**CASO CLÍNICO**

# Inflamación ocular en la enfermedad de Behçet: Presentación de dos casos

## *Ocular inflammation in Behçet's disease: Report of two cases*

Guadalupe Tenorio-Guajardo,<sup>1</sup> Esmeralda Velázquez-Mendoza<sup>2</sup>

### Resumen

La Enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad multisistémica; sin embargo, afecta en especial mucosas, piel y ojo, prevalece en el oriente del mediterráneo hasta Japón. En los ojos se manifiesta más frecuentemente como panuveítis bilateral. Es grave para la visión si no se diagnostica y se trata con inmunosupresores. En este artículo presentamos dos pacientes femeninas con EB, el primer caso manifestado con escleritis y uveítis anterior con hipopión, bilateral alterna, con control sistémico y ocular mediante inmunosupresores; el segundo es una paciente en fase aguda, con oclusiones vasculares en retina. La importancia de presentar estas pacientes es lo raro de la EB en nuestra población.

**Palabras clave:** Enfermedad de Behçet; Uveítis con hipopión; Vasculitis retiniana oclusiva, México.

### Abstract

Behçet's Disease (BD) is a multisystemic disease specially affecting mucous membranes, skin and eyes; it is prevalent in the Orient, from the Mediterranean to Japan. The most frequent ocular manifestation is bilateral panuveitis, the prognosis for vision sharpness is severe if is not diagnosed or treated with immunosuppressors. We present two cases of female patients with BD. The first case had scleritis and anterior uveitis with alternate bilateral hipopion; we achieved systemic and ocular control with immunosuppressors. The second patient is in the acute phase, with retinal vascular occlusions. The importance of this paper is BD's rarity in our population.

**Keywords:** Behçet's disease; Uveitis with hipopion; Retinal occlusive vasculitis; Mexico.

<sup>1</sup> Médico Oftalmólogo.

<sup>2</sup> Residente de Oftalmología.

Hospital General de México, Secretaría de Salud. México, D. F.

Correspondencia: Guadalupe Tenorio Guajardo. Zempoala 537 PB. Col.

Vértiz Narvarte, 03020. México D. F.

Correo electrónico: mgtenorio9@yahoo.com

## Introducción

La Enfermedad de Behçet (EB) es una inflamación crónica, recurrente de origen desconocido, la triada que la caracteriza consiste en úlceras orales, úlceras genitales y uveítis con hipopión. El Grupo Internacional de Estudio para la EB estableció los criterios diagnósticos como úlceras orales aftosas más dos afecciones que pueden ser úlceras genitales recurrentes, inflamación ocular, lesiones en piel como eritema nodoso o reacción positiva a la prueba de patergia. La afección ocular afecta aproximadamente a 70% de los pacientes y se asocia con un alto riesgo de ceguera. Las manifestaciones más comunes son uveítis anterior aguda con hipopión, vasculitis retiniana (arterias y venas) neuropatía óptica, infiltrados retinianos, escleritis y organización vítrea. La EB prevalece en la Ruta de la Seda desde el oriente del mediterráneo hasta Japón. Afecta más a los hombres que mujeres en una proporción 10:1. La variabilidad geográfica se está observando en el oeste con mayor prevalencia en las mujeres.<sup>1</sup>

En un estudio retrospectivo de cohortes en 168 pacientes con EB e inflamación ocular encontraron promedios de agudeza visual de 20/50 a 20/200 o menos. Los factores de riesgo fueron actividad inflamatoria persistente, sinequias posteriores, hipotonía o hipertensión ocular, concluyendo la importancia de una terapia agresiva para evitar estas complicaciones.<sup>2</sup>

Las características inmunogenéticas de los pacientes con la enfermedad de Behçet han demostrado vincularse con determinados antígenos leucocitarios humanos, tal es el caso de las poblaciones europeas y asiáticas donde se ha reconocido su relación con el HLA-B51. Los mecanismos inmunológicos no se conocen bien, se ha propuesto que la función de los neutrófilos y los linfocitos T citotóxicos son determinantes del daño endotelial en la vasculitis. Por lo tanto, la apariencia histopatológica en la EB se distingue por reacción no granulomatosa con linfocitos perivasculares e infiltración de neutrófilos.<sup>3</sup>

En este artículo se presentan dos casos clínicos de EB diagnosticados en el Hospital General de México, el primero es un caso crónico de más de 10 años de evolución y otro más reciente que estaba en fase aguda, ambos casos mujeres adultas jóvenes, la importancia de conocer esta enfermedad es lo poco frecuente en nuestra población de raza mestiza.

