

## GENETICA

## ENFERMEDAD DE BEHCET

Gustavo Adolfo Mora Hernández\*  
 Carlomagno Ríos Sanabria\*\*

## SUMMARY

**Behcet's disease is a chronic and rare disease. The main symptom is the triad of oral ulcers, genital and ocular involvement, but can affect all systems. Presents more frequent worldwide distribution in Turkey, Middle East and Far East. In America and Europe it is rare. It is characterized by periods of remission and exacerbation of the disease and its association with the histocompatibility antigen HLA-B51 (B5) suggests a genetic predisposition. The diagnosis is made by means of the criteria of the International Study Group for Behçet's Disease.**

## INTRODUCCION

La enfermedad de Behcet es un trastorno crónico, poco común, multisistémico, de etiopatogenia no bien esclarecida considerado de naturaleza autoinmune por consistir la lesión patológica en una vasculitis. La primera descripción data del siglo V a. C., cuando Hipócrates describió un síndrome caracterizado por coroiditis recurrente, asociado a úlceras orales y genitales. En 1930 el oftalmólogo griego Benedictus Adamantiadis reporta un caso similar con la tríada característica de úlceras orales, genitales y uveítis, agregando

compromiso articular. En 1937 el dermatólogo Turco Hulusi Behcet la describe como un Síndrome caracterizado por úlceras orales, genitales e inflamación ocular. Aunque la enfermedad de Behcet tiene distribución mundial, es poco frecuente en América y Europa, pero es más frecuente en Turquía, Oriente Medio y el Lejano Oriente, coincidiendo con la antigua " Ruta de la Seda " de Marco Polo. Afecta principalmente a los adultos jóvenes y los hombres tienen complicaciones vasculares más graves. Se caracteriza por períodos de remisión y de exacerbación de frecuencia y duración

\*. Médico Asistente General. Área Rectora de Salud de San Isidro de Heredia.

\*\* Médico Asistente General. Área Rectora de Salud de Aguas Zarcas.

impredicibles<sup>2, 4, 7, 8, 10, 12, 14</sup>. Al ser una enfermedad heterogénea en su presentación inicial puede ser uno de los factores que afecta el reconocimiento rápido y por lo tanto, el diagnóstico temprano, lo que posiblemente da lugar al aumento de la morbilidad y mortalidad<sup>5</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

Es más común en los países de la cuenca mediterránea oriental y Asia (antigua ruta de la seda) y muy frecuente en Turquía, con 80 a 370 casos por 100.000 habitantes<sup>4, 11</sup>. En países como Japón, Corea, China, Irán o Arabia Saudí varía entre 13,5-20 casos por 100.000 habitantes. En Norteamérica y norte de Europa es de 1 por 15.000 a 1 por 500.000. En España la prevalencia es baja, estimada en 5-10 casos por 100.000 habitantes. Afecta a adultos jóvenes entre 20-40 años, predomina en la mujer en las áreas menos prevalentes y en el hombre en las de mayor prevalencia<sup>6, 11</sup>.

## PATOGENESIS Y FISIOPATOLOGIA

La dispar prevalencia geográfica de la enfermedad y su asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B51 (B5) sugiere una predisposición genética<sup>7</sup>. Aunque la patogénesis de la Enfermedad de Behcet sigue

