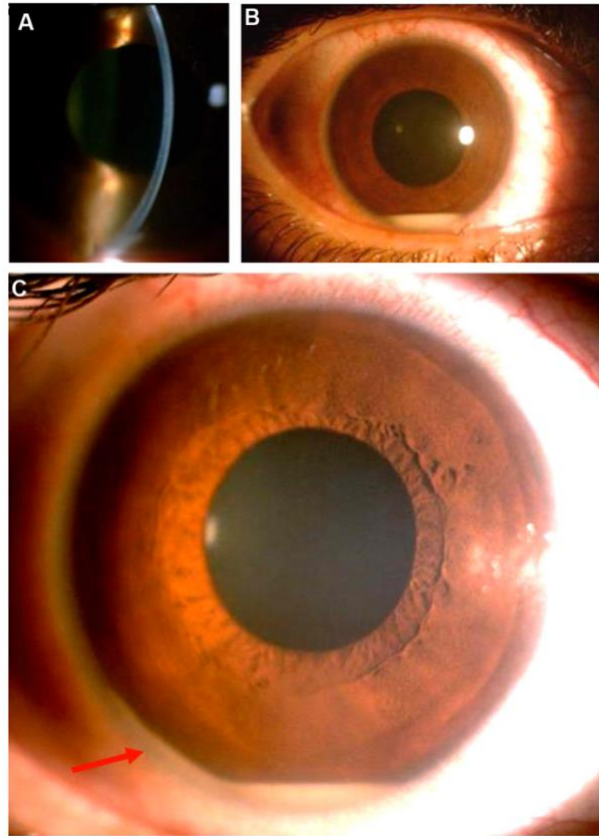


Figura 6: Uveítis anterior en EB. A: compromiso de cámara anterior con precipitados no granulomatosos. B: Hipopión con inyección ciliar mínima. C: desplazamiento del hipopión con el movimiento del paciente.

Fuente: Ksiaa *et. al*⁴⁹

Métodos diagnósticos

1. Fondo de ojo convencional: puede evidenciar el grado de opacificación del vítreo para monitoreo de la enfermedad.⁴⁸
2. Tomografía de coherencia óptica con dominio espectral (SD OCT): puede ser utilizado como screening en el compromiso posterior por EB. Los hallazgos más comunes son los infiltrados retinales superficiales o sus secuelas. Se presentan como parches blanquecinos que no ocultan a las venas subyacentes y que desaparecen sin dejar cicatriz. Se observa un

engrosamiento hiperreflectivo de la retina, sombreado del nervio óptico pero sin engrosamiento de la coroides.⁴⁶

La OCT con angiografía está recomendada para visualizar los cambios microvasculares en paciente con uveítis por EB. Muestra áreas de hipoperfusión y sin perfusión en los plexos capilares superficiales y profundos.⁵³

3. Angiografía con fluoresceína: es el gold-standard para detectar cambios hemodinámicos en la circulación retinal y coroidal.⁵³ La ventaja sobre la OCT es que tiene la habilidad de visualizar todo el fondo y detectar áreas periféricas de hipoperfusión. El hallazgo más característico es la fuga capilar “en forma de helecho”, lo que indica actividad de la enfermedad.⁴⁸

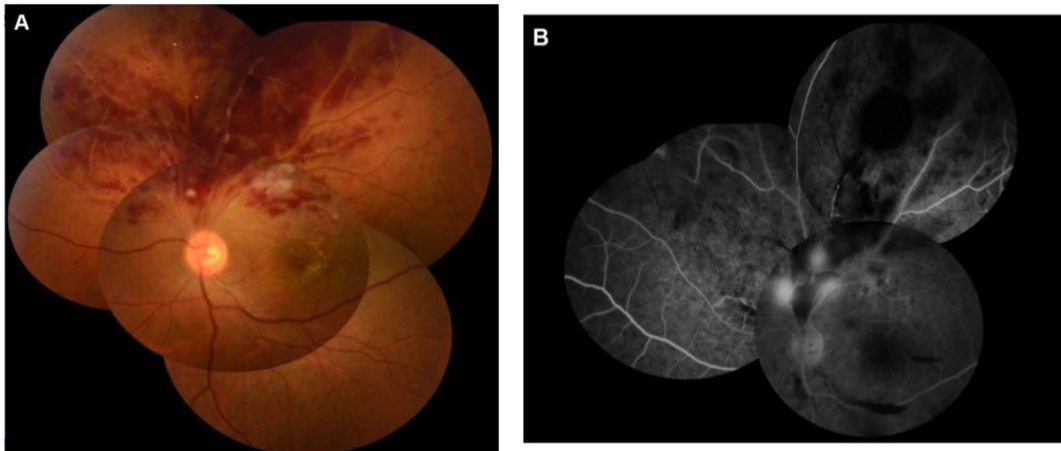


Figura 7: A: Fondo de ojo. Se observa una periflebitis complicada con oclusión de la vena retinal con compromiso macular, con edema retinal y exudados duros. B: Angiografía con fluoresceína del mismo paciente, realizada un mes después, que muestra neovascularización con hemorragias preretinales y exudados capilares.

Fuente: Ksiaa *et. al*⁴⁹

Diagnóstico diferencial

Se resumen en el siguiente esquema (Tabla 3):

Diagnóstico Diferencial	Características
Sarcoidosis	Uveítis intermedia, bolas de nieve, fuga retinal focal, nódulos en coroides, iris y disco óptico, precipitados en grasa de cordero, periflebitis segmental o nodular (en forma de goteo de vela)
Tuberculosis	Asociado con inflamación anterior, isquemia periférica, bolas de nieve, cicatrices coroidales perivasculares, sinequias posteriores, coroiditis serpinginosa.
Sífilis	Iritis, iridociclitis, forma de cuña, retinitis en vidrio esmerilado con precipitados retinales, coriorretinitis, lesiones en el epitelio pigmentado de la retina.
Toxoplasmosis	Precipitados granulomatosos, uveítis anterior hipertensiva.
Retinitis viral	Retinitis necrotizante masiva.
Uveítis anterior asociada a HLA-B27	Mala respuesta a corticoides tópicos, exudados fibrinosos, hipopión adherente.

Tabla 3: Diagnóstico diferencial en las manifestaciones oculares de la EB.

Fuente: Zajaç, H., & Turno-Krecicka, A⁴⁶

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

El compromiso articular en la EB es el segundo en frecuencia luego de las manifestaciones cutáneo-mucosas, el cual se encuentra en el 11-93% de los pacientes.⁵⁴ Se caracteriza por una mono u oligoartritis, no erosiva, recurrente, simétrica o asimétrica, que compromete fundamentalmente grandes articulaciones, siendo las más frecuentes rodillas y tobillos.⁵⁵ Se asocia a rigidez matinal, generalmente menor a treinta minutos.⁵⁶

Las mujeres y los adultos jóvenes son más propensos a tener manifestaciones articulares, como así también aquellos pacientes que presentan lesiones cutáneas de tipo pápulo-pustulosas.⁵⁷

Durante los episodios de artritis, se pueden encontrar reactantes de fase aguda elevados y un análisis del líquido sinovial con características inflamatorias, con un recuento de glóbulos blancos entre 3000/mm³ y 20000/mm³.^{56,58}

Las radiografías suelen ser normales o presentar alteraciones inespecíficas, como disminución del espacio articular de forma asimétrica.⁵⁸

El episodio agudo tiene una duración de aproximadamente dos semanas y tiende a la recuperación ad-integrum sin mediar tratamiento; en algunos casos es necesario el uso de antiinflamatorios no esteroideos o inyecciones locales de glucocorticoides.⁵⁴

Rara vez se presenta como una artritis de manos erosiva y deformante, la cual obliga a realizar diagnóstico diferencial con artritis reumatoide.^{59,60}

Otras manifestaciones menos frecuentes pueden ser pseudogota, miositis, fibromialgia, quiste poplíteo.⁵⁵ Se ha descrito la asociación con sacroileítis de tipo bilateral y asimétrica y la presencia de entesopatía.⁶¹

COMPROMISO CARDIOVASCULAR

La EB es una vasculitis vaso variable, con características clínicas e histológicas que difieren considerablemente a otras vasculitis: compromiso arterial y venoso de todos los tamaños, mayor compromiso venoso que arterial, sin riesgo aumentado de aterosclerosis, tendencia única a la formación de aneurismas y ausencia de respuesta inflamatoria de tipo granulomatosa. El infiltrado inflamatorio está constituido principalmente por neutrófilos y linfocitos, los cuales están localizados alrededor de la pared, en lugar de dentro; este patrón “perivascular” es similar a las dermatosis neutrofilicas que a las vasculitis sistémicas clásicas.⁶²

El compromiso vascular es más frecuente en hombres jóvenes, con una frecuencia variable, entre el 5-40% de los pacientes con EB. El 75% desarrollará síntomas dentro de los 5 años del diagnóstico de EB; sin embargo hasta un 20% de los pacientes pueden presentarse simultáneamente con síntomas cutáneo mucosos al momento del diagnóstico.⁶²

Las manifestaciones pueden ser variadas, siendo la trombosis venosa profunda de miembros inferiores la más común. (Tabla 4)

Various forms of vascular involvement in Behçet's disease.

1. Lower extremity vein thrombosis (LEVT)
 - a. Deep veins (common/deep/superficial femoral veins, iliac veins, popliteal, and crural veins)
 - b. Superficial veins (vena saphena magna, vena saphena parva)
2. Inferior vena cava thrombosis (usually as an extension of LEVT)
 - a. Infrahepatic
 - b. Hepatic and suprahepatic segments with or without hepatic veins (Budd–Chiari syndrome)
3. Cerebral venous sinus thrombosis
4. Pulmonary artery involvement (aneurysms/in situ thrombosis)
5. Intracardiac thrombosis (mostly right side)
6. Superior vena cava thrombosis
7. Arterial involvement other than pulmonary arteries
 - a. Abdominal aortic aneurysm
 - b. Carotid artery aneurysms
 - c. Lower extremity (Iliac, femoral, popliteal, and crural artery aneurysms or thrombosis)
8. Other rare venous or arterial involvement
 - a. Upper extremity
 - i. Brachial vein thrombosis
 - ii. Radial artery aneurysm or occlusion
 - b. Visceral
 - i. Mesenteric, renal, and splenic arterial aneurysms or thrombosis
 - ii. Isolated portal vein thrombosis

Tabla 4: Diferentes formas de compromiso vascular en la EB.