## Presentación de los casos

1. Mujer de 37 años de edad, conocida en el Hospital General de México desde julio de 2000 por presentar ojo izquierdo (OI) con escleritis nodular de cinco meses de evolución. En la Clínica de Uveítis le encontramos: Agudeza Visual (AV) 20/20 en ojo derecho (OD) y 20/400 en ojo izquierdo (OI) con congestión ciliar ++, hipopión en cámara anterior (CA) y sinequias posteriores en dos meridianos, presión intraocular (PIO) de 10 mmHg. Exámenes de laboratorio positivos a células LE y a Proteína C Reactiva (PCR). Evoluciona satisfactoriamente con prednisolona tópica y atropina.

En marzo de 2004 regresó con ojo derecho (OD) congestivo, la AV 20/200 y 20/25 en OI, depósitos retroqueráticos finos ++, hipopión en CA. Evolucionó satisfactoriamente con prednisolona cada dos horas y tropicamida - fenilefrina (T - P) cada ocho horas. Regresa a consulta en enero de 2006 con una uveítis moderada del OD. Los resultados de laboratorio mostraron en la BH, anemia leve. Siete meses después presenta escleritis en OD con células en CA+, 20/40 de AV, resto normal. Se indicó indometacina y fluorometolona con buena respuesta. Cinco meses después (abril de 2007) se presenta con uveítis anterior del OD con hipopión, PIO 14 mmHg, se inyecta periocular de dexametasona, prednisolona cada dos horas y midriático (T - P) cada ocho horas. Se repitieron inyecciones de dexametasona cada tres semanas por poca mejoría, la AV llega a CD 3 m, células +++, organización vítrea retrocristalineana, las sinequias son persistentes y más amplias. De laboratorio se informó Anti-DNA, AAN negativos, PCR 54.5, glucemia 92%, leucocitos en orina. Un mes después recuperó la visión del OD a 20/50 que corrigió a 20/25. En septiembre de 2007 notó nuevamente enrojecimiento y dolor en OD, tuvo 20/40 de AV, células +++, sinequias posteriores en ambos ojos.

*Interconsultas:* Reumatología no acepta diagnóstico de Lupus Eritematoso, por lo que le enviaron a Dermatología donde le diagnosticaron Enfermedad de Behçet por presentar lesiones nodulares en piel y úlceras orales además de la inflamación ocular, remitiéndola a Reumatología para tratamiento sistémico.

En abril de 2008 recibió 30 mg de prednisona y 100 mg de talidomida. La uveítis se controló.

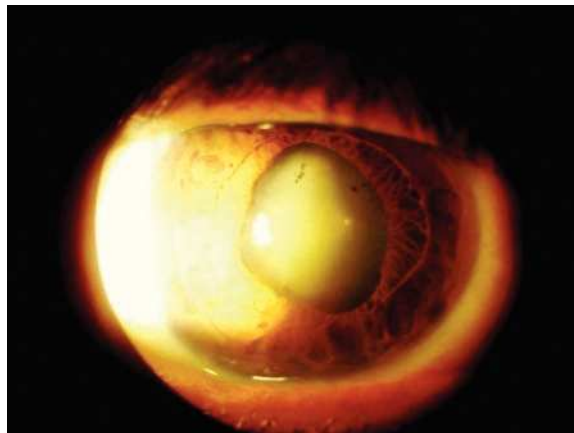
En septiembre de 2008 presentó escleritis del OI, difusa en zona inferior, se trató con ibuprofeno 400 mg cada ocho horas y triamcinolona tópica. En enero de 2009 presentó escleritis del OD, difusa zona nasal inferior; siguió sin alteraciones en fondo de ojo. En febrero del mismo año se reactivó la uveítis del OI con hipopión, le indicaron azatioprina 100 mg/día y 5 mg/día de prednisona además de 50 mg de talidomida. En mayo se hizo iridolisis en el OI, cuatro meses después se reactiva la uveítis del OD con células ++, sinequias en AO (**Figura 1**).