siendo poco conocida, se cree como para muchos síndromes autoinmunes o autoinflamatorios, que ciertos factores infecciosos (en particular, antígenos de Streptococcus) y / o ambientales son capaces de desencadenar la sintomatología en individuos con determinadas variantes genéticas<sup>11</sup>. Antígenos de estreptococos mostraron aumentar la interleucina (IL) -6 y la producción de interferón (IFN) -  $\gamma$  por las células T en pacientes con enfermedad de Behcet, y una reacción cruzada con una proteína de choque térmico de 65 kD que comparte antigenicidad con antígenos de la mucosa oral. Recientemente, se ha identificado una asociación en los locus IL23R e IL12RB2. La implicación de las células T y leucocitos polimorfonucleares se apoya en estudios patológicos que muestran la infiltración perivascular de células T de memoria y leucocitos polimorfonucleares en las lesiones vasculíticas de pacientes con compromiso arterial y del sistema nervioso central<sup>11</sup>. La enfermedad de Behcet se ha asociado con genes HLA, como el HLA-B51/B512 y el gen MICA13 (factor de riesgo genético de enfermedad de Behcet) y con otros genes no HLA, como el gen 1-ICAM, gen sintetasa óxido nítrico endotelial, gen de TNF- $\gamma$  y gen MEFV<sup>1, 4</sup>. Los antígenos de los estreptococos aun no patógenos, ya sea en la

cavidad oral, las amígdalas o en las caries, están estrechamente relacionados en pacientes que expresan el gen del HLA B51 como factor intrínseco en la patogenia de esta enfermedad<sup>1</sup>. Recientemente se describió que la mutación R92Q en el gen TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*), que causa otro defecto de la inmunidad innata, está aumentada en la enfermedad. En relación con la patogenia, en el suero de estos pacientes se detectaron anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA) tipo IgM: anti-alfaenolasa. La alfaenolasa es una enzima intracelular que se expresa en la superficie de las células hematopoyéticas estimuladas por polisacáridos. Una vez en la superficie celular, se une a proteínas (proteínas de choque calórico, HSP) que interactúan con receptores específicos (receptores *toll-like*, TLR), para ser presentados al sistema inmunológico e inducir una respuesta mediada por los linfocitos T CD8, la liberación de citocinas proinflamatorias (interleucinas, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma), la formación de autoanticuerpos y complejos inmunológicos locales dirigidos al endotelio, lo que provoca fenómenos de vasculitis y, de manera secundaria, trombosis. Los microorganismos mencionados

pueden expresar en su superficie alfa-enolasa y otras proteínas, y desencadenar, mediante una reacción cruzada, esta misma respuesta inmunológica<sup>1,4</sup>. Otros aspectos de la enfermedad de Behcet son la hiperreactividad neutrofílica directa o mediada por citocinas, la participación predominante de los linfocitos helper Th 1, responsables de la hipersensibilidad retardada proinflamatoria y la disfunción endotelial, característica de esta enfermedad, en la que se han implicado concentraciones altas de óxido nítrico y de homocisteína. Los pacientes cursan con un estado de hipercoagulabilidad, resultado del incremento de los factores de coagulación<sup>1</sup>.

## CUADRO CLINICO

Las lesiones mucocutáneas constituyen el sello distintivo de la Enfermedad de Behcet. Las Aftas bucales ocurren en el 98% de los casos y son obligatorias en los criterios internacionales de clasificación. Las úlceras orales son dolorosas, únicas o múltiples y pueden aparecer en: lengua, faringe, y membranas mucosas labiales<sup>1,11,12,14</sup>. La lesión típica es redonda con un borde afilado, eritematosa y elevado, en su mayoría de 1 a 3 cm de diámetro cubierta con una pseudomembrana amarillento. Las lesiones se curan en unos 10 días en su mayoría

sin dejar cicatriz. Las úlceras genitales ocurren en 60 a 65 % de los casos y son muy sugestivas del diagnóstico de Enfermedad de Behcet. Están localizados en el escroto en los hombres, con menos frecuencia en el pene o en la uretra y en las mujeres en la vulva y la vagina, pueden ser muy dolorosas o indoloras, dejando cicatrices en el 50% de los casos<sup>5, 11, 13</sup>. Las úlceras también pueden ocurrir en el esófago, el estómago, el intestino delgado y el área perianal, en el que pueden conducir a la perforación. Las manifestaciones cutáneas más frecuentes son el eritema nodoso y la pseudofoliculitis<sup>5,11,13</sup>. Las manifestaciones oculares son frecuentes y severas, a menudo bilaterales, con rápido compromiso de la función visual, incluyendo: uveítis anterior, catarata, glaucoma, vitritis, retinitis, panuveítis, edema retiniano, degeneración macular, oclusión arterial o venosa, desprendimiento de retina y ceguera<sup>1,4,11,13,14</sup>. La vasculitis es el proceso básico involucrando venas y arterias con tendencia a la trombosis. Puede presentar complicaciones como parálisis de nervios craneales, neuropatía óptica y papiledema con hipertensión endocraneana benigna<sup>11</sup>. La vasculitis involucra vasos de todo tamaño tanto venosos como arteriales, pero la afectación venosa es más común