Fuente: Sehayi, E⁶³

Trombosis venosa de miembros inferiores (TVMI)

Representa hasta el 70% de los eventos vasculares en EB, siendo la manifestación vascular más frecuente en esta enfermedad. En orden de frecuencia, afecta las venas femoral (superficial, profunda y común), poplítea, safena (magna y parva) y venas crurales.^{63,64,65}

La TVMI superficial aguda se manifiesta como lesiones nodulares rojizas, que pueden asemejarse al eritema nodoso, el cual puede ser también una manifestación de EB, como se mencionó previamente. La TVMI profunda se manifiesta con edema, aumento de diámetro del miembro afectado, dolor menos severo, pero tiene un peor curso ya que el 50% de los pacientes desarrollan síndrome posttrombótico y claudicación venosa. Las recaídas son frecuentes, generalmente en el miembro contralateral, con tendencia a desarrollar síntomas de cronicidad, como la hiperpigmentación, linfedema, úlceras. (Tabla 5)⁶³

Characteristic features useful to differentiate lower extremity vein thrombosis due to BD from that due to non-BD causes.

Patients with BD are more likely to be male and more likely to be younger.

There are significantly more relapses, less complete recanalization, more collateral formation, and more bilateral involvement.

Both superficial and deep veins are involved.

Post-thrombotic syndrome and venous claudication are considerably more frequent.

Tabla 5: características de la TVMI en EB.

Fuente: Sehayi E⁶³

Trombosis de la vena cava inferior (VCI)

La VCI se divide en tres sitios anatómicos: infrahepático, hepático y suprahepático. Aunque se pueden afectar todas las partes, el más común es el infrahepático, porque se considera una extensión de la TVMI. La trombosis bilateral de la vena femoral común, aumenta un 50% el riesgo de padecer trombosis de la VCI.

Tiene un curso insidioso y con baja probabilidad de recaídas. Los síntomas son dolor abdominal, ascitis, circulación colateral, edemas de miembros inferiores y de escroto en hombres.^{63,66}

Síndrome de Budd-Chiari

En países donde la EB es endémica (como Turquía), es la causa más común de síndrome de Budd Chiari. Es una complicación rara de la EB con una frecuencia menor al 5% de los pacientes. Se define como una obstrucción del flujo de las venas hepáticas a cualquier nivel desde las venas hepáticas pequeñas a la unión atrio-cava.⁶²

Se acompaña invariablemente de trombosis en otros sitios, fundamentalmente TVMI o trombosis de VCI. Se presenta de forma sintomática, con signos de hipertensión portal (edemas, ascitis, circulación colateral, ictericia) y en casos severos signos de insuficiencia hepática con encefalopatía, que puede finalizar en coma. También es posible que se presente de forma silente, con un pronóstico más favorable.⁶³

Trombosis de la vena cava superior (VCS)

Es menos frecuente que la trombosis de VCI. Los pacientes presentan disnea, edema facial, del cuello o de las extremidades superiores, con prominencia de las venas yugulares. No siempre se asocia a TVMI y las recidivas son raras. En pocos casos puede complicar con hemoptisis recurrente, derrame pleural, quilotórax y síndrome de apnea-hipopnea del sueño.⁶³

Trombosis de los senos venosos cerebrales

Ocurre en pacientes jóvenes e incluso niños, poco después del diagnóstico de EB. En algunos casos esta presentación puede ocurrir antes de las manifestaciones clásicas de EB, como las úlceras mucosas o la uveítis. Está fuertemente asociado a otras manifestaciones vasculares como la TVMI, aunque rara vez coincide con compromiso parenquimatoso del sistema nervioso central.⁶³

Los senos más afectados son el seno sagital superior y los senos transversos. Es más frecuente en hombres, son un curso subagudo y con poca tendencia a la recidiva. Se presenta con síntomas de hipertensión endocraneal como cefalea persistente y severa, náuseas, vómitos, diplopía y fiebre. El examen oftalmológico muestra papiledema y el examen físico parálisis aislada del tercer par craneal. El

análisis del líquido cefalorraquídeo no muestra alteraciones, aunque se puede encontrar una presión de apertura elevada.⁶²

Compromiso arterial pulmonar

Aunque es la forma de compromiso arterial más común en EB, es una manifestación infrecuente, con una prevalencia menor al 5%. Aparece de forma temprana en el curso de la enfermedad, casi siempre acompañada de TVMI. También tiene una fuerte asociación con trombos intracardiacos y trombosis de senos venosos cerebrales.⁶⁷

Las características fisiopatológicas de las arterias pulmonares (paredes delgadas, poca elasticidad y baja presión) se asemejan más a las venas que a las arterias, lo que justificaría la predilección de la EB por este sitio.⁶³

La formación de aneurismas de las arterias pulmonares es característica. Se manifiesta como hemoptisis masiva, opacidades hiliares bilaterales en las imágenes y alta mortalidad. Los sitios de afectación son los lóbulos inferiores, típicamente bilateral, con formación de colaterales bronquiales. Se pueden acompañar de trombosis arterial pulmonar. Otras lesiones que pueden hallarse son nódulos pulmonares, vidrio esmerilado, consolidaciones parenquimatosas, derrame pleural y cavitaciones. La hipertensión pulmonar leve a moderada suele acompañar estas manifestaciones.⁶⁷

Estas manifestaciones tienen una tasa de regresión con tratamiento inmunosupresor de hasta el 70%, sin embargo, las recaídas son frecuentes (20%) y la mortalidad sigue siendo elevada (25%).⁶³

El síndrome de Hughes-Stovin es un desorden infrecuente, hallándose poco más de 60 casos reportados en la literatura. Se caracteriza por la presencia de tromboflebitis y aneurismas de las arterias pulmonares o bronquiales. Algunos autores proponen a este síndrome como una “EB incompleta”, debido a que son las únicas dos vasculitis que pueden causar estas manifestaciones. Sin embargo, la falta de síntomas típicos de EB como las ulceraciones orales, genitales o el compromiso oftalmológico alejan la posibilidad de que se trate de la misma entidad.^{68,69}

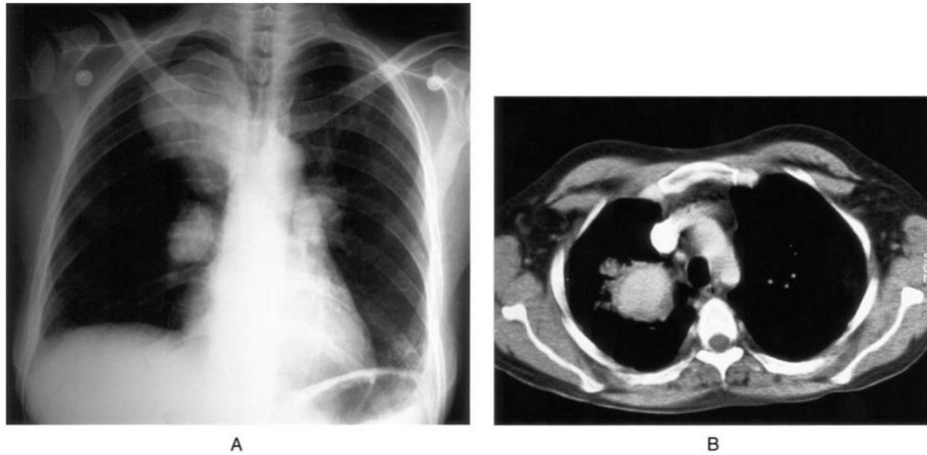


Figura 4: Radiografía anteroposterior de tórax (A). Tomografía con contraste endovenoso (B). Ambas muestran la presencia de aneurismas de las arterias pulmonares.

Fuente: Hamuryudan *et. al*⁶⁷

Compromiso cardíaco

Es muy infrecuente. Se puede manifestar como trombosis intracardiaca, pericarditis, miocarditis, endocarditis, fibrosis endomiocárdica, arteritis de las arterias coronarias o aneurismas de los senos de Valsalva. El compromiso coronario se asoció en un estudio al sexo masculino, patergia positivo y reactantes de fase aguda elevados.^{17,63}

- **Compromiso endomiocárdico:** se manifiesta como fibrosis endomiocárdica en el lado izquierdo o derecho del corazón, con tendencia al desarrollo de endocarditis bacteriana, vegetaciones asépticas y trombosis intraventricular. En el ecocardiograma se observa un adelgazamiento del endocardio, con masas que impresionan lesiones tumorales y regurgitación valvular.
- **Trombos intracardiacos:** es más común en pacientes donde la prevalencia es mayor, en adultos jóvenes. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Compromete a ambos ventrículos, aunque el derecho es el más

afectado. Las complicaciones posibles son el embolismo pulmonar o cerebrovascular.

- Compromiso del pericardio: puede presentarse como pericarditis aguda, taponamiento cardíaco hemorrágico, pericarditis constrictiva, pericarditis recurrente o como un derrame pericárdico pequeño y asintomático. Casi siempre se presentan en forma aislada, sin otra manifestación cardíaca.
- Trastornos en el sistema de conducción: bloqueo aurículo-ventricular persistente o temporario, bloqueo de rama derecha, latidos ventriculares prematuros, taquicardia ventricular.
- Compromiso coronario y cardiomiopatía: se puede presentar como isquemia silente, angina de pecho o infarto de miocardio. Las causas son varias, entre ellas, la inflamación de las arterias coronarias, trombosis, aneurismas del seno de Valsalva, vasoconstricción prolongada o una combinación de estos mecanismos.

La cardiomiopatía puede ser isquémica, no isquémica o inflamatoria. Se manifiesta como insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica o de forma subaguda.

- Aneurismas coronarios: pueden ser diagnosticados durante procedimientos angiográficos por otras causas. Casi siempre son asintomáticos, sin embargo tienen fuerte asociación con estenosis coronaria y trombosis mural.⁷⁰

Compromiso arterial periférico

Es una manifestación infrecuente y tardía, entre 5 y 10 años luego del inicio de la enfermedad. Es más frecuente la formación de aneurismas que de trombosis, con predilección de la aorta abdominal infrarrenal, arterias ilíaca, femoral, poplítea y carótidas. Los síntomas dependen del sitio afectado, aunque se puede hallar una tumoración pulsátil en cualquier arteria afectada.^{63,71}

COMPROMISO DE SISTEMA NERVIOSO: “NEUROBEHCET”

El compromiso neurológico en la EB es una de las causas más importantes de morbimortalidad a largo plazo. La frecuencia de esta manifestación es muy variable, entre 1-3% en algunas series, hasta valores tan altos como 59% en algunos reportes, con una frecuencia global estimada del 9,4%.⁷² Es más frecuente en hombres jóvenes, donde además es más agresivo y con peor pronóstico a pesar del tratamiento.⁷³ Las manifestaciones neurológicas usualmente preceden de 3 a 6 años al diagnóstico de EB o pueden presentarse de forma simultánea.⁷⁴

¿Cuándo considerar el diagnóstico de neuro-Behçet en un pacientes con síntomas neurológicos?