Para diciembre de 2009 se cambió la talidomida por metotrexato (MTX) 15 mg semanales y siguió con la azatioprina 100 mg/día.

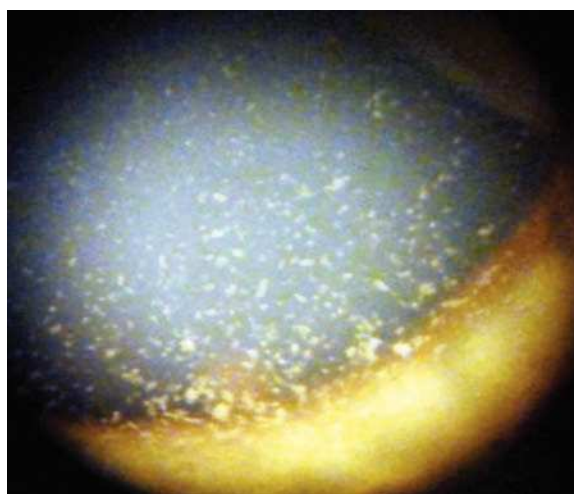
Durante 2010, disminuyó la visión del OI por catarata con 20/140. Se mantuvo con anemia, Hto 34.2% y Hb de 11.4 g/dL por lo que se diferió la cirugía de catarata. La paciente se mantuvo en vigilancia periódica cada mes.

2. Mujer de 43 años de edad, de piel muy blanca, casi albina sin antecedentes personales ni familiares de importancia. Refirió un mes de evolución con cefalea, baja de agudeza visual del OD, fotofobia y lagrimeo. Presentaba úlceras orales recidivantes. En la exploración oftalmológica tuvo: OD con 20/400 y OI 20/25, congestión conjuntival dos cruces, córnea con depósitos retroqueráticos blanco-pigmentados en el sector inferior (**Figura 2**). En CA se observó hipopión del tercio inferior con iris claro (**Figura 3**). En fondo de ojo del OD se observó papila óptica de bordes difusos, exudados y hemorragias a nivel de la rama venosa temporal inferior y otras anomalías vasculares probablemente oclusivas en un fondo muy corioideo por el poco pigmento de la paciente (**Figura 4**). Se solicitó fluorangiografía retiniana, que demostró el edema de papila y mácula, así como la zona de la oclusión vascular (**Figura 5**). Con los datos anteriores se diagnosticó EB que afectaba sólo el OD; se indicó prednisolona cada dos horas y atropina cada ocho horas. Se envió a la paciente al Servicio de Reumatología para continuar con su control sistémico.

» **Figura 1.** Paciente N°1 con secuelas de uveítis anterior, sinequias y depósitos retroqueráticos.



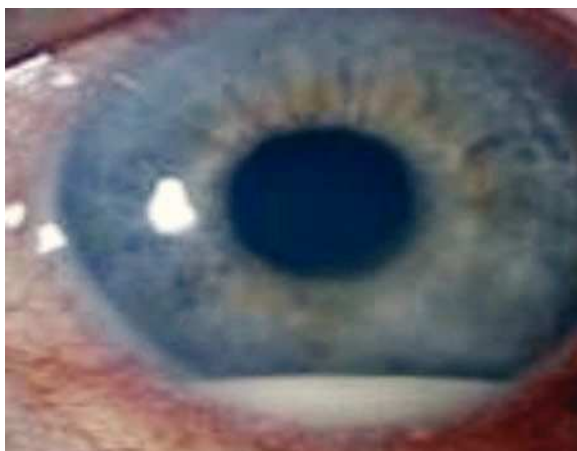
» **Figura 2.** Paciente N°2; se observan depósitos retroqueráticos blanco-café de predominio en el sector inferior de la córnea.



