

LA PIEL EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES

Enfermedad de Behçet

Natalia Fernández-Chico^a, Beatriz Artigas^b
y Manuel Monteagudo^b

^aServicio de Dermatología. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

La enfermedad de Behçet (EB) es una afección multisistémica de etiología desconocida, en la que se suceden brotes inflamatorios recurrentes que pueden afectar a cualquier órgano o sistema. En la actualidad se acepta que el fenómeno patológico subyacente es una vasculitis de vasos de cualquier tipo o calibre. Desde el punto de vista clínico, las aftas orales, las úlceras genitales y la uveítis constituyen la tríada característica, descrita en 1937 por Hulusi Behçet¹, un dermatólogo turco. Las lesiones cutáneas son también muy frecuentes, sobre todo el eritema nudoso y las de tipo acneiforme. Hasta el momento no existe una prueba de laboratorio que permita el diagnóstico, por lo que éste se establece por una serie de criterios clínicos que se comenta en esta revisión.

EPIDEMIOLOGÍA

Parece ser que la EB afecta con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres, aunque la distribución por sexos tiende a igualarse en la actualidad¹. Se trata de una entidad rara en la edad pediátrica, mientras que la máxima incidencia se sitúa en la tercera y la cuarta década de la vida.

La prevalencia varía mucho en función del área geográfica. Así, la mayor parte de los casos aparecen a lo largo de la antigua Ruta de la Seda, desde Asia oriental hasta la cuenca mediterránea. Turquía es el país con la prevalencia más elevada, que se estima en 80-370 casos/10.000 habitantes², mientras que países como Japón, Corea, China o Arabia Saudí tienen una prevalencia de unos 13,5-20 casos/100.000 habitantes³. En España parece corresponder⁴ a 0,7/100.000 y en países occidentales como Reino Unido o Estados Unidos supone alrededor de 0,5/100.000 habitantes³.

Correspondencia: Dra. N. Fernández-Chico.
Servicio de Dermatología. Hospital de Sabadell.
Corporació Sanitària Parc Taulí.
Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona. España.
Correo electrónico: NFernandezC@tauli.cat

En cuanto a las manifestaciones clínicas y la distribución por sexos, también hay diferencias geográficas. Mientras que los síntomas gastrointestinales son comunes en pacientes de Asia oriental, son poco frecuentes en países de Oriente Medio⁵, y la reacción de patergia, común en países mediterráneos, es muy poco frecuente en pacientes del norte de Europa y de Estados Unidos⁶. En Japón y Corea, la EB es algo más frecuente entre las mujeres. Sin embargo, es más prevalente en varones en los países de Oriente Medio^{7,8}.

En un estudio publicado recientemente por Ricart et al⁹ sobre 74 pacientes con EB en Valencia, se vio que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las aftas orales, las genitales y las lesiones cutáneas, por este orden. A continuación se encuentran las manifestaciones oculares, la fiebre y las manifestaciones vasculares. Asimismo, la afección gastrointestinal fue más frecuente en mujeres que en varones, y los fenómenos trombóticos venosos, más frecuentes que la afección vascular arterial.

PATOGENIA

En la actualidad se están realizando numerosos trabajos, incluso en países en donde la prevalencia de la enfermedad es baja, en un intento por conocer más a fondo la etiopatogenia de la EB, por el momento aún desconocida. La hipótesis más aceptada es que determinados agentes ambientales actuarían en individuos predispuestos genéticamente para dar lugar a una serie de alteraciones inmunológicas que determinarían la respuesta inflamatoria de la enfermedad. Sea como fuere, la diana serían las células endoteliales. La vasculitis y la tendencia a la trombofilia serían los dos fenómenos subyacentes a cualquiera de las manifestaciones clínicas que pueden encontrarse en esta enfermedad.