que la arterial, la trombosis venosa es un trastorno grave que afecta diferentes sitios incluyendo la vena cava inferior, vena cava superior, arteria pulmonar, vasos suprahepáticos y cavidades cardíacas. La tromboflebitis superficial es transitoria y migratoria y muchas veces mal diagnosticada como eritema nodoso. La trombosis venosa profunda puede presentarse en varios lugares pero especialmente en grandes vasos: iliofemoral, vena cava superior, venas hepáticas (Síndrome de Budd-Chiari). El embolismo pulmonar no es frecuente<sup>11, 13</sup>.

La afectación cardíaca involucre las 3 capas. Se desarrolla miocarditis, endocarditis con insuficiencia aórtica o mitral, pericarditis, trombosis de las arterias coronarias, infarto agudo al miocardio y muerte súbita<sup>11</sup>. A nivel articular artralgiyas y / o artritis se producen en 45% de los casos. Las rodillas y los tobillos son los más involucrados, aunque las articulaciones más pequeñas también pueden verse afectadas<sup>1,11,13,14</sup>. Las afectaciones neurológicas son observadas en 20 a 40% de los casos, de manera tardía. Se puede presentar cefalea, meningitis, meningoencefalitis, convulsiones, hemiplejia o parálisis de nervios craneales. Los síntomas psiquiátricos incluyen cambios de personalidad<sup>5, 11, 13, 14</sup>. A nivel gastrointestinal presenta

nauseas, dolor abdominal, anorexia, diarrea y en ocasiones perforación intestinal. La región ileocecal es la más parte del tracto gastrointestinal más comúnmente afectada, pero el colon transversal, descendente y el esófago algunas veces se afecta. Histológicamente las úlceras intestinales son indistinguibles de las que aparecen en la Enfermedad de Crohn<sup>11</sup>. A nivel respiratorio la hemoptisis puede ser masiva y fatal, los derrames pleurales son raros y obligan a descartar embolismos pulmonares o infecciones nosocomiales<sup>11</sup>. Las manifestaciones genitourinarias son muy raras, pueden presentarse glomerulonefritis, trombosis arterial de la arteria renal y epididimitis entre otros<sup>11</sup>. A nivel linfático la esplenomegalia es excepcional. Si se presenta fiebre la afectación vascular debe de considerarse<sup>11, 13</sup>.

## DIAGNOSTICO

En La enfermedad de Behcet no existe una prueba biológica relevante para el diagnóstico. Los criterios internacionales de clasificación se han definido con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96%. La eritrosedimentación, PCR y otros reactantes de fase aguda rara vez se elevan durante la fase y / o recaídas agudas de la enfermedad pero no se correlacionan bien con

la actividad de la enfermedad. Anomalías de la fibrinólisis, el factor VIII elevado, complejos inmunes circulantes y crioglobulinemia se han reportado ocasionalmente. Leucocitosis es frecuente. La positividad del alelo HLA B 51 es de valor diagnóstico. La biopsia cutánea de la inyección intradérmica con solución salina fisiológica puede demostrar vasculitis con depósito de inmunocomplejos<sup>11</sup>.