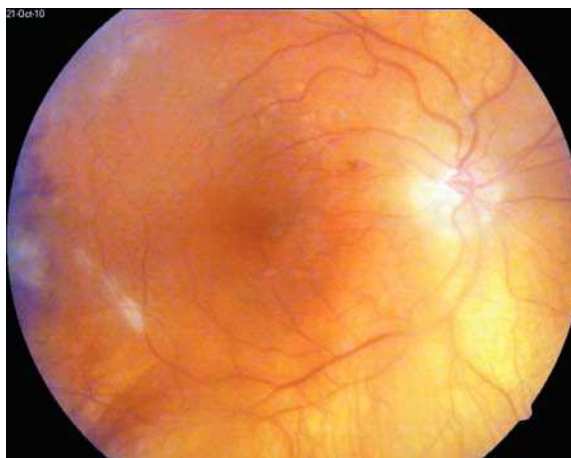
## » Discusión

En estas pacientes, el cuadro clínico ha sido como lo describen autores con amplia experiencia;<sup>4</sup> por ejemplo, en Turquía se revisaron 880 pacientes con EB, 68% fueron hombres; la edad promedio en hombres fue de 28.5 años y de 30 años en mujeres, la inflamación ocular fue bilateral en 78.1% de los casos. La panuveítis fue la manifestación más común, siendo el edema macular y de papila una de las principales complicaciones que afectaron la visión.<sup>4</sup>

» **Figura 3.** Hipopión en fase activa del OD de la paciente N°2.



» **Figura 4.** Edema de papila óptica con oclusión de la rama venosa inferior y temporal a la mácula, paciente N°2.



Los criterios mayores y menores para diagnosticar EB se presentan en la **Tabla 1**, como se han observado en nuestras pacientes. El diagnóstico de EB se hace con reacción positiva de patergia y un criterio mayor y uno menor o bien dos criterios mayores y uno menor.<sup>5</sup>

La EB es una enfermedad multisistémica; sin embargo, afecta en especial mucosas, piel y ojos. Las úlceras orales aftosas se presentan en 90% a 100% de los casos siendo la manifestación más común, las úlceras genitales se presentan en 68% en cualquier parte de los genitales externos de hombre o mujer, las ulceraciones profundas son dolorosas y las superficiales en cuello uterino y vagina son asintomáticas, duran de 10 días hasta cuatro semanas. Al igual que las úlceras orales cicatrizan y son recurrentes. Esta presentación bipolar de úlceras también se presenta en la enfermedad inflamatoria intestinal, la policondritis recurrente y en la leucemia mielógena.<sup>5</sup>

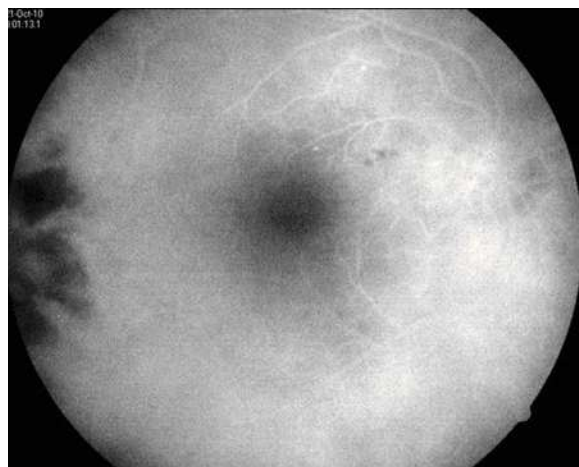
Las lesiones en piel ocurren en 41% a 94% y son muy diversas como pápulas-pústulas, pseudofoliculitis acneiforme y eritema nodoso. La respuesta de patergia es positiva en 19% a 53%, consiste en la formación de una pápula-pústula estéril después de frotar la piel con una aguja estéril del N°21; es causada por hipersensibilidad cutánea. La artritis ocurre en 47% de los casos, es en su mayoría oligoarticular y asimétrica, afecta extremidades inferiores y no es erosiva. Las manifestaciones gastrointestinales ocurren entre

3% a 30% de los pacientes. La diferenciación entre la inflamación intestinal crónica y EB es difícil, lo más común es el dolor abdominal, seguido de diarrea y sangrado intestinal, las ulceraciones difusas, profundas, en esófago o recto.<sup>5</sup>

Las manifestaciones neurológicas afectan de 8% a 31%, las vasculitis con oclusión de grandes arterias o venas, producen cambios parenquimatosos que pueden confundirse. La hipertensión intracraneana es la manifestación más común.<sup>5</sup>