PUNTOS CLAVE

- La manifestación clínica más frecuente de la enfermedad de Behçet son las aftas orales recurrentes, que aparecen en el 100% de los pacientes, suelen ser un signo inicial y constituyen el principal criterio diagnóstico.
- La etiopatogenia de la enfermedad de Behçet es desconocida, pero el fenómeno subyacente es una vasculitis de vasos de cualquier tipo y calibre.
- El HLA-B51 es el factor genético más estrechamente relacionado con la enfermedad, aunque parece ser que determina una susceptibilidad general a la enfermedad de un 20%.
- Las lesiones oculares aparecen en un 50% de los pacientes con EB y constituyen la principal causa de morbilidad. Son más frecuentes en varones, en quienes el curso y el pronóstico son más graves.
- El objetivo del tratamiento no es la curación de la enfermedad, sino que debe dirigirse hacia el control de los síntomas y la prevención de posibles daños orgánicos irreversibles. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento precoces son fundamentales para el buen pronóstico en esta enfermedad.

Susceptibilidad genética

El HLA-B51 es el factor genético más importante que se conoce hasta el momento. Se trata de un alelo que se encuentra con más frecuencia en áreas geográficas donde la enfermedad de Behçet es más prevalente y en individuos con la enfermedad; también se encuentra con más frecuencia en los países de Asia oriental y la cuenca mediterránea que en los del norte de Europa o América. Así, aunque deben de existir otros factores, la contribución global del alelo en la susceptibilidad a la enfermedad se sitúa alrededor de un 20%¹⁰. Por otro lado, parece ser que también determina la gravedad de la enfermedad y es más frecuente en pacientes que desarrollan uveítis posterior y enfermedad del sistema nervioso central³.

Factores ambientales

En cuanto a los factores ambientales, determinados microorganismos son a los que se ha apuntado en más ocasiones como causa de la enfermedad. De este modo, ciertos virus como el del herpes simple, el de la hepatitis C y el parvovirus B19, y bacterias como *Streptococcus sanguis* podrían encontrarse implicados³. Asimismo, numerosos trabajos recientes están demostrando el papel que ciertos antígenos (como la proteína del shock térmico, ampliamente distribuida entre microorganismos y en el ser humano) tendrían en la inducción de la respuesta inflamatoria de la enfermedad como consecuencia de reacciones de inmunidad cruzada¹¹.

Alteraciones inmunitarias

En los individuos con EB hay un estado proinflamatorio que se caracteriza por la producción de citocinas de tipo Th1. No se conoce con exactitud si este fenómeno es espontáneo o inducido, pero al parecer podría estar relacionado con la susceptibilidad genética individual. A este estado proinflamatorio de base, se añadirían ciertas respuestas inmunitarias inducidas por determinados an-

TABLA I. Frecuencia y epidemiología de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet

MANIFESTACIÓN	FRECUENCIA (%)
Aftas orales	97-99
Úlceras genitales	85
Lesiones papulopustulosas	85
Prueba de patergia	60 (predominantemente en países mediterráneos y Japón)
Eritema nudoso	50
Uveítis	50
Artritis	30-50
Tromboflebitis	25
Trombosis venosa profunda	5
Afección del sistema nervioso central	5
Epididimitis	5
Aneurismas arteriales	4
Lesiones gastrointestinales	1-30 (más frecuente en Japón)

Adaptada de Yazici et al⁴.

TABLA II. Manifestaciones clínicas en el Hospital de Sabadell (Corporació Sanitària Parc Taulí)

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	FRECUENCIA, N (%)
Úlceras orales recurrentes	
Sí	18 (100)
No	0
No recogido	0
Úlceras genitales	
Sí	16 (88,9)
No	2 (11,1)
No recogido	0
Manifestaciones cutáneas	
Sí	11 (61,1)
No	3 (16,7)
No recogido	4 (22,2)
Artritis	
Sí	9 (50)
No	5 (27,8)
No recogido	4 (22,2)
Manifestaciones oculares	
Sí	8 (44,4)
No	8 (44,4)
No recogido	2 (11,1)
Manifestaciones neurológicas	
Sí	7 (38,9)
No	7 (38,9)
No recogido	4 (22,2)
Manifestaciones digestivas	
Sí	6 (33,3)
No	8 (44,4)
No recogido	4 (22,2)
Manifestaciones vasculares	
Sí	4 (22,2)
No	11 (61,1)
No recogido	3 (16,7)

Datos recogidos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Behçet desde 1980 a 2008 (n = 18).

tígenos que acabarían ocasionando el daño endotelial subyacente al desarrollo de la enfermedad¹⁰.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EB son, con mucho, las mucocutáneas. Así, las aftas orales recurrentes aparecen casi en el 100% de los pacientes, suelen ser el signo inicial de la enfermedad y constituyen la manifestación más frecuente y el principal criterio diagnóstico. Siguen en frecuencia las úlceras genitales y determinadas manifestaciones cutáneas, oculares y articulares, aunque cualquier órgano o sistema puede verse afectado (tablas I y II).