Es importante plantearlo ante un paciente con signosintomatología neurológica que además presenta úlceras orales o genitales recurrentes, uveítis u otra manifestación sistémica de EB.

A pesar de que no existen criterios validados, en el año 2014 se realizó un consenso internacional sobre recomendaciones para el diagnóstico de neuro-Behçet:⁷⁵

Neuro-Behçet definitivo reúne todos los criterios siguientes:

1. Cumple con los criterios ISG para EB
2. Síndrome neurológico compatible con EB, apoyado por alteraciones en alguno o ambos de los siguientes:
 - Neuroimágenes
 - Líquido cefalorraquídeo
3. No hay una explicación mejor para los síntomas neurológicos

Neuro-Behçet probable reúne uno de los dos criterios siguientes en la ausencia de una explicación mejor para los hallazgos neurológicos:

1. Síndrome neurológico con alteraciones sistémicas compatibles con EB pero que no cumplen los criterios ISG
2. Síndrome neurológico no característico de EB en contexto de un paciente con EB que cumple los criterios ISG.

Clasificación

El neuro-Behçet puede clasificarse según el sitio de afectación en:⁷³

- **Sistema nervioso central:**
 - Parenquimatoso: multifocal/difuso, tronco encefálico, médula espinal, cerebral, asintomático (silente)
 - No parenquimatoso: trombosis de senos venosos, hipertensión endocraneal, aneurismas intra o extracraneales

- **Sistema nervioso periférico:**
 - Neuropatía periférica y mononeuritis múltiple
 - Miopatía y miositis

- **Otros síndromes poco comunes:**
 - Síndrome meníngeo agudo
 - Forma pseudotumoral
 - Síntomas psiquiátricos
 - Neuritis óptica

Estudios complementarios

Laboratorio: aumento de la velocidad de eritrosedimentación en pacientes con enfermedad activa.⁷³

Estudio del líquido cefalorraquídeo: se encuentra alterado en el 70-80% de los pacientes que presentan complicaciones parenquimatosas. Los hallazgos más comunes son la hiperproteinorraquia mayor a 1g/dL, pleocitosis neutrofilica al inicio, que luego puede cambiar a predominio linfocítico, con un recuento celular menor a 200/mm³. Las bandas oligoclonales están ausentes. En casos de hipertensión endocraneana, la presión de apertura se encontrará elevada.⁷⁶

Resonancia magnética: las lesiones características en el compromiso parenquimatoso se encuentran en el tronco encefálico y se extienden al tálamo y los ganglios basales. Generalmente son unilaterales aunque pueden ser en pocos

casos en forma bilateral. Estas lesiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en T2- FLAIR, asociadas a edema perilesional y realce en anillo con el contraste endovenoso. Las lesiones cerebrales no tienen un patrón específico, sin embargo no se localizan a nivel periventricular. Típicamente disminuyen su tamaño o desaparecen tras el tratamiento inmunosupresor.^{73,74,77,78}

Los pacientes con meningoencefalitis exhiben lesiones hiperintensas en T2 en la sustancia blanca subcortical, a predominio temporal, frontal y en el hipotálamo.

En el caso de compromiso de médula espinal, generalmente se observa una lesión única, que puede asemejarse a un área de desmielinización, que ocasionalmente puede extenderse a dos o tres segmentos, con edema perilesional.^{73,79}

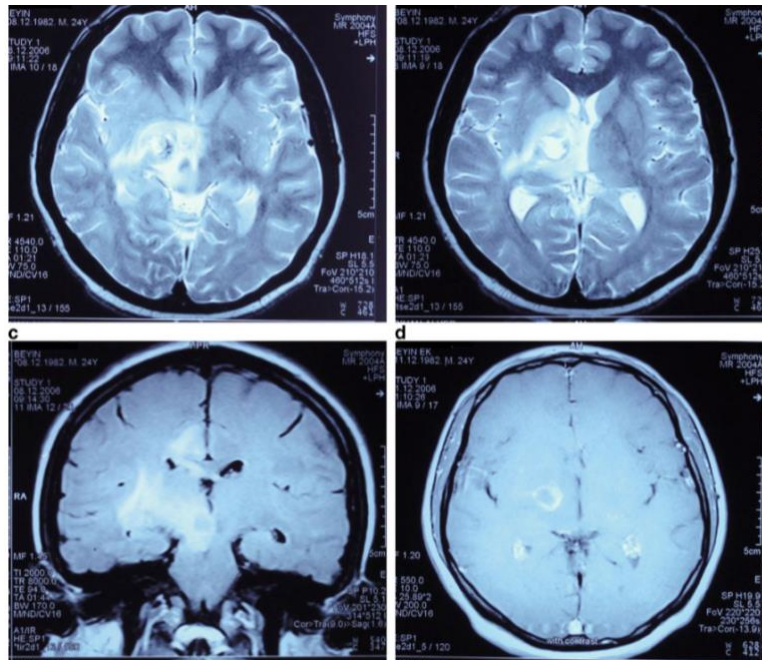


Figura 5: Neuro-Behçet con compromiso parenquimatoso. a y b: resonancia magnética de cráneo, corte axial T2. Las imágenes muestran una gran lesión edematosa que se extiende desde el cerebro medio hasta el área diencefálica y los ganglios basales. c: corte coronal en FLAIR. d: corte axial T1 con gadolínico, donde se observa el realce en anillo.

Fuente: Akman-Demir, G., Saip, S., & Siva, A.⁷⁸

Manifestaciones clínicas

Neuro-Behçet con compromiso parenquimatoso (el compromiso no parenquimatoso fue descrito en manifestaciones cardiovasculares)

1. Meningoencefalitis subaguda: 75% de los casos de neuro-Behçet. Comienzo solapado en contexto de otras manifestaciones de EB (fiebre, fatiga, úlceras orales y genitales, uveítis, lesiones cutáneas). El síntoma predominante es la cefalea, con una duración de una semana a meses. Puede acompañarse de convulsiones, de tipo parciales o generalizadas.^{73,77}
2. Síntomas y signos de compromiso de tronco encefálico: pueden ser uni o bilaterales. Las manifestaciones más representativas son la parálisis craneal y la ataxia. Si el compromiso es cerebral medio o pontino, se presenta con oftalmoplejía, pérdida auditiva y parálisis facial. El síndrome de Horner y las alteraciones vestibulares como vértigo, pueden ser un hallazgo.⁷⁶
3. Compromiso cerebral: encefalopatía, hemiparesia, pérdida hemisensorial, convulsiones, disfunción cognitiva, psicosis. Aunque infrecuente, pueden presentarse lesiones pseudotumorales inflamatorias a nivel de tronco encefálico, ganglios basales, lóbulo frontal y temporal. Suelen ser lesiones grandes que causan sintomatología de masa ocupante de espacio según su localización.^{74,80}
4. Compromiso de médula espinal: signos piramidales en los miembros, nivel sensitivo, disfunción esfinteriana y sexual. La mielitis transversa aislada es una presentación inusual, casi siempre ocurre en contexto de otras manifestaciones de neuro-Behçet.^{74,76}
5. Síndrome extrapiramidal: ante compromiso aislado de los ganglios basales. Puede manifestarse como distonías, parkinsonismo o corea.⁷³
6. Neuropatía óptica: rara (0,4% de los pacientes). Ocurre en contexto de actividad sistémica de la enfermedad. La severidad de la pérdida visual es variable, al igual que la tasa de recuperación.⁷³
7. Asintomático (silente): sin síntomas neurológicos pero con alteraciones al examen físico o en los estudios por imágenes.⁷³

Compromiso del sistema nervioso periférico

Es muy infrecuente. Puede manifestarse como síndrome de Guillain-Barré, neuropatía sensitivomotora, mononeuritis múltiple, neuropatía autonómica, anormalidades subclínicas de la conducción motora.

La miositis es extremadamente rara, aunque los mayores reportes fueron realizados en niños. Generalmente es leve y localizada, detectada por electromiografía.⁷⁶

Otras manifestaciones adicionales

1. Trastornos cognitivos y psiquiátricos: la ansiedad y depresión son los más frecuentes, generalmente asociados a la enfermedad sistémica de base, fatiga y deterioro del estado general. Algunos pacientes pueden tener un deterioro cognitivo con pérdida de la memoria, cambios de la personalidad y falta de motivación, con preservación de las funciones del lenguaje, visoespacial y habilidades aprendidas.⁷³
2. Cefalea: es el síntoma más común en neuro-Behçet, ocurre hasta en el 70% de los pacientes. Puede ser de tipo tensional o migrañosa y no se asocia siempre con actividad de la enfermedad, aunque puede existir un empeoramiento de la intensidad de la misma durante un brote.⁷³

Diagnóstico diferencial del neuro-Behçet

El diagnóstico diferencial principal debe realizarse con la esclerosis múltiple (EM). La edad de presentación es similar, entre la segunda y cuarta década de vida, la EM es más frecuente en mujeres, mientras que el neuro-Behçet lo es en hombres. Algunos síntomas se presentan en ambas enfermedades como la neuritis óptica, síntomas sensoriales y cerebelosos y otros, como el compromiso espinal, es más frecuente en la EM. Las lesiones de la EM en la resonancia magnética son típicamente periventriculares y en el cuerpo caloso, mientras que en neuro-Behçet se encuentran el tallo encefálico, ganglios basales y estructuras diencefálicas. Las lesiones de médula espinal en la EM no suelen ser extensas, mientras que en el neuro-Behçet pueden comprometer más de un segmento medular. Las alteraciones

visuales son una presentación común en ambas enfermedades por lo que el diagnóstico diferencial debe realizarse con los hallazgos imagenológicos.^{77,81}

El segundo diagnóstico diferencial de relevancia son las infecciones del sistema nervioso central, como las encefalitis y meningitis virales, meningitis bacteriana y por micobacterias.^{76,77}

Otras patologías como neurosarcoïdosis, vasculitis primaria de sistema nervioso central, neuro-Sweet, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.⁷⁷

COMPROMISO GASTROINTESTINAL

La frecuencia del compromiso gastrointestinal en EB muestra una gran variación geográfica, siendo más común en el Lejano Oriente que en el Medio Oriente o Europa.²⁸ Esta manifestación es más común en el Reino Unido (38-53%), Japón (50-60%) y Taiwán (32%), pero es rara en Turquía (3%) y Arabia Saudita (4%).⁸² Hay que tener cautela a la hora de interpretar estas variaciones en la frecuencia, debido a las siguientes causas:²⁸

- Modo de diagnóstico, basado en síntomas compatibles o en hallazgos endoscópicos, en países donde otras patologías como la enfermedad de Crohn o la tuberculosis no son prevalentes.
- Uso de métodos complementarios con alta sensibilidad, como la enterocápsula, no disponible en todos los centros.
- Uso de diferentes criterios diagnósticos. Los criterios japoneses del 2004 incluyen a los síntomas gastrointestinales como uno de los criterios.
- Olvidar otras patologías más comunes, como las úlceras asociadas a antiinflamatorios no esteroideos, infecciones, etc.
- En países con baja prevalencia, es probable que las manifestaciones clínicas gastrointestinales sean atribuidas a otras causas.

