

Neurobehcet, a propósito de un caso

DANIELA SEELMANN G.¹, NICOLE GROSSMAN K.², ÁNGELA RIVERA J.³, VALENTINA VILLASEÑOR A.^a

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Félix Bulnes Cerda. Santiago, Chile.

² Médico Cirujano en Etapa de Destinación y Formación, Servicio Metropolitano Sur Oriente, Santiago, Chile.

³ Servicio de Reumatología, Hospital Félix Bulnes Cerda. Santiago, Chile.

^a Interna de Medicina, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo, Clínica Alemana, Santiago, Chile.

Palabras clave:

Síndrome de Behcet
Enfermedades del sistema nervioso
Psicosis

RESUMEN

El neurobehcet (NB) es una manifestación poco frecuente y grave de la enfermedad de Behcet (EB) con diferentes formas de presentación según el área del sistema nervioso que se vea afectada. Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 38 años de edad con historia de larga data de psicosis de posible causa orgánica. Durante su última hospitalización por deterioro funcional y cognitivo se rescata el antecedente de úlceras orales y genitales y un episodio previo de escleritis. Se complementa el estudio con punción lumbar, resonancia y angiografía nuclear magnética de cerebro y antígeno de histocompatibilidad los cuales sugieren el diagnóstico de NB. Se trata con corticoides e inmunosupresores, pero a pesar de mejoría en el líquido cefalorraquídeo no hay mejoría clínica, que se presume sería consecuencia de lo tardío del diagnóstico y tratamiento.

Neurobechet, about a case

SUMMARY

Neurobehcet (NB) is a rare and serious manifestation of Behcet's disease (EB), with different forms of presentation depending on the area of the nervous system involved. A clinical case of a 38-year-old female patient with a long-standing history of psychosis of possible organic cause is presented. During her last hospitalization due to functional and cognitive impairment the history of oral and genital ulcers and a previous episode of scleritis is obtained. The study is complemented with a lumbar puncture, magnetic resonance, magnetic nuclear angiography of the brain and histocompatibility antigen which suggests the diagnosis of NB. It is treated with corticosteroids and immunosuppressants, but despite improvement in cerebrospinal fluid there is no clinical improvement, which is presumed to be a consequence of the late diagnosis and treatment.

Key words:

Behcet syndrome
Nervous system diseases
Psychosis

Correspondencia:

Dra. Daniela Seelmann González

Teléfono 968494335

Correo electrónico: daniseelmann@gmail.com

Caso clínico

Paciente de 38 años, sexo femenino, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 insulino-requiriente, pancreatitis crónica, historia de tratamiento psiquiátrico desde la adolescencia por episodios psicóticos y varios intentos de suicidio; se sospecha psicosis de base orgánica, sin lograr precisar etiología.

Es hospitalizada en sala de psiquiatría, por cuadro de deterioro de su funcionalidad de seis meses de evolución, asociado a inquietud psicomotora de difícil manejo, con diagnóstico de demencia en estudio y síndrome confusional agudo de difícil manejo.

Al ingreso, para descartar demencia de base orgánica se solicita estudio donde destaca ANA (-), FR (-), anti-DNA (-), C3-C4 normales, anti-CCP (-). Se rescata antecedente de lesiones aftosas orales y genitales a repetición, artralgias y un episodio de escleritis. Por primera vez se sospecha Enfermedad de Behcet con compromiso neurológico y se solicitan exámenes complementarios: EEG con discreta lentitud basal difusa, sin actividad epileptiforme; RNM de cerebro con múltiples focos microhemorrágicos a nivel del cuerpo caloso, y otros focos aislados en la sustancia blanca supratentorial y en el hemisferio cerebeloso derecho junto con signos involutivos cerebrales difusos; AngioRNM revela múltiples focos de artefacto de susceptibilidad magnética subcortical de predominio en el cuerpo caloso, sugerentes de microhemorragias, focos de hiperseñal en sustancia blanca subcortical de aspecto inespecífico, hiperseñal de globos pálidos y signos involutivos encefálicos. Se realiza punción lumbar y análisis de LCR destacando: proteínas 0,86 g/L (levemente elevada), leucocitos 3 mm³, glucosa 82 mg/dL, gram (-), cultivo (-), ADA 4,1 U/L, VDRL (-) estudio viral (-). Debido a alta sospecha de Neuro-Behcet se solicita tipificación de antígeno de histocompatibilidad, siendo positivo A02A29B44B51 (HLA-B51). Test de patergia negativo.