La enfermedad de Behcet puede ser diagnosticada a través de los criterios propuestos por el International Study Group for Behcet 's Disease en 1990<sup>3</sup>:

1. Úlceras orales recurrentes que deben de estar presentes obligatoriamente, asociadas a cualquiera de los dos siguientes criterios.
2. Úlceras genitales recurrentes.
3. Lesiones oculares incluyendo uveítis anterior, uveítis posterior, vasculitis retiniana
4. Lesiones cutáneas incluyendo eritema nodoso, pseudofoliculitis y lesiones acneiformes.
5. Prueba positiva de patergia.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe de realizarse con enfermedades que comparten características clínicas comunes como: hemopatías, HIV, Enfermedad de Crohn, Lupus,

Dermatosis Bulosa, deficiencias vitamínicas, Sarcoidosis, uveítis infecciosa, síndrome antifosfolípido, trombofilias, arteritis de Takayasu y esclerosis múltiple<sup>11</sup>.

## PRONOSTICO

La Enfermedad de Behcet tiene un curso crónico con exacerbaciones y remisiones impredecibles, cuya frecuencia y severidad pueden disminuir con el tiempo. Después de los primeros cinco años, la enfermedad adquiere un curso estable o hacia la mejoría; después de la cuarta década, se disminuye la severidad clínica, con intervalos más largos de recurrencia entre las exacerbaciones. El pronóstico es bueno, a menos que haya compromiso de órganos vitales. La presentación en el género masculino y la edad de inicio temprano (antes de los 25 años) se han asociado con manifestaciones más graves de la enfermedad y aumento de la mortalidad. La positividad para el HLA-B51 generalmente no determina el pronóstico ni la respuesta a la terapia. En un estudio comparativo de Turquía y Reino Unido no se encontró asociación entre la presencia del alelo HLA-B51 y la gravedad de la enfermedad<sup>11, 13</sup>.

## TRATAMIENTO

Las aftas orales y genitales se manejan con la aplicación tópica de corticosteroides de alta potencia como terapia de primera línea (triamcinolona), aunque puede haber corticodependencia. Los corticoides sistémicos están reservados para lesiones mucocutáneas más graves y extensas<sup>11,13</sup>. El sucralfato induce proliferación de los fibroblastos dérmicos y formación de tejido de granulación. Un estudio doble ciego demostró que el uso de sucralfato en suspensión redujo la frecuencia, el dolor y el tiempo de curación de las aftas orales y genitales. Los resultados de este estudio también sugieren que puede ser usado en la prevención del desarrollo de aftas orales. La dosis recomendada es 5 ml cuatro veces al día como suspensión oral y aplicación tópica en lesiones genitales. Para el manejo del dolor se puede utilizar lidocaína viscosa al 1% o 2% tópica. Otras terapias tópicas incluyen clorhexidina 1% a 2%, tetraciclina en suspensión y tacrolimus<sup>11,13</sup>. El medicamento sistémico de elección, en el tratamiento de las aftas orales y genitales, es la colchicina; su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos. La colchicina oral (0,6 mg tres veces al día) disminuye en más del 50% el tamaño, la frecuencia y la

duración de las úlceras orales<sup>11,13</sup>. La azatioprina es el inmunosupresor con mayor evidencia científica; un estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo demostró reducción en la frecuencia y la severidad de las lesiones orales y cutáneas<sup>11,13</sup>. Varios estudios han encontrado que la talidomida es efectiva en el manejo de las lesiones mucocutáneas, úlceras gastrointestinales y artritis. El mecanismo de acción en la Enfermedad de Behcet es a través de la modulación de la citotoxicidad mediada por complejos inmunes circulantes y por neutrófilos. Está reservada para enfermedad grave y refractaria a otros tratamientos, por sus potenciales efectos adversos, como neuropatía periférica y teratogenicidad. Las manifestaciones cutáneas, especialmente el eritema nodoso, responden satisfactoriamente a colchicina, dapsona o corticoides sistémicos<sup>11,13</sup>. Para controlar el dolor, es útil la lidocaína viscosa aplicada tópicamente. Si después de tres a cuatro semanas estas terapias son inefectivas, puede adicionarse colchicina oral y/o corticoides sistémicos a bajas dosis. Si en tres a cuatro semanas no hay mejoría, se debe considerar agregar azatioprina o metotrexate. Si fallan todas estas intervenciones, el siguiente paso es el uso infliximab o etanercept.