Las manifestaciones clínicas son variables, desde síntomas leves hasta complicaciones potencialmente mortales, como la perforación, infarto mesentérico y hemorragia digestiva masiva, como resultado de vasculitis o trombosis.⁸³ Los signos y síntomas más comunes son dolor abdominal, diarrea, náuseas, anorexia y distensión abdominal.^{84,85} Estas manifestaciones suelen ocurrir de 4 a 6 años luego de la aparición de las úlceras orales.⁸⁶

El sitio anatómico más afectado es la región ileocolónica, aunque todo el tracto gastrointestinal puede comprometerse. Además de la afectación intestinal, la trombosis venosa puede afectar las venas hepáticas, causando el síndrome de Budd-Chiari, como se discutió previamente.²⁸

Lesiones esofágicas

Es extremadamente raro, generalmente se asocian a otras manifestaciones gastrointestinales. Casi siempre se afecta el esófago medio o inferior, lo que causa dolor retroesternal, disfagia y ocasionalmente hematemesis. Excepcionalmente puede complicarse con perforación, disección, formación de fístulas o estenosis. Debido a la rareza de esta manifestación, la videoendoscopia alta está indicada sólo ante la presencia de estos síntomas, para descartar otros diagnósticos diferenciales. Los hallazgos histológicos se caracterizan por un infiltrado inflamatorio linfocítico o neutrofílico, en lugar de vasculitis. Los síntomas suelen ser refractarios al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, con resultados variables con corticosteroides.^{83,86}

Estómago y duodeno

El estómago es el último órgano del aparato digestivo en involucrarse en la EB,⁸⁶ aunque el compromiso gastroduodenal es frecuente en China y Taiwán.⁸⁵ Los síntomas comunes son dispepsia y dolor abdominal epigástrico y rara vez puede complicarse con sangrado, estenosis pilórica, lesión de Dieulafoy y linfoma no Hodgkin.⁸⁶ Aunque la prevalencia de *Helicobacter pylori* es la misma, se ha demostrado que la erradicación de este germen podría disminuir la frecuencia de ulceraciones orales o genitales en pacientes con EB.⁸⁷

Yeyuno, íleon y colon

Existen dos formas de compromiso intestinal: enfermedad de vasos pequeños con inflamación de la mucosa, lo que lleva a la formación de úlceras, y enfermedad de grandes vasos, causando isquemia e infarto intestinal.⁸⁴

El sitio más comúnmente afectado es la región ileocecal, usualmente en el sitio antimesentérico, seguido por el colon y rara vez se afecta el recto o el ano. Las úlceras son aftosas o profundas, redondeadas y no longitudinales. Pueden penetrar la mucosa intestinal, resultando en perforación, fístula o sangrado. Tiene gran

tendencia a la recidiva (29%), incluso en aquellos pacientes que han requerido cirugía, donde las úlceras reaparecen en el sitio de anastomosis.^{83,28}

Páncreas

Muy poco frecuente, se han reportado casos de pancreatitis aguda. Se presume que su fisiopatología se debe a vasculitis, como es en el caso de la granulomatosis con poliangeítis, aunque es una hipótesis.^{85,86}

Compromiso visceral arterial

Es infrecuente. Los pacientes pueden presentar fiebre, dolor abdominal o masa palpable pulsátil. Puede complicarse con infarto intestinal o hemorragia digestiva.⁸⁶

Hallazgos endoscópicos

La lesión típica del compromiso gastrointestinal en EB es una úlcera de forma ovalada, usualmente localizada en la región ileocecal.⁸⁸ Son irregulares, perforativas, grandes (>1cm), únicas o escasas, profundas y con márgenes discretos, con distribución focal.⁸⁹ Rara vez son de tipo longitudinales. La presencia de menos de 6 úlceras redondeadas focales es altamente indicativo de EB.⁸⁴

Los hallazgos macroscópicos por endoscopia puede ser clasificados en:⁹⁰

- Úlceras tipo “volcán”: bien demarcadas, profundas, con márgenes nodulares, pliegues convergentes o pseudopólipos
- Úlceras geográficas: poco profundas, de diferentes formas con bordes distintos.
- Úlceras aftosas: pequeñas, redondeadas u ovoides, poco profundas.

Las úlceras tipo volcán están asociadas a peor pronóstico debido a que son más resistentes al tratamiento.⁹¹

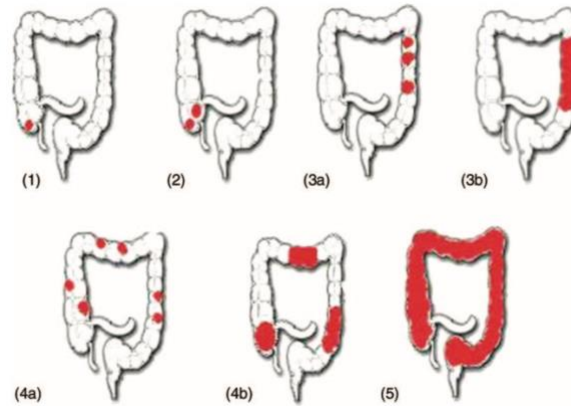


Figura 6: Tipos y localización de úlceras por endoscopia. 1) Focal única; 2) Focal múltiple; 3) Segmental, a) múltiple, b) difusa; 4) Multisegmental, a) múltiple, b) difusa; 5) Pancolitis.

Fuente: Hatemi *et. al*⁹²

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial debe realizarse con la enfermedad de Crohn. Ambos presentan síntomas similares como diarrea, dolor abdominal y sangrado gastrointestinal. Sin embargo, los hallazgos endoscópicos en la enfermedad de Crohn son característicos, con úlceras longitudinales, difusas, segmentales y de apariencia en empedrado. La formación de fistulas, perforación y sangrado puede ocurrir en ambas entidades.⁸⁴

Otra patología que debe plantear en diagnóstico diferencial es la tuberculosis intestinal. Debe sospecharse en área endémica, en especial si se acompaña de sintomatología respiratoria crónica y alteraciones en la radiografía de tórax. La histología mostrará la presencia de necrosis caseiforme con bacilos ácido-alcohol resistentes.⁸⁹

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la EB es fundamentalmente clínico, debido a que no existen test de laboratorios patognomónicos de esta enfermedad. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva se encuentran elevadas en la enfermedad activa, aunque estas determinaciones pueden aumentar también durante un proceso infeccioso o neoplásico, los cuales constituyen un diagnóstico diferencial. En caso de reactantes de fase aguda elevados sin manifestaciones clínicas aparentes, se recomienda el screening de compromiso vascular.⁹³

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y pueden comprometer virtualmente a todos los órganos y sistemas.⁹⁴

Se han desarrollado criterios diagnósticos, los primeros y más utilizados con los ISG para la Enfermedad de Behçet. Según estos criterios, el paciente debe presentar úlceras orales, asociado a dos o más de los otros hallazgos.⁹⁵ Tienen una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de EB. (Tabla 6)

Estos criterios excluyen manifestaciones serias de EB, como aneurismas pulmonares, neuro-Behçet o alteraciones oculares que cumplan estrictamente las definiciones propuestas, es por ello que se han intentado formular nuevos criterios.⁹⁶

<i>Úlceras orales recurrentes</i>	Lesiones menores, mayores o herpetiformes, observadas por el médico o el pacientes, que recurren al menos 3 veces en un período de 12 meses.
-----------------------------------	--

Más 2 de los siguientes

<i>Úlceras genitales recurrentes</i>	Lesiones aftosas o cicatrizales, observadas por el médico o el paciente.
--------------------------------------	--

<i>Lesiones oculares</i>	Uveítis anterior, uveítis posterior, o células en el vítreo en el examen con lámpara de hendidura o vasculitis retinal observada por un oftalmólogo.
<i>Lesiones cutáneas</i>	Eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis o lesiones pápulo-pustulares, o nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes luego de la adolescencia, que no se encuentren en tratamiento con glucocorticoides.
<i>Prueba de patergia positiva</i>	Leída por un médico a las 24-48hs.