Manifestaciones mucocutáneas

Las aftas orales se caracterizan por ser recurrentes y dolorosas y porque pueden aparecer en cualquier localización de la cavidad oral, con frecuencia en la lengua, las encías o el paladar blando. Desde el punto de vista morfológico, son lesiones redondeadas, de borde bien delimitado y eritematoso, y su superficie se halla recubierta por una pseudomembrana amarillenta. Se clasifican en aftas menores, mayores y herpetiformes. Las aftas menores son las que se encuentran con más frecuencia (constituyen el 80% de las manifestaciones



Figura 1. Afta mayor en la mucosa del labio inferior en un paciente con enfermedad de Behçet.

orales) y se presentan como ulceraciones múltiples y superficiales de menos de 10 mm de diámetro, que se curan en 1 semana sin dejar cicatriz. Las aftas mayores (fig. 1) son más grandes y profundas y al curarse dan lugar a cicatrices residuales. Las aftas herpetiformes son pequeñas y numerosas y aparecen agrupadas¹².

Las úlceras genitales son menos frecuentes que las orales. Suelen ser dolorosas y de morfología similar a las orales, pero más profundas, más grandes y de bordes irregulares. Por lo general, se curan en 1 mes y dan lugar a cicatrices residuales¹². En cuanto a la localización, en el varón aparecen con más frecuencia en el escroto (fig. 2) y en la mujer en los labios⁴, aunque también pueden asentar en otras localizaciones como el pene o la vagina y el cérvix, respectivamente¹².

Como se ha comentado, la piel es un órgano diana predilecto en la EB. Las lesiones cutáneas que pueden encontrarse son muy diversas, pero las más frecuentes son las lesiones papulopustulosas (fig. 3) y las de tipo eritema nudoso (*eritema nodoso-like*) (fig. 4). Éstas se localizan, por lo general, en las extremidades inferiores,



Figura 2. Úlcera genital localizada en el escroto de un paciente con enfermedad de Behçet.



Figura 3. Lesiones papulopustulosas durante la enfermedad de Behçet.

aunque también pueden aparecer en los brazos, el cuello o la cara¹⁴. Parece ser que afectan con más frecuencia al sexo femenino³. Las lesiones papulopustulosas o acneiformes son más frecuentes en varones y se localizan en la espalda, la cara y la región posterior del cuello. La tromboflebitis migratoria superficial, otra de las lesiones cutáneas de la enfermedad, aparece también con más frecuencia en varones¹⁵.

El test de patergia consiste en realizar una pequeña punción con una aguja estéril en el antebrazo del paciente y se considera positivo cuando aparece un nódulo eritematoso o una pústula aséptica de más de 2 mm de diámetro a las 24-48 h de la punción. En la EB aparece en un 60% de los casos y, aunque también puede darse en otras dermatosis neutrofílicas, en este caso constituye un criterio diagnóstico³.

Otras lesiones cutáneas que se han descrito en asociación con la EB son vasculitis leucocitoclásticas, vasculitis necrosantes con formación de ampollas, lesiones tipo eritema multiforme, lesiones perniosisiformes¹⁶, lesiones de eritema elevatum diutinum, infartos subun-



Figura 4. Nódulos subcutáneos *eritema nodoso-like* en la enfermedad de Behçet.

gueales, ampollas hemorrágicas, furúnculos y abscesos¹⁷, lesiones tipo panarteritis nudosa¹⁸, tipo síndrome de Sweet¹⁹ o tipo pioderma gangrenoso y úlceras extra-genitales²⁰, entre otras.

