



FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA
TRABALLO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA CON NIVEL DE MÁSTER

Título:

SÍNDROME DE BEHÇET Y AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:
PRESENTACIÓN DE 2 CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Autora: Belén Santaclara Pousada

Tutora: Carmen Vidal Pan

Co-Tutor: Rafael Benito Melero González

Departamento: Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Curso académico: 2020-2021

ÍNDICE

	Página
Relación de abreviaturas y terminología específica del presente Trabajo de Fin de Grado (TFG)	4
1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	6
3. OBJETIVO	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6
5. PRESENTACIÓN DE LOS CASOS	7
5.1 CASO 1	7
5.2 CASO 2	8
6. TABLA RESUMEN	9
7. REVISIÓN	12
7.1 DEFINICIÓN	12
7.2 EPIDEMIOLOGIA Y RECUENTO HISTÓRICO	12
7.3 ETIOPATOGENIA	14
7.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ÓRGANOS COMPROMETIDOS	16
7.4.1 Manifestaciones mucocutáneas	17
7.4.2 Prueba de patergia	18
7.4.3 Manifestaciones Oftalmológicas	18
7.4.4 Manifestaciones articulares	18
7.4.5 Manifestaciones Vasculares	18
7.4.6 Otras Manifestaciones	19
7.5 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS	19
7.5.1 Manifestaciones del SNC	19
7.5.2 Manifestaciones del SNP	21
7.6 DIAGNÓSTICO	22
7.6.1 Criterios diagnósticos del NeuroBehçet	23
7.7 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	24
7.7.1 Pruebas de suero	24

7.7.2 Estudios de LCR	24
7.7.3 Técnicas de Imagen	25
7.8. ABORDAJE TERAPÉUTICO	28
7.8.1 Fármacos más comúnmente utilizados	28
7.8.2 Recomendaciones EULAR	32
8. VALORACIÓN EN TIEMPOS DE COVID19	38
8.1 TRATAMIENTO LOCAL	39
8.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO	39
8.3 LA VACUNACIÓN FRENTE A LA COVID-19 EN EL SB	39
9. PRONÓSTICO	41
10. CONCLUSIONES	41
11. BIBLIOGRAFÍA	42
12. RESPONSABILIDADES ÉTICAS	44

Relación de abreviaturas y terminología específica del presente Trabajo de Fin de Grado (TFG)

SB	Síndrome de Behçet
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
ERAS	Enfermedad Reumatológica Autoinmune Sistémica
ANA	Anticuerpo Antinucleare
ANCA	Anticuerpo AntiCitoplasma de Neutrófilo
GC	Glucocorticoides
aTNF	Antagonista del Factor de Necrosis Tumoral
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
HSP	Proteínas de choque calórico
NK	Células Natural Killer
NB	Neuro-Behçet
TSVC	Trombosis del Seno Venoso Cerebral
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
ISGBD	International Study Group Criteria for Behçet Disease
ITR-ICBD	Equipo internacional para la revisión de los criterios internacionales para SB.
ICR	International Consensus Recommendation
IFN γ	Interferón Gamma
IL-1	Interleucina 1
PMN	Polimorfonuclear Neutrófilo
IL-6	Interleucina 6
FLAIR	Imágenes de recuperación de inversión atenuada por líquido
SWI	Imágenes ponderadas por difusión
ACD	Coeficiente de Difusión Aparente
MRV	Venografía por Resonancia Magnética
IVMP	Metilprednisolona intravenosa
Anti-TNF α	Antagonista del Factor de Necrosis Tumoral Alfa
PDE	Fosfodiesterasa
AMPc	Adenosín Monofosfato cíclico
EULAR	Liga Europea de Reumatología
TPV	Trombosis Venosa Profunda
5-ASA	5-aminosalicilato

1. Resumen

Introducción. La afectación del Sistema Nervioso Central en el Síndrome de Behçet ocurre aproximadamente en el 5% de los casos. Habitualmente se produce después de 5 años de enfermedad, y casi nunca como forma de presentación. Es más frecuente en varones, y tiene dos formas de presentación: parenquimatosa y vascular.

Metodología. A modo de ejemplo del manejo en práctica clínica de este tipo de patología reumatológica presentamos dos casos, uno de ellos con afectación parenquimatosa y el otro vascular, haciendo mención de los fármacos con los que cada paciente alcanzó la remisión de la sintomatología. Así mismo se realizará una revisión actualizada de la literatura del diagnóstico y tratamiento en dicha entidad.

Palabras clave: Síndrome de Behçet; Sistema nervioso central.

Resumo

Introducción. A implicación do sistema nervioso central no síndrome de Behçet ocorre en aproximadamente o 5% dos casos. Xeralmente ocorre despois de 5 anos de enfermidade e case nunca como forma de presentación. É máis común nos varóns e ten dúas formas de presentación: parenquimática e vascular.

Metodoloxía. Como exemplo do manexo na práctica clínica deste tipo de patoloxía reumatolóxica, presentamos dous casos, un deles con afectación parenquimática e o outro vascular, mencionando os medicamentos cos que cada paciente logrou a remisión dos síntomas. Así mesmo, levarase a cabo unha revisión actualizada da literatura de diagnóstico e tratamento na devandita entidade.

Palabras chave: síndrome de Behçet; Sistema Nervioso Central.

Abstract

Introduction. Central Nervous System involvement in Behçet's Syndrome occurs in approximately 5% of cases. It usually occurs after 5 years of illness, and almost never as a form of presentation. It is more common in males and has two forms of presentation: parenchymal and vascular.