Se inicia terapia con 3 bolos de Metilprednisolona 500mg/día EV, seguido de prednisona 1mg/kg por un mes para posteriormente ir titulando a la baja, más Azatioprina y Colchicina.

Se realiza nueva punción lumbar al mes de tratamiento, la cual revela disminución de la celularidad: proteínas 0,7 g/L, leucocitos 0 mm³, glucosa 123 mg/dL, eritrocitos 0 mm³, gram (-), cultivo (-). Sin mejoría clínica.

Introducción

La enfermedad de Behcet (EB) es un síndrome inflamatorio multisistémico crónico. Se clasifica dentro de las vasculitis ya que la mayoría de sus manifestaciones son secundarias a este fenómeno, pudiendo comprometer vasos de cualquier calibre. Puede afectar estructuras y/o tejidos tales como ojos, piel, mucosas, articulaciones, vasos, pulmones, aparato gastrointestinal, sistema nervioso, entre otros ¹.

Fue descrita en 1937 por el dermatólogo turco Hulusi Behçet ¹ y se caracteriza por la triada clínica de uveítis, úlceras orales y úlceras genitales recurrentes.

Su etiología es desconocida, pero se presume, se debe a una actividad inmune aberrante gatillada por exposición a algún agente, -probablemente infeccioso-, en pacientes con predisposición genética. Se han propuesto dentro de la etiopatogenia agentes virales, bacterianos, factores inmunológicos, genéticos y defectos fibrinolíticos, pero ninguno de estos con evidencia suficiente ¹.

Se conoce como "enfermedad de la ruta de la seda", dada su distribución geográfica global, presentándose con mayor frecuencia en la cuenca Mediterránea, y en Oriente. En cuanto a su prevalencia, se ha reportado que es inferior a 1/10⁵ en el norte y centro de Europa y en Estados Unidos, 2,5 /10⁵ en la región mediterránea noroccidental, entre 4-420/10⁵ en Turquía y 10-20/10⁵ en Japón, China y Corea². Se manifiesta generalmente entre la tercera y cuarta década de la vida. La distribución por sexos es casi igual, con leve predominio masculino, quienes presentan una mayor y más grave incidencia de complicaciones sistémicas².

El compromiso neurológico es poco frecuente, pero da cuenta de un importante aumento en la morbimortalidad³. El primer caso de afectación neurológica fue descrito en 1941 por Knapp, pero no sería hasta 1954, cuando el término Neuro-Behcet (NB) fue acuñado⁴.

Al ser poco frecuente, los estudios con alto nivel de evidencia son escasos y se cuenta principalmente con experiencias personales o enfoques de centros médicos. Han habido múltiples intentos de establecer criterios diagnósticos para esta forma de presentación, sin embargo, ninguno ha sido validado hasta el momento⁴.

Etiopatogénesis: aún desconocida, pero se proponen los siguientes mecanismos:

a) Genética: la EB se asocia con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B51, especialmente en áreas de

alta prevalencia y cuando hay compromiso ocular. En un metanálisis de 4.800 casos y 16.289 controles el OR de desarrollar el síndrome de Behçet en los HLA-B51 positivos fue de 5.8 vs los HLA-B51 negativos⁵. También, existe asociación con genes no HLA los cuales tendrían un rol en determinar susceptibilidad⁶.