Tabla 6: Criterios ISG para la Enfermedad de Behçet

Fuente: International Study Group for Behçet's Disease⁹⁵

El Comité de Investigación para la Enfermedad de Behçet en Japón formuló en 2003 criterios diagnósticos, de actividad y de severidad. Tienen una sensibilidad y especificidad similar a los criterios ISG. Éstos incluyen manifestaciones como artritis, epididimitis, lesiones gastrointestinales, lesiones vasculares y úlceras genitales, además de las aftas orales. (Tabla 7)⁹⁷

Puntos principales

- Síntomas principales
 1. Úlceras aftosas recurrentes en mucosa oral
 2. Lesiones cutáneas
 - a. Lesiones cutáneas con eritema nodoso
 - b. Tromboflebitis subcutánea
 - c. Foliculitis, pápulas acneiformes
 3. Lesiones oculares
 - a. Iridociclitis
 - b. Uveítis posterior (retinocoroiditis)
 - c. Si el paciente tiene los siguientes síntomas oculares luego de (a) y (b): adhesión posterior del iris, pigmentación del lente, atrofia de la retina y coroides, atrofia del nervio óptico, catarata complicada, glaucoma complicado
 4. Úlceras genitales

-
- Síntomas adicionales
 1. Artritis sin deformidad ni esclerosis
 2. Epididimitis
 3. Lesiones gastrointestinales representadas por ulceración ileocecal.
 4. Lesiones vasculares
 5. Lesiones de sistema nervioso central moderadas o severas
-

Criterios diagnósticos para los diferentes tipos

- Completo: los cuatro síntomas principales aparecen en el curso de la enfermedad.
 - Incompleto:
 - 3 de los 4 síntomas principales, o 2 síntomas principales y 2 adicionales
 - Lesiones oculares típicas y otro síntoma principal, o 2 síntomas adicionales
 - Sospecha de EB
 - Aunque alguno de los síntomas principales aparecen, no cumple criterio de EB incompleto
 - Recurrencia de síntomas adicionales o empeoramiento de los mismos.
 - Lesiones especiales:
 - Lesiones gastrointestinales: dolor abdominal, sangre oculta en materia fecal
 - Lesiones vasculares: vasculitis de la aorta, arterias, grandes venas o venas pequeñas
 - Lesiones neuronales: cefalea, paresia, lesiones en cerebro o médula espinal, síntomas mentales
-

Hallazgos de laboratorio

- Laboratorio que contribuye al diagnóstico (no es esencial)
 - Prueba de patergia positiva o negativa
 - Prueba de hipersensibilidad cutánea a Streptococcus negativa o positiva
 - Respuesta inflamatoria: aumento de eritrosedimentación, proteína C reactiva, neutrofilia, aumento de la actividad del complemento
 - HLA-B51 positivo
 - Hallazgos histológicos: lesiones de piel similar a eritema nodoso (inflamación adiposa septal con infiltración neutrofílica y mononuclear), vasculitis linfocítica, ausencia de vasculitis necrotizante.
-

Tabla 7: Criterios diagnósticos del Comité Japonés de Investigación de EB

Fuente: Suzuki Hurokawa & Suzuki⁹⁷

Por último, en el año 2013 se creó un grupo colaborativo entre 27 países, con el fin de formular nuevos criterios de clasificación. (Tabla 8). Estos criterios tiene una sensibilidad del 94,8% y especificidad del 90,5%.⁹⁸

Signos/Síntomas	Puntos
Lesiones oculares	2
Aftosis genital	2
Aftosis oral	2
Lesiones cutáneas	1
Manifestaciones neurológicas	1
Manifestaciones vasculares	1
Prueba de patergia positiva**	1
**La prueba de patergia es opcional	
Un puntaje ≥ 4 indica el diagnóstico de EB	

Tabla 8: Criterios ICBD.

Fuente: Davatchi F. *et. al*⁹⁸

PRONOSTICO

La EB se caracteriza por exacerbaciones y remisión espontánea. El pronóstico es peor en hombres jóvenes, especialmente si hay compromiso vascular. El curso es más severo en los primeros 5 años del diagnóstico y tiene a disminuir su actividad hasta la remisión con el paso del tiempo.⁹⁹

En un estudio francés, la mayores causas de mortalidad fueron el compromiso arterial (aneurismas pulmonares, aneurismas de aorta torácica, de aorta abdominal y cerebrales), compromiso de grandes venas, cáncer (pulmón, lengua, renal), neoplasias hematológicas y en pocos casos causas infecciosas (sepsis, tuberculosis, endocarditis). No se encontró asociación entre la mortalidad y la presencia de HLA-B51, etnia, edad, compromiso cutáneo, de sistema nervioso u ocular. Los pacientes que fallecieron eran predominantemente hombres, con mayores recurrencias y mayor uso de corticosteroides e inmunosupresores.¹⁰⁰

Un estudio más reciente encontró que en los pacientes menores de 45 años la causa de muerte más común fue secundaria a compromiso cardiovascular, mientras que en los mayores de 45 años fue por infecciones.¹⁰¹

TRATAMIENTO

La evidencia sobre el tratamiento de la EB proviene mayormente de estudios controlados randomizados para las manifestaciones mucocutáneas, artritis y uveítis, mientras que para el compromiso vascular, de sistema nervioso y gastrointestinal se basan fundamentalmente en estudios no controlados, series o reportes de casos.¹⁰² Las recomendaciones de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) sobre el manejo de EB fueron formuladas en 2008¹⁰³ y revisadas en 2018; en esta última publicación, 5 de las 9 recomendaciones se basan en opinión de expertos.¹⁰⁴

Las consideraciones y principios generales establecidos en esta guía fueron:

1. La EB es una condición que típicamente tiene un curso de remisiones y recaídas, y el objetivo del tratamiento es suprimir rápidamente la inflamación durante las exacerbaciones y recurrentes, para prevenir el daño orgánico irreversible.
2. Se necesita un equipo multidisciplinario para el manejo óptimo.
3. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo a la edad, sexo, tipo y severidad del órgano afectado y las preferencias del paciente.
4. El compromiso vascular, ocular, neurológico y gastrointestinal están asociados a peor pronóstico.
5. Las manifestaciones clínicas tienden a aminorar con el tiempo en muchos pacientes.

Algunos autores recomiendan dirigir el tratamiento según 'fenotipos' de la enfermedad. Estos se dividen según clusters, por severidad y fisiopatología en:¹⁰⁵

- Fenotipo mucocutáneo y articular
- Fenotipo neurológico extra-parenquimatoso y vascular periférico
- Fenotipo ocular y neurológico parenquimatoso.

Manifestaciones mucocutáneas

Aftas orales y úlceras genitales: se recomienda a todos los pacientes mantener una buena higiene bucal, evitar alimentos irritantes y control odontológico periódico.¹⁰²

El uso de corticoides tópicos (triamcinolona) 4 veces al día hasta el cese del dolor es la primera línea de tratamiento para las úlceras orales y genitales.¹⁰⁶ Los protectores de mucosa gástrica, como rebamipide y sucralfato mostraron en un estudio randomizado, disminuir el tiempo de curación de la úlcera y el dolor.¹⁰⁷

Para prevención de la recurrencia, se prefiere el uso de colchicina 1-2mg/día por sobre el uso de corticosteroides sistémicos.¹⁰⁸

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que mostró eficacia para la prevención de úlceras orales recurrentes comparado con placebo, con efectos adversos frecuentes, como diarrea, náuseas y cefalea. La respuesta completa se logra aproximadamente a la semana 12.¹⁰⁹ No existen estudios que comparen cabeza a cabeza con colchicina, es por esto que teniendo en cuenta eventos adversos, costos y tiempo de acción, se prefiere el uso de colchicina, dejando al apremilast para casos refractarios o contraindicación para la misma.¹⁰⁴

Para el tratamiento de las úlceras orales y genitales que no responden al tratamiento tópico, se sugiere el uso de colchicina, la cual tiene mejor respuesta en lesiones genitales, pacientes mujeres, y eritema nodoso, probablemente porque en este subgrupo la EB tiende a ser de curso más benigno.¹¹⁰ La colchicina debe ser usada siempre que no existan manifestaciones severas concomitantes.¹⁰⁸ Apremilast está aprobado en algunos países para el tratamiento de úlceras orales en EB, basado en dos estudios randomizados.^{109,111}

La efectividad de los antimicrobianos en las úlceras orales ha sido estudiada en diferentes trabajos, debido al rol patogénico comprobado que tienen las bacterias en la formación de las aftas orales. El uso de penicilina benzatínica asociado a colchicina demostró disminuir la frecuencia, número, duración y severidad de las úlceras orales, por lo que podría ser una opción de tratamiento ante esta única manifestación, sin compromiso de órgano mayor.¹¹²

Cuando las lesiones son refractarias al tratamiento con colchicina o apremilast, se debería comenzar prednisona a dosis intermedias (15mg/día), con tapering cada 2 a 3 semanas. En aquellos pacientes donde la combinación triple falla o recurren las lesiones tras el descenso de prednisona, se debe escalar el tratamiento a azatioprina. La dosis de inicio es de 50mg/día, con un ascenso progresivo hasta llegar a 2,5mg/kg/día.¹⁰²

El uso de fármacos inhibidores del TNF α (anti-TNF α) se reserva para casos donde las otras terapias no han podido mejorar los síntomas. Deben siempre combinarse con DMAR convencionales, como azatioprina, para disminuir el potencial desarrollo de anticuerpos neutralizantes.¹¹³

Lesiones cutáneas: las manifestaciones cutáneas en la EB responden de forma adecuada al tratamiento con colchicina o esteroides tópicos. La excepción es el eritema nodoso, el cual puede asociarse a vasculitis en la dermis, por lo que en casos refractarios a colchicina se debe iniciar glucocorticoides sistémicos asociados con azatioprina.¹⁰⁶

Compromiso articular

Para pacientes sin manifestaciones severas, se recomienda el uso de colchicina a 1-2mg/día, asociado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) según necesidad. En pacientes no respondedores, se adiciona prednisona 10mg/día y tapering a 5mg/día o menos. En caso de monoartritis, la administración de glucocorticoides de forma intraarticular puede ser beneficiosa.¹⁰⁴

Si esto no fuera suficiente, el uso de azatioprina está justificado, a igual pauta que para las manifestaciones mucocutáneas. Se reserva el uso de anti-TNF α y metotrexato para casos refractarios.¹¹⁴

Enfermedad ocular

Debido a que es una manifestación frecuente y con potencial ceguera, se recomienda el screening de compromiso ocular en pacientes con diagnóstico de EB

sin signos o síntomas oculares. El manejo de la uveítis en EB debe realizarse en forma conjunta con un oftalmólogo y en centros especializados.¹⁰⁴ (Figura 7)

Uveítis anterior: responde al tratamiento con corticoides tópicos y dilatadores de pupila para evitar las sinequias posteriores. En pacientes no respondedores, se puede indicar ciclos cortos de glucocorticoides sistémicos.¹¹⁵

Uveítis posterior: es una manifestación severa de la enfermedad, ya que puede comprometer de forma transitoria o permanente la visión, por lo que requiere inmunosupresión de forma agresiva y temprana. Se inicia con corticoides en dosis altas (prednisona 1mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona), asociado con azatioprina. No debe utilizarse corticoides en monoterapia debido a alto riesgo de recurrencia o progresión.¹¹⁵

