

Síndrome de Behçet

Jorge Saavedra M.
Depto. Reumatología,
Hospital San Juan de Dios

Summary

Behçet syndrome is a vasculitis of a unclear pathogenesis, having diverse clinical diagnosis and manifestations which compromise different organs. In this article we review some of the pathogenic and clinical elements, diagnostic criteria, activity levels and severity of the syndrome. Emphasis is placed on the angio-behçet and neuro-behçet manifestations and treatment.

Key words: Behçet, angio-behçet, neuro-behçet.

El síndrome de Behçet es una vasculitis sistémica recurrente de origen desconocido, cuya prevalencia es variable en diferentes regiones del mundo. Su diagnóstico continúa siendo eminentemente clínico. Las formas de presentación varían según la región geográfica de origen del paciente; de esta manera se describe que el compromiso intestinal múltiple es mayor entre los turcos.¹

La patogenia de este síndrome es aún poco clara. Hasta el momento se han logrado identificar algunas asociaciones que ayudan a comprender mejor el cuadro. Existe un factor genético evidente, representado por la mayor frecuencia de HLA B-51, entre el 22% y 77%.^{2,3} En los pacientes con este síndrome se ha involucrado también al gen MICA, pero su relación no ha sido posible encontrarla siempre en todos los grupos estudiados. El factor infeccioso ha sido buscado reiteradamente, en particular, su relación con el virus herpes debido a la similitud de las lesiones clínicas, pero esto no ha sido comprobado siempre.^{1,3} Se han reportado otras evidencias respecto a la etiopatogenia de esta patología, cual es la mayor tasa de anticuerpos antiestreptococo sanguis, y, además, en estos pacientes se ha observado una relación con la HSP-60, de preferencia con las manifestaciones oculares.³

Finalmente, el factor de autoinmunidad también está presente, encontrándose un perfil de citoquinas tipo TH1

(IL-1, TNF- alfa, IFN-gama) y niveles elevados de linfocitos gama delta.¹

Respecto a la clínica, las úlceras orales siguen siendo el síntoma signo cardinal. Debe estar acompañado de un cortejo de otras manifestaciones que no siempre se presentan simultáneamente y que permiten realizar el diagnóstico. Actualmente se reconocen como criterios diagnósticos los del International Study Group de 1990 (Tabla 1). La presencia de úlceras orales, además de dos de estos criterios, establecen el diagnóstico. Existen también, desde el año 1987, los criterios del Behçet's Disease Research Committee, que fueron revisados en 2003 (Tabla 2); en ese informe se destacan síntomas adicionales y agregan exámenes de laboratorio. Separa a los tipos de Behçet en: completo, incompleto y sospechoso, incluye una lista de enfermedades para hacer el diagnóstico diferencial, propone índices de actividad y de severidad, lo cual es novedoso y de utilidad para el médico clínico (Tablas 3, 4, 5).

Tabla 1
CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DEL ISG DE 1990

- Úlceras orales recurrentes 3 veces o más en 1 año
- Úlceras genitales recurrentes
- Lesiones oculares: uveítis anterior uveítis posterior vasculitis retiniana
- Lesiones de piel: pseudofoliculitis papulopustulas acneiformes eritema nodoso
- patergia (80% turcos)

Tabla 2
CRITERIOS DIAGNOSTICOS REVISADOS PARA ENFERMEDAD DE BEHÇET (BD) RESEARCH COMMITTEE OF JAPAN IN 2003 (3)

Síntomas típicos:

- Ulceras aftosas recurrentes en mucosa oral.
- Lesiones de piel.
 - a) lesiones de piel con eritema nodoso.
 - b) tromboflebitis subcutánea.
 - c) folículo-pápulas, pápulas acneiformes. Cf.). Hipersensibilidad cutánea.
- Lesiones oculares.
 - a) iridociclitis.
 - b) uveítis posterior (retinocoroiditis).
 - c) si el paciente tiene los siguientes síntomas oculares después de (a) y (b), diagnostique como BD de acuerdo con a) y b) adherencia posterior del iris, pigmentación del lente, atrofia retinocoroidea, atrofia del nervio óptico, cataratas complicadas, glaucoma secundario, ruptura del bulbos oculi
- Ulceras genitales.

Síntomas adicionales:

- Artritis sin deformaciones o esclerosis.
- Epididimitis.
- Lesiones gastroenterológicas representadas por ulceraciones ileocecales.
- Lesiones vasculares.
- Lesiones del sistemas nervioso central moderadas o severas.