Manifestaciones oculares

Las lesiones oculares aparecen en un 50% de los pacientes con EB y son la principal causa de morbilidad (en Japón la EB es la causa más frecuente de ceguera adquirida). Afectan con más frecuencia a los varones, y en ellos el curso y el pronóstico son más graves⁴. Estas manifestaciones suelen aparecer años después del inicio de la enfermedad (sólo en un 10% de los casos se inicia con ellas) y los pacientes pueden referir síntomas subjetivos como visión borrosa, dolor, fotofobia o lagrimeo³.

La afección ocular puede asentar tanto en la úvea como en la retina. Los episodios de uveítis anterior suelen evolucionar hacia la resolución ad integrum, pero los brotes repetidos y el hipopión pueden ocasionar cambios estructurales irreversibles como deformidades en el iris y, en consecuencia, glaucoma²¹. Las formas más graves son las que cursan con afección retiniana. Los ataques en forma de uveítis posterior ocasionan exudados y hemorragias retinianas, papiledema y alteraciones de la mácula, de forma que los brotes repetidos pueden condicionar sinequias y cicatrices retinianas que conducen a una disminución progresiva de la agudeza visual²². En la actualidad, con los tratamientos disponibles, las cegueras por EB se han reducido muchísimo en todo el mundo.

Manifestaciones articulares

Las artralgias o artritis, tanto en su forma monoarticular como en la poliarticular, aparecen en un 50% de los pacientes con EB⁴. No obstante, lo más frecuente es que la afección sea monoarticular, especialmente una rodilla. Otras articulaciones implicadas con frecuencia son las muñecas, las caderas y los tobillos²³. De cualquier modo, nos encontraríamos ante una artritis no erosiva y no deformante en la que se encontrarían infiltrados sinoviales constituidos por neutrófilos y células mononucleares¹⁵. De forma característica, los pacientes con artritis presentan más lesiones acneiformes que aquellos sin artritis²⁴.

Manifestaciones que afectan otros órganos y sistemas

Sistema gastrointestinal. Las manifestaciones gastrointestinales aparecen, por lo general, en forma de ulceraciones de la mucosa ileal terminal o del ciego, pero también pueden asentar en el colon transversal y el descendente o en el esófago²⁵. Desde el punto de vista clínico, los pacientes suelen referir dolor cólico, diarreas o melenas. Como ya se comentó, estas manifestaciones aparecen con relativa frecuencia en Japón (un tercio de los pacientes), mientras que son raras en pacientes de Oriente Medio o de la cuenca mediterránea⁵.

Sistema nervioso central (SNC). La afección neurológica aparece en un 5% de los pacientes, constituye una de las manifestaciones clínicas más graves y aparece con más frecuencia en varones en quienes la enfermedad se inició en edades tempranas³. La afección parenquimatosa del SNC es la forma más frecuente (80%) y da lugar a la aparición de síntomas y signos piramidales como déficit motores y, también, síntomas psiquiátricos. El curso suele ser crónico y progresivo, y suele conducir a la demencia en un 30% de los pacientes. La trombosis del seno dural es la segunda forma de presentación clínica en frecuencia (20%), tiene buen pronóstico y se presenta en forma de cefalea y papiledema. Por el contrario, la neuropatía periférica es extremadamente rara en la EB^{26,27}.

Afección de grandes vasos. La tromboflebitis venosa superficial (que se manifiesta en la piel en forma de nódulos, en ocasiones difíciles de diferenciar de los de tipo eritema nudoso) o profunda, se ve con relativa frecuencia en las extremidades inferiores y constituye la manifestación vascular de gran vaso más frecuente. Sin embargo, la obstrucción u oclusión de venas de mayor calibre, como la vena cava o las venas suprahepáticas, aunque posible, es menos frecuente^{28,29}. La afección de arterias de gran tamaño se puede manifestar en forma de aneurismas, que pueden ser multifocales u oclusiones arteriales periféricas. Los aneurismas son especialmente graves cuando aparecen en el pulmón. En la actualidad, y a pesar de los tratamientos disponibles, la mortalidad debida a estos últimos alcanza un 20% en pacientes con EB³⁰.