En casos refractarios o enfermedad severa (definida como disminución de 2 dioptrías en una escala 10/10 o vasculitis retiniana), se aconseja el uso de anti-TNF α . La eficacia entre infliximab y adalimumab es similar y existe poca evidencia con golimumab o certolizumab.¹¹⁶

Ante el fracaso de estas terapias, el tratamiento con interferón α 2a mostró tasas de remisión similares a infliximab, aunque con un tiempo de acción más prolongado.^{117,118} Se han obtenido resultados promisorios con tocilizumab en EB severa con compromiso de órgano mayor, incluyendo uveítis.¹¹⁹

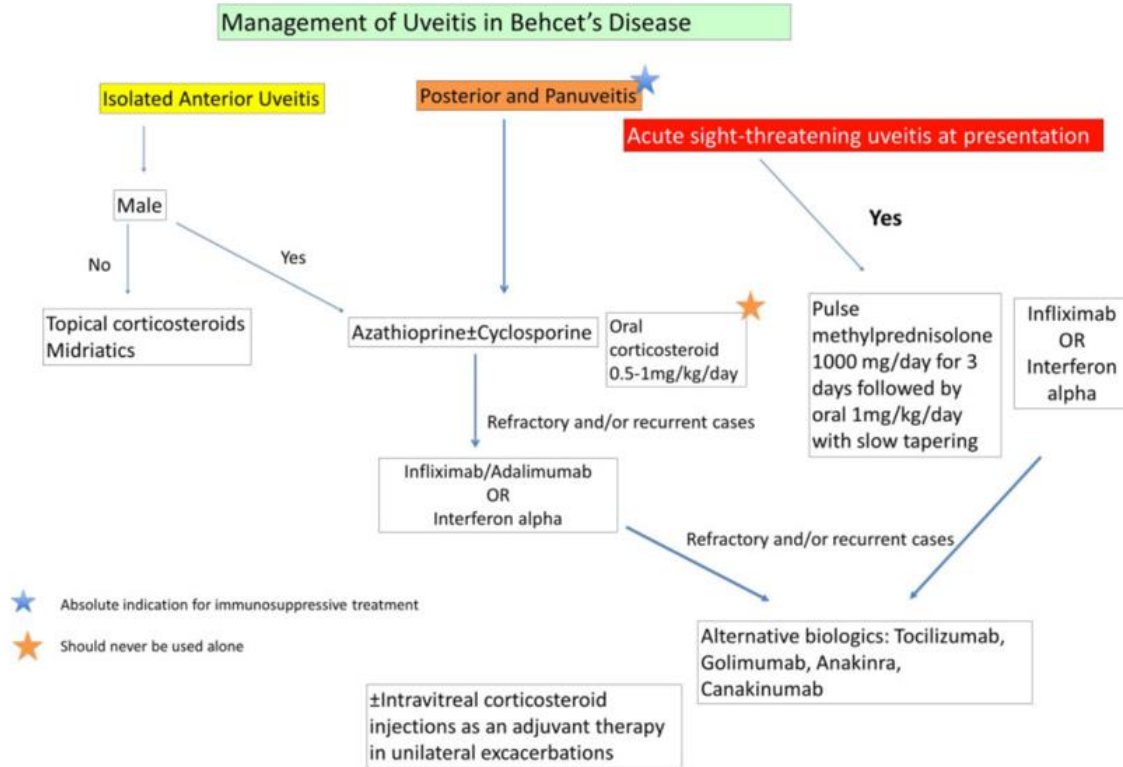


Figura 7: Algoritmo de tratamiento de la uveítis en EB.

Fuente: Karadag & Bolek¹⁰²

Compromiso cardiovascular

Venoso: es importante recordar que la trombosis venosa es de origen inflamatorio y no por formación de trombos de fibrina, es por ello que está indicado el tratamiento con glucocorticoides asociados con azatioprina o ciclosporina A. En casos refractarios, podría utilizarse ciclofosfamida o anti-TNF α .¹²⁰

El uso de anticoagulación es un tema de debate continuo y su indicación debe individualizarse. Expertos recomiendan su uso en casos refractarios, trombosis extensa o de vaso mayor (vena cava o Budd-Chiari). Siempre debe descartarse la presencia de aneurismas pulmonares previo al inicio de la terapia anticoagulante, debido a su alto riesgo de sangrado.¹²⁰ La guía francesa de recomendaciones para el tratamiento de la EB indica la utilización de anticoagulación siempre acompañado de inmunosupresión, durante 3 a 6 meses.¹²¹

Arterial:

- *Aneurismas pulmonares*: se recomienda el uso de dosis elevadas de glucocorticoides, asociado a ciclofosfamida. Si se alcanza la remisión, se puede rotar el tratamiento a azatioprina como terapia de mantenimiento. En casos refractarios se debe considerar la terapia endovascular (embolización) o quirúrgica, como lobectomía o decorticación.¹²²
- *Aneurismas periféricos y/o aórticos*: el tratamiento es igual a los aneurismas pulmonares, sin embargo se indica el procedimiento quirúrgico en casos donde sean de gran tamaño o sintomáticos. En estos casos, se inicia la inmunosupresión agresiva previo a la cirugía siempre y cuando no se trate de una emergencia, debido al riesgo elevado de recidiva en el sitio de anastomosis.^{2,123}
- *Trombosis intracardiaca*: complicación rara, se indica tratamiento con inmunosupresión y anticoagulación.¹⁰²

Neuro-Behçet

Compromiso parenquimatoso: pulsos de metilprednisolona asociado a inmunosupresores. Debe evitarse el uso de ciclosporina A debido a que se asocia a *flares* neurológicos en pacientes con EB.

La azatioprina es la droga de elección, sin embargo en manifestaciones severas como lesiones focales parenquimatosas, encefalitis o vasculitis de vaso mediano es necesario el uso de ciclofosfamida o anti-TNF α .^{104,121}

Trombosis venosa intracerebral: el primer episodio debe ser tratado con corticoides a altas dosis, no existe evidencia para recomendar el agregado de inmunosupresores. En caso de recaída o refractariedad, se indica azatioprina asociado a anticoagulación.¹⁰²

Compromiso gastrointestinal

Las recomendaciones se extrapolan, en su mayoría, de la enfermedad inflamatoria intestinal. En casos leves o moderados está indicado el tratamiento con ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) o sulfazalacina.

En manifestaciones severas se debe iniciar además glucocorticoides sistémicos a dosis elevadas, asociado o no con azatioprina, con una tasa de respuesta inicial del 40% aproximadamente. El tratamiento con anti-TNF α se reserva para pacientes corticoides-dependientes.^{85,124}

Otras recomendaciones generales¹²¹

- Realizar densitometría mineral ósea en pacientes que han recibido corticoides con una dosis de prednisona $\geq 7,5$ mg/día o equivalente por más de 3 meses.
- Screening para fractura vertebral osteoporótica
- El uso de FRAX® no está recomendado en pacientes menores de 50 años ni en sexo masculino
- Suplementación con calcio y vitamina D según valores séricos, para mantener un valor por encima de 30ng/ml.
- Cese del tabaquismo
- Realización de actividad física
- Limitar el consumo de alcohol.

Duración del tratamiento

No está estandarizada la duración del tratamiento, debe ser individualizado según edad, sexo, comorbilidades y severidad del órgano afectado.

En pacientes con manifestaciones severas, se recomienda mantener la terapia por al menos 18-24 meses, cambiando a drogas con menor toxicidad y mejor tolerabilidad como azatioprina.¹⁰²

CONCLUSIONES

La EB es un desorden autoinflamatorio-autoinmune, de origen multifactorial, con gran participación genética y ambiental. Su origen en la Antigua Ruta de la Seda se encuentra ligado al HLA-B51, aunque debido a los movimientos migratorios es una enfermedad de distribución global.

La variabilidad de síntomas y la baja sospecha clínica en áreas de baja endemicidad hacen de esta enfermedad un reto diagnóstico y terapéutico.

Se presenta de forma más agresiva en hombres jóvenes, donde es indispensable la pesquisa del compromiso ocular debido al pronóstico visual adverso en este grupo. Las manifestaciones mucocutáneas son las más frecuentes y leves, sin embargo en un porcentaje no despreciable puede presentarse compromiso de órgano mayor, con gran morbimortalidad.

Si bien existen desde 1990 criterios diagnósticos definidos, el diagnóstico de EB sigue siendo de exclusión de otras patologías, principalmente autoinmunes e infecciosas.

Muchas de las recomendaciones de tratamiento de las manifestaciones severas están hechas en base a opiniones de expertos y reporte de casos, siendo necesarios estudios controlados para poder optimizar el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Davatchi, F. (2018). Behçet's disease. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 1-2.
2. Hatemi, G., Seyahi, E., Fresko, I., Talarico, R., Uçar, D., & Hamuryudan, V. (2021). One year in review 2021: Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 3-13.
3. Chen, J., & Yao, X. (2021). A Contemporary Review of Behçet's Syndrome. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.
4. Maldini, C., LaValley, M., Cheminant, M., de Menthon, M., & Mahr, A. (2012). Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behçet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology*, 887-900.
5. Alpsoy, E. (2016). Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *Journal of Dermatology*, 620-632.
6. Listado de enfermedades poco frecuentes en Argentina. (n.d.). Retrieved from <https://www.argentina.gob.ar/salud/pocofrecuentes/listado>.
7. Bettioli, A., Prisco, D., & Emmi, G. (2020). Behçet: the syndrome. *Rheumatology*, 101-107.
8. Davatchi, F., Chams-Davatchi, C., Shams, H., Shahram, F., Nadji, A., Akhlagi, M., . . . Masoumi, M. (2016). Behçet's Disease: Epidemiology, Clinical Manifestations, and Diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 22:58.
9. Toro Giraldo, A., Pinto Peñaranda, L., Velásquez Franco, C., & Márquez Hernández, J. (2009). Enfermedad de Behçet. *Revista Colombiana de Reumatología*, 97-111.
10. Saadoun, D. (n.d.). Behçet's disease, relapsing polychondritis and eye symptoms in Rheumatic Diseases. *Eular Course*.
11. Verity, D., Marr, J., Ohno, S., Wallace, G., & Stanford, M. (1999). Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*, 213-220.