*Diagnóstico de las manifestaciones oculares:* En un estudio sobre hallazgos clínicos y calidad de vida de los pacientes con uveítis por EB, se observó 72% de casos bilaterales, la panuveítis dominó en 83% de los 88 ojos estudiados, siendo menos frecuente la uveítis anterior (12.5%), como la primera paciente que presentamos nosotros donde ha dominado la uveítis anterior y la escleritis. En el momento del estudio, la actividad de la uveítis estaba presente en 15.7% de los pacientes, en 49% estaba inactiva y en 35% estaba en remisión. De la severidad de la uveítis, 10% era leve, 29.4% moderada y 60.8% intensa, ninguno de los pacientes era legalmente ciego. Al momento del estudio, 51% de los pacientes estaban bajo terapia inmunosupresora o con un biológico y 49% habían recibido colchicina o bien otro inmunosupresor. En este estudio se determinó que la discapacidad que produce la uveítis es menor a la que crea la enfermedad por sí misma.<sup>6</sup>

» **Figura 5.** Fluorangiografía retiniana del OD con fuga de líquido desde la papila óptica, mácula hasta la zona de una hemorragia por la oclusión venosa.



El diagnóstico en la EB es usualmente clínico, con los hallazgos de la biomicroscopía y la oftalmoscopia. Sin embargo, la fluorangiografía retiniana y la angiografía con verde de indocianina pueden ayudar a diferenciar las oclusiones y sus consecuencias. En especial en nuestra paciente No. 2 el fondo de ojo era tan claro que se observaron los vasos coroideos como si hubieran sido estudiados con verde de indocianina (**Figura 6**). Los pacientes con EB activa a nivel ocular presentan áreas de fuga de líquido de los capilares retinianos y de la papila óptica como nuestra paciente. Las telangiectasias retinianas y la neo-vascularización de la papila óptica y la retina son hallazgos comunes en la fluorangiografía. La angiografía con verde de indocianina, puede ayudar a detectar afección de la coroides y el epitelio pigmentado que no se observa por la fuga de líquido retiniano.<sup>7,8</sup> Una complicación de la EB es el glaucoma secundario a las sinequias, siendo oportuno hacer iridolisis con láser Yag.<sup>9</sup>

**Tratamiento:** En el panel de expertos sobre el tratamiento inmunosupresor de la EB<sup>10</sup> desde mayo de 2000, se consideró la corticoterapia como la primera opción en el tratamiento de la inflamación ocular por EB, en muchos pacientes la dosis es necesariamente alta con las consecuencias bien conocidas por lo que es razonable indicar inmunosupresores como anti-metabolitos, inhibidores de células T y agentes alquilantes con el monitoreo de laboratorio necesario para control de efectos adversos.<sup>10</sup>

» **Tabla 1.** Criterios en la enfermedad de Behçet.

#### Criterios mayores

Úlceras orales recurrentes, estomatitis aftosa, úlceras genitales lesiones en piel

Inflamaciones oculares Uveítis anterior con hipopión, vasculitis o retinitis, úlceras corneales, Neuritis retrobulbar

Piel: eritema nodoso, pústulas, eritema multiforme, prueba de patergia positiva

Vascular: Tromboflebitis

#### Criterios menores

Artritis, Colitis, síntomas gastrointestinales, afección de grandes vasos, epidermitis

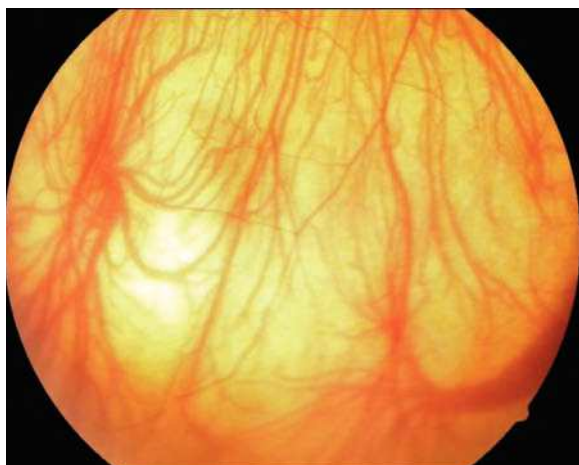
C.M.E. Deuter et al. Prog Ret Eye Res 2008;27:111-136.