El uso de ciclosporina e interferón  $\alpha$ -2a solo está indicado cuando no haya respuesta con inhibidores del TNF- $\alpha$ <sup>13</sup>.

## RESUMEN

La enfermedad de Behcet es una enfermedad crónica y poco común. La principal sintomatología es la triada de úlceras orales, genitales y afectación ocular, pero puede afectar todos los sistemas. Presenta distribución mundial, más frecuente en Turquía, Oriente Medio y Lejano Oriente. En América y Europa es poco frecuente. Se caracteriza por períodos de remisión y de exacerbación de la enfermedad y su asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B51 (B5) sugiere una predisposición genética. El diagnóstico se realiza por medio de los criterios del International Study Group for Behcet's Disease.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abaroa F, Hierro S, Jaimes V, Zazueta R. Adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Behçet. *Dermatol Rev Mex* 2013; 57:371-377.
2. Carvalho I, D, Oikawa I, F, Mitiko N, Tatsuko A. Síndrome de Budd-Chiari em associação com a doença de Behçet: revisão de literature. *Sao Paulo Med J*. 2011; 129(2):107-9.
3. de Souza F, Pereira D, Lage L, Gonçalves C. Síndrome de Behçet e Policondrite Recidivante: Síndrome

- MAGIC. Rev Bras Reumatol, v. 46, n. 2, p. 157-160, mar/abr, 2006.
4. de Souza F, Bertacini J.C, Gonçalves C. Síndrome de Behçet: à Procura de Evidências. Rev Bras Reumatol, v. 46, supl.1, p. 21-29, 2006.
  5. Fonseca A, Rocha-Filho P, Melo A. Neuro-Behçet: differential diagnosis of recurrent meningitis. Rev Med Chile 2013; 141: 114-118.
  6. García-Palenzuelaa R, Graña J, Varela M, Tovar M. Actualización de la enfermedad de Behçet. A propósito de 2 casos en atención primaria. Semergen. 2012; 38(1):33--39.
  7. González G, Pérez R, Satriano R, Rotondo M. Neuro-BeAçet: a propósito de un caso clínico. Arch Pediatr Urug 2007; 78(2): 139-145.
  8. Grigg E, Kane S, Katz S. Mimicry and Deception in Inflammatory Bowel Disease and Intestinal Behçet Disease. Gastroenterology & Hepatology Volume 8, Issue 2 February 2012.
  9. Merino G, Varas G, Díaz G, Gutiérrez M, Massardo L, Pacheco D, Villarroel F, Cuchacovich M. Eficacia del infliximab en pacientes con síndrome de Behçet portadores de úveo-retinitis grave., Méd Chile 2006; 134: 875-882.
  10. Moreno J, Anguita M, Carmona J, Pavlovic D, Siles J, Vallés F. Pericarditis constrictiva y enfermedad de Behçet: una asociación muy infrecuente. Revista Española de Cardiología 199; 52: 197-200. Marzo.
  11. Saadoun and Wechsler: Behçet's disease. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012 7:20.
  12. Santos A. Botequiao L, Ribeiro E, Botega J. Alterações psiquiátricas após corticoterapia em paciente com rara manifestação neurológica de Síndrome de Behçet e o papel da interconsulta psiquiátrica. Rev Psiqu Clin. 2009; 36(5):203-5.
  13. Toro A, Pinto L, Velásquez C, Márquez J. Enfermedad de Behçet. Revista Colombiana de Reumatología. Vol. 16 No. 1, Marzo 2009, pp. 97-111.
  14. Wurmman P, Díaz G, Sabugo F, Soto L, Solanesa F, Pino S, Merino G, Verdaguer J, Villarroel F, Cuchacovich M. Enfermedad de Behçet en Chile: Rev Méd Chile 2009; 137: 1333-1340.