b) Alteración de bacterias del huésped y de la respuesta a bacterias: estudios sugieren que ciertos antígenos bacterianos tienen reactividad cruzada con péptidos humanos. Las células T y/o anticuerpos podrían reconocer epítopes compartidos por el huésped y agente infeccioso, iniciando y/o perpetuando la enfermedad⁷.

c) Alteración de la respuesta inmune innata⁷.

d) Inmunidad celular y citoquinas: existen alteraciones en el número de subpoblaciones de células T y activación celular. Las células T autoreactivas parecieran tener un rol crítico en la patogénesis³. La activación es mixta con manifestaciones secundarias a la activación de linfocitos Th1 y Th2⁴.

e) Autoanticuerpos y formación de complejos inmunes: aumento de linfocitos B guiados por antígenos⁷.

f) Activación endotelial y coagulación alterada: la activación endotelial en los vasos afectados es un mediador de vasculitis y trombosis⁸. Existe una condición de hipercoagulabilidad, y además se presume que la mayoría de las trombosis son secundarias al daño vascular e inflamación endotelial^{9,10}.

g) Activación de neutrófilos⁷.

Frente a este escenario, la EB no puede ser explicada solamente como una patología autoinmune o auto-inflamatoria. Por lo mismo, Mc Gonagle *et al* propuso por primera vez una nueva categoría para clasificar enfermedades como la de Behçet, pues, es poco probable que dicha entidad sea una enfermedad autoinmune derivada de auto-antígenos clásicos¹¹.

Manifestaciones Clínicas y Diagnóstico

La EB no tiene manifestaciones clínicas patognomónicas, ni exámenes de laboratorio específicos, por lo que el diagnóstico se realiza en base a criterios clínicos predefinidos según diferentes grupos de estudio. Los más utilizados son los de Behçet's Disease Research Committee of Japan (BDCJ)¹², y los del International Study Group for Behçet's Disease (ISG)¹³.

El ISG establece el diagnóstico definitivo con ulceraciones orales asociado a dos o más de los siguientes criterios: ulceraciones genitales recurrentes, lesiones

cutáneas, lesiones oculares y/o prueba de patergia positiva¹³.

Dentro de las manifestaciones clínicas, se describen:

1- Ulceras orales: generalmente es la primera manifestación y la más frecuente. Son pequeñas (2-12 mm), redondas-ovaladas, con borde afilado, eritematosas y dolorosas; pueden comprometer lengua, paladar y mucosas, sanan sin dejar cicatriz. De los pacientes con Neuro-Behçet solo el 1%-3% no tiene historia de úlceras orales².

2- Ulceras genitales: es la lesión más específica, presentes en el 75% de los pacientes. Pueden comprometer escroto, pene, vulva y/o vagina. Son dolorosas, de márgenes irregulares y por lo general dejan cicatrices².

3- Lesiones cutáneas: presentes en hasta el 75% de los pacientes. Se describe eritema nodoso (paniculitis septal), pseudofoliculitis, nódulos, lesiones papulo-vesículo-pustulares, lesiones acneiformes, tromboflebitis superficial, lesiones tipo pioderma gangrenoso o eritema multiforme y purpura palpable².

4- Compromiso Ocular: una de las manifestaciones más graves, suele presentarse con mayor frecuencia en hombres, teniendo una prevalencia en varones de hasta un 50%. En el 90% de los casos el compromiso ocular es bilateral y se presenta dentro de los 2-3 primeros años de iniciado el síndrome de Behçet. Se ha descrito uveítis anterior, panuveítis y vasculitis retinal².

Neuro-Behçet

El Neuro-Behçet (NB) corresponde a la manifestación neurológica de la enfermedad y su diagnóstico se basa en la alta sospecha clínica, ya que no existen criterios bien establecidos, ni test diagnósticos. Se debe plantear esta entidad en pacientes que cumplen criterios diagnósticos de EB, y que presentan síntomas neurológicos, que no se explican por otras patologías sistémicas conocidas, enfermedad y/o tratamiento neurológico, y en el cual las alteraciones que se pesquisan, ya sea por examen mental, neuro-imagen y/o alteraciones del LCR, sean compatibles con NB³.