El pronóstico para la visión es malo cuando se afecta el polo posterior, si no se indica tratamiento se pierde la visión, la terapia inmunosupresora no puede ser suficiente, por lo que los nuevos fármacos biológicos deberán considerarse en pacientes con EB y daño vascular en retina.<sup>5</sup> En el caso de la primera paciente que presentamos, se observa que la terapia inmunosupresora empezó con prednisona y talidomida, durante dos años se mantiene así hasta que se cambia la talidomida por metotrexato y finalmente la paciente se mantiene sólo con azatioprina. La talidomida tiene mecanismos inmunomoduladores que son:

- Sobre citocinas y moléculas: Inhibición de IL-12 e interferón  $\gamma$ , aumento de la degradación del ARN mensajero, del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), inhibición de la expresión de integrinas b1, b2 y b3 y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM).
- Sobre células: Inversión de la relación CD4/CD8, cambio en la respuesta de linfocitos T cooperadores del tipo 1 y 2, inhibición en la proliferación de linfocitos en respuesta a estímulos alogénicos y mitogénicos, inhibición de la fagocitosis y quimiotaxis por polimorfonucleares y monocitos, supresión de la proliferación de las células tumorales.
- Sobre inmunoglobulinas: Disminución en los niveles circulantes, así como de la cantidad de complejos inmunes.



» **Figura 6.** Paciente N°2; se observa el trayecto vascular coroideo con una hemorragia retiniana en el extremo inferior derecho.



- d. Otros: Inhibición potente de la angiogénesis. Bloqueo del factor de transcripción conocido como kappa B, evitando la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana. La indicación de la talidomida en la EB fue publicada desde 1982 por Saylan y Saltik, quienes informan su uso en 22 pacientes y la recomiendan en esta entidad, cuando es refractaria a múltiples tratamientos y es de larga evolución. Tiene efecto benéfico en las aftas orales o genitales (principalmente en la forma mucocutánea severa), en la vasculitis pustular y en la sinovitis. Incluso mencionan su beneficio en pacientes

con compromiso intestinal. El esquema terapéutico es de 100 mg o 300 mg/día, siendo ambas dosis igualmente efectivas durante uno a tres meses. Se ha observado un índice menor de recurrencias.<sup>11</sup>

## » Conclusiones

Las dos pacientes con EB que presentamos manifestaron las características clínicas y respuesta al tratamiento de esta enfermedad, que aún sigue siendo muy rara en nuestra población, debido a que se trata de una enfermedad con distribución geográfica y que por razones aún no conocidas se está presentando en nuestra población.

## Referencias

1. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
2. Oktay K R, Kempem H J, Newcomb C, et al. On behalf of the systemic immunosuppressive therapy for eye disease cohort study group. Ocular inflammation in Behçet Disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Am J Ophthalmol* 2008;146:828-836.
3. Jiménez-Martínez MC, Carrera I, Pedroza-Seres M, et al. Inmunopatología de la uveítis: conocimientos actuales, correlación clínica y perspectivas de investigación en el área inmuno-ocular *Rev Alerg Mex* 2006;53:226-35.
4. Tugal TI, Onal S, Alatin LR, et al. Uveitis in Behçet Disease: An Analysis of 880 Patients. *Am J Ophthalmol* 2004;138:373-380.
5. Deuter CM, Köster I, Wallace GR, et al. Behçet's disease: Ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:111-136.
6. Onal S, Ophth F, Savar F, et al. Vision and health related quality of life in patients with Behçet Uveitis. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1265-1271.
7. Zafirakis P, Foster CS. Adamantiades Behçet disease. In: Foster, C.S., Vitale, A.T. (Eds.), *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Saunders, Philadelphia. 2002;pp:632-652.
8. Matsuo T, Sato Y, Shiraga M, et al. Choroidal abnormalities in Behçet disease observed by simultaneous indocyanine green and fluorescein angiography with scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 1999;106:295-300.
9. Elgin U, Berker N, Incidence of secondary glaucoma in Behçet's disease. *Am J Glaucoma* 2004;13:441.
10. Douglas AJ, Rosenbaum C, Foster S, et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: Recommendations of an expert panel. *Am J Ophthalmol* 2000;130:492-513.
11. Fernández-Camacho, León-Dorantes G. Talidomida: Una nueva oportunidad *Rev Med Hosp Gen Mex* 2000;63:185-91.