12. Cheng, T. (2002). Behçet Disease, Adamantiades- Behçet Disease, or Hippocrates- Adamantiades-Behçet Disease? *Chest*, 1-2.
13. Cheng, T. (2001). Some Historical Notes on Behçet's Disease. *Chest*, 1-2.
14. Keino, H., & Okada, A. (2007). Behçet's disease: global epidemiology of an Old Silk Road disease. *British Journal of Ophthalmology*, 1573-1574.
15. Palomo-Garrido, A. El origen de la ruta de la seda: el encuentro entre China y Grecia. Retrieved from Geografía Infinita: <https://www.geografiainfinita.com/2020/03/el-origen-de-la-ruta-de-la-seda-el-encuentro-entre-china-y-grecia/>
16. Yazici, H., Seyahi, E., Hatemi, G., & Yazici, Y. (2018). Behçet syndrome: a contemporary view. *Nature Reviews*.
17. Hatemi, G., Seyahi, E., Fresko, I., Talarico, R., & Hamuryudan, V. (2020). One year in review 2020: Behçet's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 3-10.
18. Akkoç, N. (2018). Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 1-10.
19. Leonardo, N., & McNeil, J. (2015). Behçet's disease: Is there geographical variation? A review far from the Silk Road. *International Journal of Rheumatology*, 1-7.
20. Leccese, P., & Alpsoy, E. (2019). Behçet's disease: an overview of etiopathogenesis. *Frontiers in Immunology*, 1-5.
21. Giza, M., Koftori, D., Chen, L., & Bowness, P. (2017). Is Behçet's disease a 'class 1-ophty'? The role of HLA-B51 in the pathogenesis of Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 11-18.
22. Muñoz, S., Orden, A., Kostianovsky, A., Pisoni, C., Scolnik, M., Luissi, A., . . . Trunzo, A. (2017). The HLA-B*51 Allele Is Strongly Associated With Behçet Disease in an Argentinean Population. *Reumatología Clínica*, 1-4.
23. Tong, B., Liu, X., Xiao, J., & Su, G. (2019). Immunopathogenesis of Behçet's Disease. *Frontiers in Immunology*, 1-12.

24. van der Houwen, T., van Hagen, P., & van Laar, J. (2022). Immunopathogenesis of Behçet's disease and treatment modalities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1-11.
25. Yasar Bilge, N., Perez-Brocal, V., Kasifoglu, T., Bilge, U., Kasifoglu, N., Moya, A., & Dinleyici, E. (2020). Intestinal microbiota composition of patients with Behçet's disease: differences between eye, mucocutaneous and vascular involvement. The Rheuma-BIOTA study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 60-68.
26. Mehmood, N., Low, L., & Wallace, G. (2021). Behçet's disease- Do microbiomes and genetics collaborate in pathogenesis? *Frontiers in Immunology*, 1- 9.
27. Ma, X., Wang, X., Zheng, G., Tan, G., Zhou, F., Wei, W., . . . Yu, H. (2021). Critical role of gut microbiota and epigenetic factors in the pathogenesis of Behçet's disease. *Frontiers in Cells and Developmental Biology*, 1- 5.
28. Hatemi, I., Hatemi, G., & Çelik, A. (2018). Gastrointestinal involvement in Behçet disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 45-64.
29. Hatemi, G., & Yazici, H. (2011). Behçet's syndrome and micro-organisms. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 389-406.
30. Kerkeni, N., Zaraa, I., Ayachi, D., El Euch, D., Mokni, M., & Ben Osman, A. (2010). Behçet's disease: A profile of mucocutaneous features. *Acta Dermatoven APA*, 11-15.
31. Lee, E.-S., Bang, D., & Lee, S. (1997). Dermatologic Manifestation of Behçet's Disease. *Yonsei Medical Journal*, 380-389.
32. Kumar, R., Jha, S., Jain, S., & Sharma, A. (2019). Classical mucocutaneous involvement in Behçet's disease. *Journal of Clinical Rheumatology*, 1-2.
33. Nakamura, K., Tsunemi, Y., & Alpsoy, E. (2021). Mucocutaneous Manifestations of Behçet's Disease. *Frontiers in Medicine*, 1-6.
34. Uva, L., Miguel, D., Pinheiro, C., Filipe, P., & Freitas, J. (2013). Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Acta Reumatologica Portuguesa*, 77-90.
35. Isil, B. (2017). Behçet's Disease. *Clinics in Dermatology*.

36. Faezi, S., Chams-Davatchi, C., Ghodsi, S., Shahram, F., Nadji, A., Akhlaghi, M., . . . Davatchi, F. (2014). Genital aphtosis in Behçet's disease: Is it associated with less eye involvement? *Rheumatology International*, 1-7.
37. Misago, N., Tada, Y., Koarada, S., & Narisawa, Y. (2012). Erythema nodosum-like lesions in Behçet's disease: A clinicopathological study of 26 cases. *Acta Dermato-Venereologica*, 681-868.
38. Kalkan, G., Karadag, A., Astarci, H., Ustun, H., & Eksioglu, M. (2009). A histopathological approach: when papulopustular lesions should be in the diagnostic criteria of Behçet's disease? *Journal compilation of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1056-1060.
39. Ergun, T. (2021). Pathergy Phenomenon. *Frontiers in Medicine*, 1-6.
40. Shenavandeh, S., Kazem, S., & Aflaki, E. (2021). Pathergy test with a 23G needle with and without self-saliva in patients with Behçet's disease, recurrent aphthous stomatitis and control group compared to the 20G test. *Reumatologia*, 302-308.
41. Kalay Yildizhan, I., & Boyvat, A. (2020). Diagnostic sensitivity of different applications of pathergy test for Behçet's disease. *Archives of Rheumatology*, 29-34.
42. Assar, S., Sadeghi, B., Davatchi, F., Ghodsi, S., Nadji, A., Shahram, F., . . . Sadeghi, M. (2017). The association of pathergy reaction and active clinical presentations of Behçet's disease. *Reumatologia*, 79-83.
43. Rahman, S., & Daveluy, S. (2022). Pathergy test. In NCBI, NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health (pp. 1-5).
44. Paovic, J., Paovic, P., & Sredovid, V. (2013). Behçet's disease: Systematic and ocular manifestations. *BioMed Research International*, 1-7.
45. Kitaichi, N., Miyazaki, A., Stanfor, M., Chams, H., Iwata, D., & Ohno, S. (2007). Ocular features of Behçet's disease: An international collaborative study. *British Journal of Ophthalmology*, 1579-1582.

46. Zajaç, H., & Turno-Krecicka, A. (2021). Ocular manifestations of Behçet's disease: An update on diagnostic challenge and disease management. *Journal of Clinical Medicine*, 1-17.
47. Ucar-Comlekoglu, D., Fox, A., & Sen, N. (2014). Gender differences in Behçet's disease associated vasculitis. *Journal of Ophthalmology*, 1-8.
48. Aboul-Naga, S., Hassan, L., El Zanaty, R., Refaat, M., Amin, R., Ragad, G., & Soliman, M. (2022). Behçet uveitis: current practice and future perspectives. *Frontiers in Medicine*, 1-15.
49. Ksaa, I., Abroug, N., Kechida, M., Zina, S., Jelliti, B., Khochtali, S., . . . Khairallah, M. (2019). Eye and Behçet's disease. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 133-146.
50. Tugal-Tutkun, I., Onal, S., Stanford, M., Akman, M., Twisk, J. W., Boers, M., . . . Y, N. (2020). An algorithm for the diagnosis of Behçet disease uveitis in adults. *Ocular Immunology and Inflammation*, 1-10.
51. Jabs, D., Dick, A., Dunn, J., Kramer, M., McCluskey, P., Oden, N., . . . Yeh, S. (2021). Classification criteria for Behçet disease uveitis. *American Journal of Ophthalmology*, 80-88.
52. Özdal, P. Ç. (2020). Behçet's uveitis: current diagnostic and therapeutic approach. *Turkish Journal Ophthalmology*, 169-182.
53. Posarelli, C., Manglionico, M., Talarico, R., Covello, G., & Figus, M. (2020). Behçet's syndrome and ocular involvement: changes over time. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 86-93.
54. Fatemi, A. (2017). Prospective study of articular manifestations in Behçet's disease: five-year report. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 97-102.
55. Benamour, S. (1998). Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Revue du rhumatisme English Edition*, 299-307.
56. Yurdakul, S. (1983). The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Annals of Rheumatic Diseases*, 505-515.
57. Diri, E., Mat, C., Yurdakul, S., Hamuryudan, V., Hizli, N., & Yacizi, H. (2001). Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet

- syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1074-1076.
58. Kim, H. (1997). Arthropathy in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 125-129.
 59. Frikha, F. (2009). Destructive arthritis in Behçet's disease: a report of eight cases and literature review. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 250-255.
 60. Düzgün, N. (2003). Erosive arthritis in a patient with Behçet's disease. *Rheumatology International*, 265-267.
 61. Caporn, N. (1983). Arthritis in Behçet's syndrome. *The British Journal of Radiology*, 87-91.
 62. Emmi, G., Bettiol, A., Silvestri, E., Di Scala, G., Becatti, M., Fiorillo, C., & Prisco, D. (2019). Vascular Behçet's syndrome: an update. *Internal and Emergency Medicine*, 645-652.
 63. Seyahi, E. (2016). Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 1-17.
 64. Espinosa, G. (2002). Vascular involvement in Behçet's disease. *Israel Medical Association Journal*, 614-616.
 65. Ozguler, Y., Hatemi, G., Cetinkaya, F., Tascilar, K., Hamuryudan, V., Ugurlu, S., . . . Melikoglu, M. (2019). Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome. *Rheumatology*, 1-8.
 66. Yazici, H., Fresko, I., & Yurdakul, S. (2007). Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nature Clinical Practice*, 148-155.
 67. Hamuryudan, V., Er, T., Seyahi, E., Akman, C., Tüzün, H., Fresko, I., . . . Yazici, H. (2001). Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *The American Journal of Medicine*, 867- 870.
 68. Kechida, M., Daada, S., & Jomaa, W. (2022). Clinical presentation, radiological findings and treatment options in Hughes-Stovin syndrome. *Reumatologia*, 148-152.