El NB es 2-8 veces más frecuente en hombres que en mujeres, y la edad de presentación es entre los 20-40 años³.

Según distintas series de estudios su prevalencia varía entre un 3% a un 59%, según lugar de origen del estudio y los criterios de selección empleados. En general,

se desarrollan posterior a las manifestaciones sistémicas clásicas (3-6 años), sin embargo, puede ser concomitantes. El síntoma más común es la cefalea, estando presente en el 70% de los pacientes con EB y NB³.

Se describen dos presentaciones: parenquimatosa y extra-parenquimatosa; ambas con clínica, laboratorio, neuroimagen, complicaciones y pronósticos diferentes³.

a) Forma parenquimatosa: Afecta tronco cerebral, hemisferios cerebrales, médula espinal y meninges. En el 75% de los casos se presenta como una meningoencefalitis subaguda, asociada a una exacerbación de los síntomas sistémicos de la EB. Los síntomas son insidiosos y pueden durar varias semanas dependiendo de la extensión de la lesión y de si se instaura tratamiento precoz. Durante las crisis se presenta cefalea asociada a oftalmoparesia, neuropatías, disfunción piramidal y/o cerebelar. En menor proporción, puede presentarse como un accidente cerebrovascular (ACV), crisis convulsivas, síntomas extrapiramidales, neuropatía óptica o mielitis transversa, entre otras. Frente a presentaciones atípicas, es necesario conocer los diagnósticos diferenciales de esta patología debiendo descartar causas infecciosas, enfermedades granulomatosas, esclerosis múltiple, neoplasias, complicaciones de enfermedades sistémicas y complicaciones del tratamiento de la EB. Se ha descrito también una forma subclínica, donde el paciente es asintomático, pero presenta afección neurológica demostrada por imagen³.

b) Forma no parenquimatosa: Afecta estructuras vasculares del SNC. Con mayor frecuencia se afecta el sistema venoso, el cual se presenta como trombosis de senos venosos. El compromiso arterial es menos frecuente, produce estenosis, aneurismas y disección, presentándose como eventos isquémicos, ACV o hemorragias³.

Existe además una presentación mixta, la cual es poco frecuente³.

En estudios recientes se han pesquisado manifestaciones psiquiátricas en pacientes con EB con y sin compromiso neurológico. Se han descrito trastornos cognitivos psicósomáticos como la ansiedad y depresión. Se plantea que algunos pacientes con NB podrían presentar un patrón característico de deterioro cognitivo, con alteraciones en la memoria, atención, falta de motivación, cambios en la personalidad y funciones de lóbulo frontal; preservándose la habilidad lingüística, aritmética, visuoespacial, de abstracción y de resolver problemas³.

Este deterioro cognitivo no se correlacionó de forma directa con alteraciones en la neuroimagen².

Diagnóstico

El diagnóstico del compromiso neurológico en la EB es clínico. Sin embargo, hay exámenes complementarios que podrían orientar:

Antígeno de histocompatibilidad: pacientes con HLA-B51 positivo tienen hasta seis veces más riesgo de presentar EB. Además, su presencia también se relaciona con la severidad de la enfermedad, y la presentación clínica suele ser más severa. Cabe destacar que un 10%-20% de la población sana puede presentar esta HLA-B51 positivo⁵.

LCR: alterado en un 70%-80% de los pacientes con NB de presentación parenquimatosa. El LCR suele presentar ligera elevación de proteínas, a veces más de 1 g/dL. Las bandas oligoclonales suelen estar ausentes. El recuento de células del LCR a menudo está elevado (rango 0-400x10⁶células/L) y, por lo general, se presenta neutrofilia en las primeras etapas, siendo sustituido posteriormente por linfocitosis. Los niveles de glucosa suelen estar normales. Paciente con trombosis de senos cerebrales o HTE no presentan alteraciones en el LCR³.