Otros. Como se comentó al principio, cualquier órgano de la economía puede verse afectado en el curso de la EB. Así, además de los aneurismas pulmonares, en el pulmón pueden encontrarse otras lesiones como fistulas arteriobronquiales, trombosis, afección pleural o parenquimatosa e incluso fibrosis³⁰. La afección renal se ha descrito con escasa frecuencia, pero se han publicado casos aislados de glomerulonefritis y amiloidosis sistémica en el contexto de la enfermedad³. En cuanto al corazón, se han descrito lesiones en forma de fibrosis endomiocárdica, valvulopatías o vasculitis de las arterias coronarias, todas ellas de extrema gravedad³. En el músculo también pueden aparecer fenómenos inflamatorios y se puede encontrar miositis localizada o generalizada en pacientes con la enfermedad⁴.

DIAGNÓSTICO

Dado que no se dispone de una prueba de laboratorio ni de un signo clínico patognomónico que permitan el diagnóstico de la EB, éste es meramente clínico y se basa en una serie de criterios que fueron propuestos en 1990 por un grupo internacional de trabajo, el International Study Group for Behçet's disease³¹ (tabla III).

Para establecer el diagnóstico es preciso que haya aftas orales recurrentes y dos o más de los siguientes criterios: úlceras genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas o una prueba de patergia positiva.

TABLA III. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet³¹

MANIFESTACIÓN	DESCRIPCIÓN
Aftas orales recurrentes	Aftas menores, aftas mayores o aftas herpetiformes Observadas por el médico o el paciente; al menos 3 recurrencias en un período de 12 meses
Úlceras genitales recurrentes	Úlceras genitales recurrentes o cicatrices Observadas por el médico o el paciente
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior, células en el vítreo por lámpara de hendidura o vasculitis retiniana observada por un oftalmólogo
Lesiones cutáneas	Lesiones tipo eritema nudoso observadas por el médico o por el paciente, pseudofoliculitis, lesiones papulopustulosas o lesiones acneiformes compatibles con EB observadas por el médico en pacientes postadolescentes y que no estén recibiendo corticoides
Prueba de patergia positiva*	Pápula eritematosa de más de 2 mm de diámetro en la zona de punción, leída por el médico a las 48 h

*Dado que es poco frecuente que los individuos norteamericanos y de Europa del norte tengan una prueba de patergia positiva, es razonable sustituirla por cualquiera de los siguientes: aneurismas arteriales, flebitis o vasculitis cerebral.

Dado que la EB puede presentar manifestaciones clínicas muy variadas y, en ocasiones, poco características y poco frecuentes, existen casos en los que el diagnóstico puede ser extremadamente difícil. Se debe sospechar esta enfermedad en esas ocasiones y puede ser de utilidad solicitar la determinación del HLA-B51 y concentración sérica de inmunoglobulina D, que pueden encontrarse incrementados en individuos con enfermedad activa³.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes experimentan una remisión con el paso del tiempo y el riesgo de muerte se va reduciendo con el curso de la enfermedad. Sin embargo, la mortalidad se debe, en su mayor parte, a aneurismas pulmonares y complicaciones neurológicas. La causa más importante de morbilidad por EB sigue siendo la afección ocular (en la actualidad, la pérdida de visión afecta al 20% de los pacientes con EB y afección ocular). Tanto ésta como los aneurismas pulmonares y las manifestaciones neurológicas afectan con mayor frecuencia a varones jóvenes³². Por otro lado, muchos pacientes con la enfermedad, en especial las mujeres de más de 40 años, cuentan con un pronóstico muy favorable y, por lo tanto, pueden ser tratados y controlados de forma sintomática⁴.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la EB depende de las manifestaciones clínicas y de su gravedad en cada momento, por lo que debe individualizarse y debe contar con la participación de un equipo multidisciplinario. El objetivo del tratamiento no es la curación de la enfermedad, sino que debe dirigirse hacia el control de los síntomas y, en es-

pecial, hacia la prevención de posibles daños orgánicos irreversibles. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento precoces son fundamentales, ya que podrían modificar el curso de la enfermedad³³. A grandes rasgos, las alternativas terapéuticas existentes en función del órgano o sistema afectado se resumen en la tabla IV.