Criterios para el tipo de enfermedad

- Tipo completo.
Los cuatro síntomas típicos aparecen en el curso.
- Tipo incompleto.
- Tres de los cuatro síntomas típicos o dos de los síntomas típicos más dos de los síntomas adicionales aparecidos en el curso clínico.
- Lesiones oculares típicas y otro síntoma típico, o dos síntomas adicionales aparecidos en el curso clínico.

Sospecha de BD.

Aunque algunos síntomas típicos aparecen, el caso no cumple criterios para el tipo: Incompleto.

Síntomas adicionales típicos recurrentes o más severos.

Lesiones especiales

- Lesiones gastrointestinales-presencia de dolor abdominal y hemorragias ocultas confirmada.
- Lesiones vasculares-vasculitis de aorta, arterias, venas grandes o venas pequeñas debe realizarse el diagnóstico diferencial.
- Lesiones neurológicas-presencia de cefalea, paresia,

lesion cerebral espinal, síntomas mentales y otros síntomas deben confirmarse.

Laboratorio clínico

Laboratorio clínico contribuye al diagnóstico (no esencial)
 Test de patergia positivo o negativo (use agujas diámetro 18-22 G)
 Prick test para vacuna de estreptococo positivo o negativo
 Hipersensibilidad a estreptococo
 Debido a que muchos pacientes con BD muestran hipersensibilidad a estreptococo presente
 En mucosa oral, como el estreptococo sanguis, una severa respuesta de eritema se ve después de un prick test para antígeno de estreptococo (el diámetro de las agujas deben ser de 26 G).

Respuesta inflamatoria

VHS elevada, proteína c reactiva positiva, neutrofilia en sangre periférica, aumento de la actividad del complemento. HLA B-51 positivo

Hallazgos patológicos

Piel con lesiones similares con eritema nodoso, en fase aguda hay en el septo adiposo un infiltrado con neutrofilos y células mononucleares. Infiltración de células mononucleares es el hallazgo típico y la histología muestra una vasculitis linfocítica. La presencia o ausencia de vasculitis necrotizante debe confirmarse, mientras que su presencia sugiere una vasculitis sistémica y es complicada en un considerable número de pacientes

Puntos adicionales

Como para los síntomas típicos de lesiones de piel, uno de los criterios de a) a c) es suficiente para el diagnóstico si las lesiones ocurren frecuentemente. En caso de síntomas oculares, cualquiera de a) o b) es suficiente para el diagnóstico.

Síntomas oculares

Adhesión posterior del iris, pigmentación del lente, atrofia retinocoroidea, atrofia del nervio óptico, cataratas complicadas, glaucoma secundario, ruptura del bulbos oculi, todas las cuales ocurren después de iridociclitis y uveítis posterior; pueden diagnosticarse así como los síntomas típicos de las lesiones oculares si el origen de esta lesión no ha sido confirmado; sin embargo, debe definirse como hallazgo adicional al diagnóstico.

Síntomas adicionales

Debe prestarse atención a la presencia de muchas enfermedades que deben ser diagnóstico diferencial de BD. Si el diagnóstico diferencial no es suficiente, los síntomas deben definirse como hallazgos adicionales al diagnóstico.

Las manifestaciones del síndrome pueden ser amplias y, si bien las más conocidas son las mucocutáneas, existen otras frecuentes y que determinan pronóstico. Estas formas de presentación variarán en frecuencia de acuerdo, como se dijo anteriormente, a los diferentes sitios geográficos, y el compromiso podrá ser vascular (angio-Behçet), neurológico (neuro-Behçet), musculoesquelético, gastrointestinal, renal, cardíaco y pulmonar.

De las manifestaciones mayores destaca el angio-Behçet, que se presenta en el 7% al 33% de los casos. De éstos, sobre el 85% son tromboflebitis que pueden o no acompañar en el inicio a las lesiones orales, tienden a ser más frecuentes en hombres y están asociadas a pseudo-foliculitis o eritema nodoso. Actualmente se piensa que está más de acuerdo a la inflamación que a un desorden de coagulación.^{2,4} En este sentido, se han encontrado anticuerpos antiendotelina y de disfunción endotelial. La otra forma de presentación del angio-Behçet es el compromiso arterial, donde es menos frecuente la oclusión, y que se atribuye a compromiso del vasa vasorum. Se pueden observar aneurismas arteriales únicos o múltiples y de localización variada.