RNM: puede mostrar característicamente una lesión del tronco cerebral superior que podría extenderse hacia el tálamo y ganglios basales. Lesiones bilaterales son menos frecuentes³. En el NB con manifestación parenquimatosa crónica se pueden evidenciar lesiones pequeñas y generalizadas similares a las observadas en esclerosis múltiple. Así, la RNM puede servir como un potente discriminador, principalmente si se encuentra atrofia del tronco cerebral⁴.

Prueba de patergia: corresponde a una reacción cutánea excesiva producto de un trauma (punción por aguja 20G), se forma una pápula o pústula eritematosa de más de 2 mm, lo cual refleja una hiperreactividad neutrofílica inespecífica. Es altamente sugerente de EB pero no es patognomónica de esta².

Otros métodos: estudios de conducción nerviosa, potenciales evocados y electromiografía, los cuales tienen usos específicos si se sospecha compromiso periférico o neuromuscular⁴.

Tratamiento

No existen ensayos controlados o comparativos sobre el tratamiento de Neuro-Behcet.

Tratamiento Presentación Parenquimatosa

No existe consenso claro, pero la mayoría de los neurólogos con experiencia en su manejo están de acuerdo con el uso de bolos de metilprednisolona seguidos de corticoides orales, con reducción progresiva en los casos de presentación aguda o recaídas graves. Es importante evitar interrupción del tratamiento, ya que se asocia a recaídas tempranas¹.

Estudios retrospectivos señalan que dos tercios de los pacientes con compromiso del tronco cerebral tienen una buena respuesta al tratamiento con corticoides, sin embargo, un tercio de estos presenta recaídas recurrentes o un curso progresivo de la enfermedad¹.

Se deben usar drogas modificadoras de la enfermedad (DME), y ahorradoras de corticoides con el fin de controlar el proceso inflamatorio, disminuir o evitar la frecuencia de las recaídas, y de controlar las otras manifestaciones sistémicas¹.

Dentro de estas drogas, destaca la Azatioprina. Sus efectos secundarios son relativamente predecibles y de baja frecuencia, por lo que es la DME de primera línea. Se han descrito buenos resultados con otras DME, tales como Micofenolato, Metotrexato, Clorambucil y Ciclofosfamida. En caso de que la terapia de primera línea sea inefectiva o intolerable se han utilizado Bloqueadores TNF-alfa o interferón alfa¹.

Tratamiento de trombosis venosa cerebral

La anticoagulación es el tratamiento estándar en fenómenos trombóticos sistémicos y/o cerebrales de otras etiologías. En el caso del NB existe discrepancia frente a este tratamiento. No hay suficientes datos que apoyen o no su uso, se cree que el fenómeno trombótico no requeriría anticoagulación debido a que se debe a un proceso inflamatorio y que el trombo formado es fuertemente adherente al vaso comprometido, por lo cual, solo requeriría de agentes antiinflamatorios para su resolución. Por otro lado, partidarios al uso de anticoagulantes refieren que, si bien es necesario el uso de antiinflamatorios para tratar la naturaleza inflamatoria del cuadro, también es necesario la anticoagulación con el fin de reducir el riesgo de una mayor extensión del coagulo en el sistema venoso cerebral. Su indicación sería por 3-6 meses¹.

Pronóstico

La mayoría de los pacientes que presentan un episodio agudo de NB parenquimatosa tienen una buena recuperación posterior a la terapia corticoidal. Los factores de mal pronóstico incluyen: curso progresivo de la enfermedad, recaídas frecuentes y alteraciones neurológicas residuales en remisión³. Pacientes con trombosis venosa cerebral e HTE tienen mejor pronóstico y menor riesgo de recurrencia^{1,3}.