En cuanto a las manifestaciones mucocutáneas, se ha ensayado una gran variedad de fármacos, tales como los corticoides, la colchicina, la ciclofosfamida, etc., pero no se dispone de estudios controlados que permitan comparar su eficacia y su seguridad. De todos modos, los fármacos utilizados de forma más amplia hasta la actualidad para el manejo de las lesiones mucocutáneas en la EB se resumen a continuación.

Tratamiento tópico de las lesiones mucocutáneas

Corticoides. Los corticoides tópicos de alta potencia son útiles para el tratamiento de las aftas orales y las úlceras genitales, en especial cuando se utilizan en etapas precoces³⁴. Para úlceras más profundas y grandes, puede ser útil la triamcinolona intralesional, y en casos más graves y resistentes, puede recurrirse a los corticoides sistémicos³³. Los corticoides en combinación con antibióticos se pueden usar para reducir la gravedad de los brotes de úlceras genitales, para las úlceras extragenitales y para las lesiones papulopustulosas³⁵.

Agentes antimicrobianos. Los antisépticos utilizados en enjuagues alivian el dolor por las aftas orales³⁶. Las tetraciclinas (y otros antibióticos como la cefalexina y la penicilina G) disueltas en agua en forma de colutorio se han utilizado para la aftosis oral recidivante y las aftas orales de la EB, y parece ser que alivian el dolor y reducen la duración de las lesiones³³.

Sucralfato. Gracias a sus propiedades inductoras de la proliferación de fibroblastos y de la formación de tejido de granulación, el sucralfato, aplicado de forma tópica en las úlceras genitales y en forma de enjuagues en las aftas orales, también puede ser de utilidad³⁶.

Otros. Otros fármacos utilizados por vía tópica para el control sintomático de las aftas orales y/o genitales son los anestésicos lidocaína al 2-5%, mepivacaína al 1,5% o tetracaína al 0,5-1%; el nitrato de plata al 5% en solución; determinados agentes antiinflamatorios como el diclofenaco al 3%; inhibidores de los leucotrienos como el amlexanox al 5%; el ácido acetilsalicílico al 5%; el G-CSF (factor estimulador de las colonias de macrófagos-granulocitos)³⁷; el interferón (IFN) alfa en hidrogel; la ciclosporina A o la prostaglandina E2 entre otros. Como norma general, debe recomendarse a los pacientes que mantengan una correcta higiene dental y que eviten los agentes irritantes³³.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico de las manifestaciones mucocutáneas debe plantearse en casos graves, en aquellos

TABLA IV. Tratamiento de la enfermedad de Behçet

TRATAMIENTO	DOSIS	TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA	TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS
Corticoides tópicos			
Triamcinolona acetónido (pomada)	3 veces/día	Úlceras orales	
Betametasona (pomada)	3 veces/día	Úlceras genitales	
Betametasona (colirio)	1-2 gotas 3 veces/día	Uveítis anterior, vasculitis retiniana	
Dexametasona	1-1,5 mg inyectados bajo la cápsula de Tenon para brotes oculares	Vasculitis retiniana	
Corticoides sistémicos			
Prednisolona	5-20 mg/día v.o.		Eritema nudoso, uveítis anterior, vasculitis retiniana, artritis
	20-100 mg/día v.o.	Lesiones gastrointestinales, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis	Vasculitis retiniana, trombosis venosa
Metilprednisolona	1.000 mg/día durante 3 días i.v.	Meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis	Lesiones gastrointestinales, trombosis venosa
Tropicamida (colirio)	1-2 gotas dos veces/día	Uveítis anterior	
Tetraciclina	250 mg disueltos en agua una vez/día (colutorio)		Úlceras orales
Colchicina	0,5-1,5 mg/día v.o.	Úlceras orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis, eritema nudoso, uveítis anterior, vasculitis retiniana	Artritis
Talidomida	100-300 mg/día v.o.		Úlceras orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis
Dapsona	100 mg/día v.o.		Úlceras orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis, eritema nudoso
Pentoxifilina	300 mg/día v.o.		Úlceras orales, úlceras genitales, pseudofoliculitis, eritema nudoso
Azatioprina	100 mg/día v.o.		Vasculitis retiniana, artritis, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis, trombosis venosas
Clorambucilo	5 mg/día v.o.		Vasculitis retiniana, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis, trombosis venosas
Ciclofosfamida	50-100 mg/día v.o.		Vasculitis retiniana, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis, trombosis venosas
	700-1.000 mg i.v.		Vasculitis retiniana, meningoencefalitis aguda, lesiones crónicas y progresivas del SNC, arteritis, trombosis venosas
Metotrexato	7,5-15 mg/semana v.o.		Vasculitis retiniana, artritis, lesiones crónicas y progresivas del SNC
Ciclosporina ^a	5 mg/kg/día v.o.	Vasculitis retiniana	
Interferón alfa	5 MU/día i.m. o s.c.		Vasculitis retiniana, artritis
Indometacina	50-75 mg/día v.o.	Artritis	
Sulfasalazina	1-3 g/día v.o.	Lesiones gastrointestinales	Artritis
Warfarina ^b	2-10 mg/día v.o.	Trombosis venosa	Arteritis
Heparina ^b	5.000-20.000 U/día s.c.	Trombosis venosa	Arteritis
Aspirina	50-100 mg/día v.o.	Arteritis, trombosis venosa	Lesiones crónicas y progresivas del SNC
Dipiridamol	300 mg/día v.o.	Arteritis, trombosis venosa	Lesiones crónicas y progresivas del SNC
Cirugía			Lesiones gastrointestinales, arteritis, trombosis venosas