Otra manifestación mayor es el neuro-Behçet (5% de los casos). Se presenta aproximadamente a los seis años del diagnóstico. Es más prevalente en hombres, 1,4:

1 (5), y sus formas de presentación son: neuro-Behçet del sistema nervioso central o intra-axial; trombosis de los senos venosos cerebral o extra-axial; neuropsico-Behçet (poco frecuente) y el compromiso del sistema nervioso periférico. El síntoma más reiterado es la cefalea, especialmente si es severa, incapacitante, de reciente comienzo, o si ha cambiado en su carácter, incluso sin que exista otro síntoma neurológico. La clínica asimismo dependerá de la forma de presentación del neuro-Behçet. Por ejemplo, los síntomas de la forma intra-axial pueden ser: disartria, ataxia, confusión, hemiparesia, alteraciones emocionales, que están dados por el compromiso habitualmente mesodiencefálico.⁶ Mientras que los síntomas de la forma extra-axial que dependen de la hipertensión endocraneana: cefalea severa, parálisis de oculomotores, papiledema, son de instalación progresiva y, en general, tienen un mejor pronóstico en lo neurológico. Las lesiones de la forma intra-axial, si bien se han atribuido a fenómenos vasculíticos, esto no siempre se corrobora en la anatomía patológica. Actualmente se plantea la inflamación de venas pequeñas como causa del compromiso del parénquima. Diferente situación se observa en la forma extra-axial en que se produce trombosis de senos venosos pudiendo afectarse cualquiera de ellos pero con más frecuencia el seno sagital superior.

Tabla 3
ENFERMEDADES DE DIAGNOSTICO DIFERENCIAL (3)

Enfermedades de las mucosas piel y ojos

- Eritema multiforme exudativo, toxicidad a drogas, artritis reactiva
- Enfermedades que presentan uno de los síntomas típicos
- Lesiones de la mucosa oral: ulceración aftosa recurrente crónica, úlceras genitales de Lipschutz
- Lesiones de piel: foliculitis abscedada, acné vulgaris, eritema nodoso, trombosis venosa móvil, trombosis venosa única, enfermedad de Sweet.
- Síntomas oculares: inflamación intraocular metastásica, retinitis séptica, leptospirosis, sarcoidosis, espondilitis anquilosante, retinitis central, hemorragia vitreoretinal recurrente juvenil, trombosis venosa retinal.

Enfermedades similares con síntomas típicos y/o adicionales de BD

- Lesiones de mucosa oral: herpes labial, estomatitis (herpes simplex tipo I)

- Úlceras genitales: infección por virus herpes tipo II
- Lesiones de piel como eritema nodoso: eritema nodoso, eritema indurado de Bazin, sarcoidosis, enfermedad de Sweet.
- Síntomas articulares: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, gota, artritis psoriática.
- Síntomas gastrointestinales: apendicitis aguda, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pancreatitis aguda /crónica,
- Epididimitis: tuberculosis.
- Síntomas vasculares: enfermedad de Takayasu, enfermedad de Burger, aneurisma arteriosclerótico, trombosis venosa profunda.
- Síntomas del sistema nervioso central: meningitis infecciosa/alérgica, cerebritis, inflamación de la medula espinal, tumores cerebrales /espinales, desórdenes vasculares, sífilis, esclerosis múltiple, enfermedades mentales y sarcoidosis.

Tabla 4.
CLASIFICACION DE FASES DE ACTIVIDAD EN BD PROPUESTA POR EL RESEARCH COMMITTEE OF JAPAN EN 2003 (3)

Fase activa

Presencia de uno de los siguientes síntomas: uveítis, trombosis venosa subcutánea, lesiones de piel como eritema nodoso, úlceras genitales (deben excluirse las relacionadas con el ciclo sexual femenino), artralgia, ulceración intestinal, lesiones progresivas del sistema nervioso central, vasculitis progresiva y epididimitis.

Hallazgos inflamatorios al examen clínico (incluidos los oftalmológicos) y/o hallazgos de laboratorio (PCR, hallazgos en el LCR, hallazgos en colonoscopia y otros).

Como para úlceras orales, úlceras de piel/genital, y síntomas oculares, casos con score de dos o más se definen como BD en fase activa.

Fase inactiva

Casos excluidos de la definición anterior

1. aumento de dosis o adición o de otro agente terapéutico generalmente requerido en fase activa
2. en los casos con sólo úlceras orales o lesiones papulofoliculares, se recomienda un diagnóstico cuidadoso buscando otros síntomas o síntomas antiguos porque éstos no son un buen criterio de actividad.
3. en caso de lesiones en que el ataque es obvio, por ejemplo uveítis, la fase activa corresponde a la fase de ataque y las lesiones no continúan más de dos semanas habitualmente. Sin embargo, si las lesiones inflamatorias continúan más de dos semanas el caso debe ser considerado en fase activa.
4. se debe considerar que es posible que casos en fase inactiva súbitamente se hagan activos.
5. fase estable (en remisión) se define como inactiva con índice de actividad 0 por más de un año.