69. Khalid, U., & Saleem, T. (2011). Hughes-Stovin syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 6-15.
70. Sezen, Y. (2010). Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Clinical Rheumatology*, 7-12.
71. Ishibashi, H. (2018). What is vascular Behçet's disease? *Annals of Vascular Diseases*, 52-56.
72. Toledo-Samaniego, N., Galeano-Valle, F., Ascanio-Palomares, P., González-Martínez, B., Valencia-Kruszyna, A., & Demelo-Rodríguez, P. (2020). Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet: estudio de 57 pacientes. *Medicina Clínica*, 488-492.
73. Al-Araji, A., & Kidd, D. (2009). Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurology*, 192-204.
74. Bolek, E., Sari, A., Kilic, L., Kaluoncu, U., Kurne, A., Oguz, K., . . . Karadag, O. (2019). Clinical features and disease course of neurological involvement in Behçet's disease: HUVAC experience. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1-7.
75. Kalra, S., Silman, A., Akman Demir, G., Bohlega, S., Borhani-Haghighi, A., Constantinescu, C., . . . Al-Arajo, A. (2014). Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *Journal of Neurology*, 1662-1676.
76. Borhnani-Haghighi, A., Kardeh, B., Banerjee, S., Yadollahikhales, G., Safari, A., Ali Sahraian, M., & Shapiro, L. (2020). Neuro-Behçet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses and treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 1-15.
77. Caruso, P., & Moretti, R. (2018). Focus on neuro-Behçet's disease: A review. *Neurology India*, 1619-28.
78. Akman-Demir, G., Saip, S., & Siva, A. (2011). Behçet's disease. *Current Treatment Options in Neurology*, 290-310.
79. Mohan, M., Koya, J., Kandaswamy, G., Jaleel, V., Jimnaz, P., Manjuhasan, S., & Ravindran, V. (2015). Neuro-Behçet's: a diagnostic challenge. *Oxford Medical Case Reports*, 311-313.

80. Alonso, S., Riveros-Frutos, A., Martínez-Morillo, M., Grau-Ferrer, L., Carrato , C., & Olivé, A. (2016). Enfermedad de Behçet pseudotumoral. *Reumatología Clínica*, 85-90.
81. Miller, J., Venna, N., & Siva, A. (2014). Neuro-Behçet disease and autoinflammatory disorders. *Seminars in Neurology*, 437-443.
82. Ebert, E. (2009). Gastrointestinal Manifestations of Behçet's Disease Ellen C. Ebert. *Digestive Diseases and Science*, 201-207.
83. Wu, Q.-J., Zhang, F.-C., & Zhang, X. (2012). Adamantiades-Behçet's disease-complicated gastroenteropathy EDITORIAL. *World Journal of Gastroenterology*, 609-615.
84. Yazisiz, V. (2014). Similarities and differences between Behçet's disease and Crohn's disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 228-238.
85. Nguyen, A., Upadhyay, S., Ali Javid, M., Qureshi, A., Haseed, S., Javed, N., . . . Sheikh, A. (2021). Behçet's Disease: An In-Depth Review about Pathogenesis, Gastrointestinal Manifestations, and Management. *Inflammatory Intestinal Diseases*, 175-185.
86. Skef, W., Hamilton, M., & Arayssi, T. (2015). Gastrointestinal Behçet's disease: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 3801-3812
87. Avci, O., Ellidokuz, E., Simsek, I., Büyükgehiz, B., & Günes, A. (1999). Helicobacter pylori and Behçet's disease. *Dermatology*, 140-143.
88. Hisamatsu, T., Naganuma, M., Matsuoka, K., & Kanai, T. (2014). Diagnosis and management of intestinal Behçet's disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 205-207.
89. Chin, A., & Kumar, A. (2015). Behçet colitis. *Clinical Colon and Rectal Surgery*, 99-102.
90. Kim, J., Lim, S., Choi, I., Moon, H., Jung, H., Song, I., & Kim, C. (2000). Prediction of the Clinical Course of Behçet's Colitis According to Macroscopic Classification by Colonoscopy. *Endoscopy*, 635-640.
91. Kim, D., & Cheo, J. (2016). Intestinal Behçet's Disease: A True Inflammatory Bowel Disease or Merely an Intestinal Complication of Systemic Vasculitis? *Yonsei Medical Journal*, 22-32.

92. Hatemi, I., Esatoglu, S., Hatemi, G., Erzin, Y., Yazici, H., & Celik, A. (2016). Characteristics, Treatment, and Long-Term Outcome of Gastrointestinal Involvement in Behçet's Syndrome. A Strobe-Compliant Observational Study From a Dedicated Multidisciplinary Center. *Medicine*, 1-8.
93. Parsaei, A., Moradi, S., Masoumi, M., Davatchi, F., Najafi, A., Kooshi, A., . . . Kavosi, H. (2022). Predictive value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in Behçet's disease activity and manifestations: a cross-sectional study. *BMC Rheumatology*, 1-9.
94. Kiafar, M., Faezi, S., Kasaeian, A., Baghdadi, A., Kakaei, S., Mousavi, S., . . . Davatchi, F. (2021). Diagnosis of Behçet's disease: Clinical characteristics, diagnostic criteria, and differential diagnoses. *BMC Rheumatology*, 1-7.
95. International Study Group for Behçet's Disease. (1990). Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *The Lancet*, 1078-1080.
96. Rokutanda, R., Kishimoto, M., & Okada, M. (2015). Update on the diagnosis and management of Behçet's disease. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 1-8.
97. Suzuki Kurokawa, M., & Suzuki, N. (2004). Behçet's disease. *Clinical and Experimental Medicine*, 10-20.
98. Davatchi, F *et. al.* (2013). The international criteria for Behçet's disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries in the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1-10.
99. Üsküdar Cansu, D., & Korkmaz, C. (2022). Age-related immunosenescence in Behçet's disease. *Rheumatology International*, 1513-1522.
100. Saadoun, A., Wechsler, B., Desseaux, K., Le Thing Huong, D., Amoura, Z., Resche-Rigon, M., & Cacoub, P. (2010). Mortality in Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*, 2806-2812.
101. David, E., Fauvernier, M., Saadoun, D., Gerfaud-Valentin, m., Maurcort-Boulch, D., Séve, P., & Jamilloux, Y. (2022). Mortality associated with Behçet's disease in France assessed by multiple-cause-of-death analysis. *Clinical Rheumatology*, 1749-1758.

102. Karadag, O., & Bolek, E. (2020). Management of Behçet's syndrome. *Rheumatology*, 108-117.
103. Hatemi, g., Silman, A., Bang, D., Bodaghi, B., Chamberlain, A., Gul, A., . . . EULAR Expert Committee. (2008). EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Annals of Rheumatic Diseases*, 1656-1662.
104. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. (2018). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases*, 213-225
105. Bettiol, A., Hatemi, G., Vannozzi, L., Barilaro, A., Prisco, D., & Emmi, G. (2019). Treating the different phenotypes of Behçet's syndrome. *Frontiers in Immunology*, 1-9.
106. Nakamura, K., Iwata, Y., Asai, J., Kawakami, T., Tsunemi, Y., Takeuchi, M., . . . Kaneko, F. (2020). Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. *Journal of Dermatology*, 1-13.
107. Alpsy, E., Durusoy, C., & Yilmaz, E. (1999). The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration oh Behçet disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of Dermatology*, 529-532.
108. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani A *et al.* (2009). Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Modern Rheumatology*, 542-549.
109. Hatemi, G. *et al.* (2019). Trial fo apremilast for oral ulcers in Behçet's syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 1918-1928.
110. Yurdakul, S., Mat, C., Tüzün, Y., Özyazgan, Y., Hamuryudan, V., Uysal, Ö., . . . Yazici, H. (2001). A Double-Blind Trial of Colchicine in Behçet's Syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 2686-2692.
111. Hatemi, G., Melikoglu, M., & Tunc, R. (2015). Apremilast for Behçet's syndrome- A phase 2, placebo-controlled study. *The New England Journal of Medicine*, 1510-1518.
112. Al-Waiz, M., Sharquie, K., A-Qaissi, M., & Hayani, R. (2005). Colchicina and benzathine penicillin in the treatment of Behçet's disease: a case comparative study. *Dermatology Online Journal*, 1-3.

113. Almozniño, G., & Ben-Chetrit, E. (2007). Infliximab for the treatment of resistant oral ulcers in Behçet's disease: a case report and review of the literature. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 99-102.
114. Pietro Leccese *et al.* (2018). Management of skin, mucosa and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EUALR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1-35.
115. Özdal, P. (2020). Behçet's Uveitis: Current Diagnostic and Therapeutic Approach. *Turkish Journal of Ophthalmology*, 169-182.
116. Calvo-Río, V., Blanco, R., Beltrán, E., Sánchez-Bursón, J., Mesquida, M., Adán, A., . . . Hernandez Garfella, M. (2014). Anti-TNF- α therapy in patients with refractory uveitis due to Behçet's disease: a 1-year follow-up study of 124 patients. *Rheumatology*, 1-9.
117. Yalçındag, N., & Köse, H. (2020). Comparison of the Treatment Results for Behçet Uveitis in Patients Treated with Infliximab and Interferon. *Ocular Immunology and Inflammation*, 305-314.
118. Hwan Lee, J., Seungkyu Lee, C., & Chul Lee, S. (2018). Interferon alpha-2a treatment for refractory Behçet uveitis in Korean patients. *BMC Ophthalmology*, 1-7.
119. Atienza-Mateo B *et al.* (2021). Tocilizumab in Behçet's disease with refractory ocular and/or neurological involvement: response according to different clinical phenotypes. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 37-42.
120. Alibaz-Oner, F., & Direskeneli, H. (2021). Advances in the Treatment of Behçet's Disease. *Current Rheumatology Report*, 20-23.
121. Kone-Paut Isabelle *et al.* (2021). French recommendations for the management of Behçet's disease. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 1-28.
122. Emmi, G., Bettioli, A., Silvestri, E., Di Scala, G., Becatti, M., Fiorillo, C., & Prisco, D. (2019). Vascular Behçet's syndrome: an update. *Internal and Emergency Medicine*, 645-652.
123. Sant'Ana Dumont, L., Rodrigues de Oliveira Cunha, R., Alves Cardoso, T., Gomez Fleury, L., Wagner Santos Nunes, A., França Oliveira, P., & Chagas

- Cardoso , H. (2022). Endovascular treatment in Behçet's disease: an integrative review. *Jornal Vascular Brasileiro*, 1-9.
124. Alpsy , E., Leccese, P., Emmi, G., & Ohno, S. (2021). Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. *Frontiers in Medicine*, 1-11.