^aLa ciclosporina está indicada en pacientes con meningoencefalitis agudas o con lesiones del sistema nervioso central (SNC).

^bEstos fármacos se han de utilizar con precauciones en pacientes con lesiones vasculares pulmonares.

Adaptada de Tsuyoshi et al³.

que no responden al tratamiento tópico o en los que éste no es posible. Esta modalidad terapéutica también se ha de considerar en pacientes jóvenes con afección mucocutánea severa, con el fin de prevenir potenciales manifestaciones sistémicas más graves³³. Así, los corticoides orales se han usado ampliamente en los casos resistentes al tratamiento tópico³⁸. La colchicina administrada

por vía oral (0,5-2 mg/día), se ha utilizado de forma clásica para el tratamiento de las aftas orales y en la EB parece ser útil, además, para el control de las úlceras genitales y de las lesiones tipo eritema nudoso, sobre todo en las mujeres³⁹. La pentoxifilina (dosis máxima, 400 mg tres veces al día) también se ha demostrado eficaz en el manejo de las úlceras orales y genitales y parece ser que

en asociación con la colchicina muestra una actividad sinérgica⁴⁰. La dapsona a dosis de 100 mg/día parece útil en el control de las úlceras orales y genitales y de las lesiones tipo eritema nudoso. El levamisol parece eficaz, además, para las úlceras gastrointestinales y la azatioprina a dosis de 1-2,5 mg/kg/día se muestra efectiva, también, para la artritis, del mismo modo que la talidomida³⁸. Otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina o el metotrexato también se han venido utilizando ampliamente. La primera es eficaz para el control de las lesiones papulopustulosas, las de tipo eritema nudoso y las manifestaciones neurológicas, oculares y articulares, además de las mucosas. Para algunos autores constituye el tratamiento de elección de la tromboflebitis⁴¹.

Además de todos los señalados, en la actualidad se están utilizando los agentes biológicos contra el factor de necrosis tumoral infliximab y etanercept en el tratamiento de la EB. Infliximab se ha mostrado eficaz en el control de las úlceras urogenitales y gastrointestinales y de la tromboflebitis tras una o dos infusiones a dosis de 3-10 mg/kg⁴², y etanercept parece ser útil en el tratamiento de las úlceras orales y de las lesiones cutáneas papulopustulosas y nodulares⁴³. No obstante, se necesitan estudios controlados y seguimientos más prolongados para conocer el efecto a largo plazo de estos fármacos.