Índice de actividad**Úlceras orales**

Score 0: sin úlceras

Score 1: el síntoma persiste por menos de dos semanas en las últimas cuatro semanas.

Score 2: el síntoma persiste por dos o más semanas en las últimas cuatro semanas.

Score 3: el síntoma se mantiene en las últimas cuatro semanas.

Lesiones de piel (como eritema nodoso)

Score 0: sin úlceras

Score 1: el síntoma persiste por menos de dos semanas en la última cuatro semanas.

Score 2: el síntoma persiste por dos o más semanas en las últimas cuatro semanas.

Score 3: el síntoma se mantiene en las últimas cuatro semanas.

Lesiones oculares (uveítis)

Score 0: sin uveítis

Score 1: ataque ocular (incluida la inflamación del ojo contrario que ocurre en pocos días) que ocurrió sólo una vez en las últimas cuatro semanas

Score 2: el ataque ocurrió dos veces en las últimas cuatro semanas

Score 3: el ataque ocurrió tres veces en las últimas cuatro semanas.

Otros síntomas

Artritis: artralgias, hinchazón, dificultad para caminar, deformaciones y otros

Síntomas gastrointestinales: dolor abdominal agudo o crónico, melena o sangre oculta

Epididimitis: dolor, hinchazón.

Lesiones vasculares: desórdenes cardíacos/aórticos, obstrucción de mediano vaso, obstrucción de pequeño vaso, tromboflebitis y otros.

Lesiones del sistema nervioso central: cefaleas, vértigo, parálisis, síntomas mentales y otros.

Otros síntomas y complicaciones.

El tratamiento del síndrome de Behçet dependerá de sus manifestaciones clínicas. Las mucocutáneas pueden tratarse con corticoides, colchicina y, en casos refractarios, se prescribe el uso de talidomida, dapsona, interferón gama. En las lesiones oculares, es útil el uso de corticoides, pero además se utiliza azatioprina, ciclofosfamida, interferón gama, TNFalfa. En el angio-Behçet se indican también corticoides. En relación al uso de heparina, esto aún es controvertido. No se debe dejar de lado la posibi-

lidad quirúrgica en los casos de aneurisma. Finalmente, en el tratamiento de los casos de neuro-Behçet intra-axial durante la etapa aguda, se utiliza prednisolona en bolos y de mantención; en la literatura se menciona todo tipo de alternativas; sin embargo, lo que queda en claro es la contraindicación del uso de ciclosporina, porque se le ha asociado a progresión del deterioro cognitivo. En el neuro-Behçet extra-axial se utilizan corticoides, y previo a la indicación de heparina, deben descartarse los aneurismas.

Tabla 5.
CRITERIO DE SEVERIDAD PARA EL SINDROME DE BEHÇET PROPUESTO POR EL RESEARCH COMMITTEE OF JAPAN EN 2003 (3)

Estado I

Presencia de síntomas típicos (úlceras orales, lesiones de piel, úlceras genitales) excepto lesiones oculares.

Tipo especial de enfermedad (Behçet intestinal, angio-Behçet, neuro-Behçet) con actividad o secuela severa.

Estado II

Síntomas del estado I más síntomas oculares como iridociclitis.
Síntomas del estado I más artritis o epididimitis.

Estado V

Tipo de enfermedad especial con riesgo de mal pronóstico
Casos de neuro-Behçet progresivo con inteligencia moderada o severamente afectada.

Estado III

Casos con retinocoroiditis.

Estado VI

Muerte (se deben clarificar las causas de muerte: a) la causa se basa en los síntomas de Behçet, b) basada en complicaciones u otros).

Estado IV

Casos con posible pérdida de visión o retinocoroiditis con compromiso del otro ojo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet syndrome. Current Opinion in Rheumatology 2004; 16:38-42.
2. Hirohata S y Kikuchi H. Behçet disease. Arthritis Res Ther 2003; 5(3):139-146.
3. Suzuki K y Suzuki N. Behçet disease. Clin Exp Med 2004; 3:10-20.
4. Hamza M. Maladie de Behçet: Kahn M-F, Peltier A-P editores. Maladies et syndromes systémiques, 4ª Ed Paris, Francia; 2000; pp 883-924.
5. Siva A, Altintas A, Saip S. Behçet's syndrome and the nervous system. Curr Opin Neurol 2004; 17:347-357.
6. Koçer N, Islak C, Siva A, Saip S, et al. CNS Involvement in Neuro-Behçet Syndrome: An MR Study. Am J Neuroradiol 1999 (June July); 20:1015-1024.