Discusión

En Chile, no se dispone de datos epidemiológicos precisos, pero es de consenso general que EB es de muy baja frecuencia. Tampoco existen descripciones de los síntomas más frecuentes ni de la forma de presentación en cohortes locales. Se realizó un estudio local el 2009 con el objetivo de describir las características clínicas de la EB en un grupo de pacientes chilenos en dos centros de derivación terciaria de alta complejidad. Dentro de los resultados obtenidos, destaca que los pacientes chilenos tuvieron mayor frecuencia de compromiso oftalmológico en comparación a población española y mayor compromiso del sistema vascular y nervioso periférico en relación a la población griega^{14,15}. Al mismo tiempo la población chilena presentó menor frecuencia de compromiso articular en relación a los dos países anteriormente mencionados. Este estudio se realizó de manera retrospectiva describiendo 44 casos en los últimos 22 años. Si bien la muestra no permite obtener conclusiones definitivas en relación a la prevalencia ni las manifestaciones clínicas de la EB en Chile, sí proporciona una aproximación general de ambas, apoyando su baja prevalencia¹⁶.

Cabe mencionar que, dentro de los síntomas mencionados, el que se presenta con mayor frecuencia corresponde a las úlceras orales, las cuales pueden estar presentes entre 96% y 100% en pacientes con EB^{14,15}. Se menciona, además, en la literatura que el compromiso neurológico, específicamente el NB constituye una manifestación clínica severa con graves secuelas y que disminuye la supervivencia en relación a los que no la presentan⁴.

Como se mencionó con anterioridad, esta entidad clínica es sumamente subdiagnosticada debido a la variedad de su sintomatología, y a que muchos casos pueden presentarse con manifestaciones menores de forma no simultánea. El caso de nuestra paciente, corresponde a

un buen ejemplo, donde la principal forma para llegar al diagnóstico en este tipo de entidades clínicas recae en un alto índice de sospecha previo descarte de otras patologías más frecuentes. Fue determinante para el estudio y diagnóstico de la paciente el antecedente de úlceras orales recurrentes, ya que fue este, el que permitió marcar un quiebre en la profundidad del estudio realizado. Cabe mencionar que, si bien la paciente recibió el tratamiento indicado en la literatura, su respuesta clínica fue escasa, lo cual fue atribuido a la demora en el diagnóstico y lo avanzado del deterioro cognitivo al momento de iniciar el tratamiento.

En este contexto, propone un real desafío iniciar mayor cantidad de estudios con el fin de determinar mejores criterios diagnósticos para la EB junto con establecer criterios para el Neuro-Behcet, y de esta manera tener un mayor índice de sospecha, para iniciar el tratamiento en forma temprana y oportuna, lo que determinará un mejor pronóstico del paciente.

Trabajo no recibió financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, *et al.* Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol* 2014; 261(9):1662-76.
2. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol* 2009; 256(4):513-29.
3. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8(2):192-204.
4. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122(11):2171-81.
5. De Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: A systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Care Res* 2009; 61(10):1287-96.
6. Karasneh J, Gül A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multi-case families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6):1836-42.
7. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50(4):297-350.
8. Kayıkçioğlu M, Aksu K, Hasdemir C, *et al.* Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006; 26(4):304-8.
9. Espinosa G, Font J, Tàssies D, *et al.* Vascular involvement in Behçet's disease: Relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002;112(1):37-43.
10. Leiba M, Seligsohn U, Sidi Y, *et al.* Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(11):1445-9.
11. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11(12):731-40.
12. O'Neill TW, Rigby AS, Silman AJ BC. Behçet's Disease Research Committee of Japan. Behçet's disease: Guide to diagnosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1974; (18):291-4.
13. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335(8697):1078-80.
14. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, *et al.* Epidemiological Features of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):411-22.
15. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, *et al.* Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (4 Suppl 30):S19-26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14727454>. Accessed September 27, 2019.
16. Wurmman P, Díaz G, Sabugo F, *et al.* Enfermedad de Behçet en Chile: Análisis clínico de 44 casos. *Rev Med Chil.* 2009;137(10)1333-40.