AGRADECIMIENTOS

Dr. Miguel Ribera por la cesión de las imágenes clínicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med*. 2004;3:10-20.
- Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol*. 2003;42:803-6.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med*. 1999;341:1284-91.
- Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:148-55.
- Yurdakul S, Tüzün N, Yurdakul I, Hamuryudan V, Yazici H. Gastrointestinal involvement in Behçet's syndrome: a controlled study. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:208-10.
- Yazici H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:74-5.
- Nakae K, Masaki F, Hashimoto T, Inaba G, Mochizuki M, Sakane T. Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. En: Wechsler B, Godeau P, editores. *Behçet's disease*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1993. p. 145-51.
- Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Beçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J*. 1997;38:411-22.
- Ricart JM, Todolí J, Dilata JJ, Calvo J, Román J, Santaolara M, et al. Enfermedad de Behçet: estudio de 74 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:496-9.
- Gül A. Behçet's disease: an update on the patogénesis. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19 Suppl 24:S6-12.
- Shaker O, Ay El-Deen MA, Hadidi EL, Grace BC, El Sherif H, Abdel Halim A. The role of heat shock protein 60, vascular endothelial growth factor and antiphospholipid antibodies in Behçet disease. *Br J Dermatol*. 2007;156:32-7.
- Önder M, Güler MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J EADV*. 2001;15:126-36.
- Mat MC, Goksugur N, Engin B, Yurdakul S, Yazici H. The frequency of scarring alter genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol*. 2006;45:554-6.
- Gürler A, Boyrat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J*. 1997;38:423-5.
- Kaklamani VG, Variopoulou G, Kaklamani PG. Behçet disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;27:197-217.
- Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, Senesi C, Truglia MC, Padula A, et al. Behçet's disease with unusual cutaneous lesions. *J Rheumatol*. 1999;26:2469-72.
- Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Alpaslan Acar M, Memiflo lu HR, E Baflarant. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J EADV*. 2003;17:521-4.
- Serra-Guillén C, Llombart B, Alfaro-Rubio A, Hueso L, Martorell-Calatayud A, Requena C, et al. Enfermedad de Behçet con lesiones cutáneas de panarteritis nodosa. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:213-8.
- Hassikou H, Tabache F, Baaj M, Safi S, Hadri L. Sweet's syndrome in Behçet's disease. *Joint Bone Spine*. 2007;74:495-6.
- Liao YH, Hsiao GH, Hsiao CH. Behçet's disease with cutaneous changes resembling polyarteritis nodosa. *Br J Dermatol*. 1999;140:368.
- Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14:67-9.
- Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, Huseyin Altunbas H, Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:373-80.
- Yurdakul S, Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yalçın B, Altaç M, et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 1983;42:505-15.
- Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hizli N, Yazici H. Papulopustular skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1074-6.
- Kasahara Y, Tanaka S, Nishino M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behçet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature. *Dis Colon Rectum*. 1981;24:103-6.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122: 2171-82.
- Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*. 2001;248:95-103.
- Koç Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1992;19:402-10.
- Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol*. 1992;19:341-3.
- Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med*. 2004;117:867-70.
- Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y, Hamza M, Dilsen N, Kansu E, et al. Criteria for diagnosis of Behçet's disease (International Study Group for Behçet's Disease). *Lancet*. 1990;335:1078-80.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a two-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82:60-76.
- Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:532-9.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:1-18.
- Yazici H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behçet's syndrome. *Drugs*. 1991;42:796-804.
- Alpsoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulcerations of Behçet's disease: A randomised, placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol*. 1999;135:529-32.
- Bacanli A, Yerebakan Dicle O, Parmaksizoglu B, Yilmaz E, Alpsoy E. Topical granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of oral and genital ulcers of patients with Behçet's disease. *J EADV*. 2006;20:931-5.
- Lin P, Liang G. Behçet disease. Recommendation for clinical management of mucocutaneous lesions. *J Clin Rheumatol*. 2006;12:282-6.
- Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y. A double-blinded trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2686-92.
- Chang EM, Liang GC. Pentoxifylline use for Behçet's disease: a follow-up cohort study. *Arthritis Rheum*. 2001;44:S120.
- Cantini F, Salvarani C, Niccoli L, Padula A, Arena AI, Bellandi F, et al. Treatment of thrombophlebitis of Behçet's disease with low dose cyclosporin A. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:391-2.
- Rozenbaum M, Rosner I, Portnoy E. Remission of Behçet's syndrome with TNF alpha blocking treatment. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:283-4.
- Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol*. 2005;32:98-105.