Methodology. As an example of the management in clinical practice of this type of rheumatological pathology, we present two cases, one of them with parenchymal involvement and the other vascular, mentioning the drugs with which each patient achieved remission of symptoms. Likewise, an updated review of the diagnosis and treatment literature in said entity will be carried out.

Keywords: Behçet syndrome; Central Nervous System.

2. INTRODUCCIÓN (1)

El síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad crónica de etiología desconocida caracterizada por úlceras orales, úlceras genitales, afectación ocular y/o cutánea.

Su base histopatológica consiste en la vasculitis, y puede afectar a múltiples órganos y sistemas, entre ellos el sistema nervioso. En este sentido, se pueden afectar tanto los nervios centrales como los periféricos, si bien es más frecuente la afectación central, siendo la cefalea la manifestación clínica más frecuente.

Se puede dividir en tipo parenquimatoso y no parenquimatoso. El tipo parenquimatoso afecta principalmente al tronco encefálico, la médula espinal y el hemisferio cerebral. El tipo no parenquimatoso también se denomina NeuroBehçet vascular, que incluye trombosis del seno venoso y aneurisma.

3. OBJETIVO

Descripción y actualización de los avances que se han realizado los últimos años, relacionados con el estudio y tratamiento de las manifestaciones neurológicas en el SB.

El objetivo secundario consiste en analizar el abordaje clínico de esta manifestación grave en el SB. Para ello se desarrollan 2 casos clínicos característicos de la práctica clínica habitual.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura publicada en los últimos 10 años en las bases de datos Pubmed, Cochrane y Embase, con el objetivo de describir aspectos fundamentales sobre el SB. La estrategia de búsqueda incluyó como descriptores: enfermedad de Behçet, síndrome de Behçet, neuroBehçet, neuro-Behçet y neuro Behçet.

En una primera etapa se escogieron los artículos que trataban aspectos de la descripción histórica inicial de la enfermedad y evolución de la misma, bases fisiopatológicas e inmunológicas, manifestaciones clínicas, criterios diagnósticos y de clasificación, exámenes complementarios, pronóstico y aproximación terapéutica actual.

En una segunda etapa se hizo búsqueda puntual de las referencias históricas mencionadas en los artículos encontrados con la estrategia anterior al igual que de artículos de interés mencionados en las bibliografías respectivas.

5. PRESENTACIÓN DE LOS CASOS

5.1 CASO 1

Mujer de 30 años, de raza caucásica y enfermera de profesión que acude a Urgencias el día 23 de diciembre de 2014 por cefalea, acorchamiento de la cara y claudicación del miembro superior derecho. Ingresa en el servicio de Neurología con diagnóstico de trombosis de los senos venosos intracraneales y trombosis yugular confirmado tras realización de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (ver figura 1 A). Se inicia tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular (HBPM).

Ante sospecha de enfermedad reumatológica autoinmune sistémica (ERAS), desde el servicio de Neurología se solicita una consulta al servicio de Reumatología. La anamnesis dirigida en este segundo servicio se recoge el antecedente de presencia de aftas orales de repetición junto a lesiones aftoides en el colon que fueron interpretadas inicialmente como enfermedad inflamatoria intestinal. En el año 2014 padeció una trombosis superficial de la vena safena. Se recoge, además, probable patergia tras realización de tatuaje artístico, foliculitis de repetición en la espalda y un episodio de uveítis no filiada a los 15 años de edad. La presencia de estos datos permitió sospechar el diagnóstico de SB.

Estudios de laboratorio practicados. Anticuerpos anticoagulante lúpico positivo con anticuerpos anticardiolipina y anti-B2 Glicoproteína negativos, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA), negativos. El estudio de histocompatibilidad descartó la presencia de HLA B51. No se encontraron mutaciones relacionadas con el factor V de Leiden.

Evolución. Se inició tratamiento combinado con colchicina, bolos de glucocorticoides (GC) sistémicos y ciclofosfamida intravenosa asociado a trimetoprim-sulfametoxazol como prevención de infecciones oportunistas, bisfosfonatos y suplementos de calcio/vitamina D como prevención antiosteoporótica, Triptolerina© como protector ovárico y Mesna© como prevención de la toxicidad urotelial.

A los 7 días de inicio de dicha terapia presenta mejoría clínica progresiva con resolución completa de la clínica inicial. En la RMN cerebral de control se evidencia mejoría radiológica de la trombosis con revascularización parcial del seno longitudinal superior y senos transversos, así como de las yugulares, aunque con persistencia de abundante trombo en el seno longitudinal superior y en la yugular derecha. También se observa un foco milimétrico de alargamiento de señal en la sustancia blanca periventricular/ centro semioval izquierdo sugestivo de lesión isquémica.

Dada la estabilidad clínica lograda, se decide el alta hospitalaria y posterior seguimiento en consultas externas. Se continúa pauta mensual de ciclofosfamida endovenosa en Hospital de Día de Reumatología, y se mantiene tratamiento con dosis altas de GC en dosis decreciente y colchicina 1 mg/día presentando mejoría clínica.

Cuatro meses después refiere como único síntoma cefalea ocasional que cede tras tratamiento con topiramato, y se inicia tratamiento de mantenimiento con azatioprina 150 mg, colchicina 1,5 mg/día y dosis bajas de GC que continúa en la actualidad tras más de 6 años de seguimiento sin otras incidencias (Ver figura 1 B).

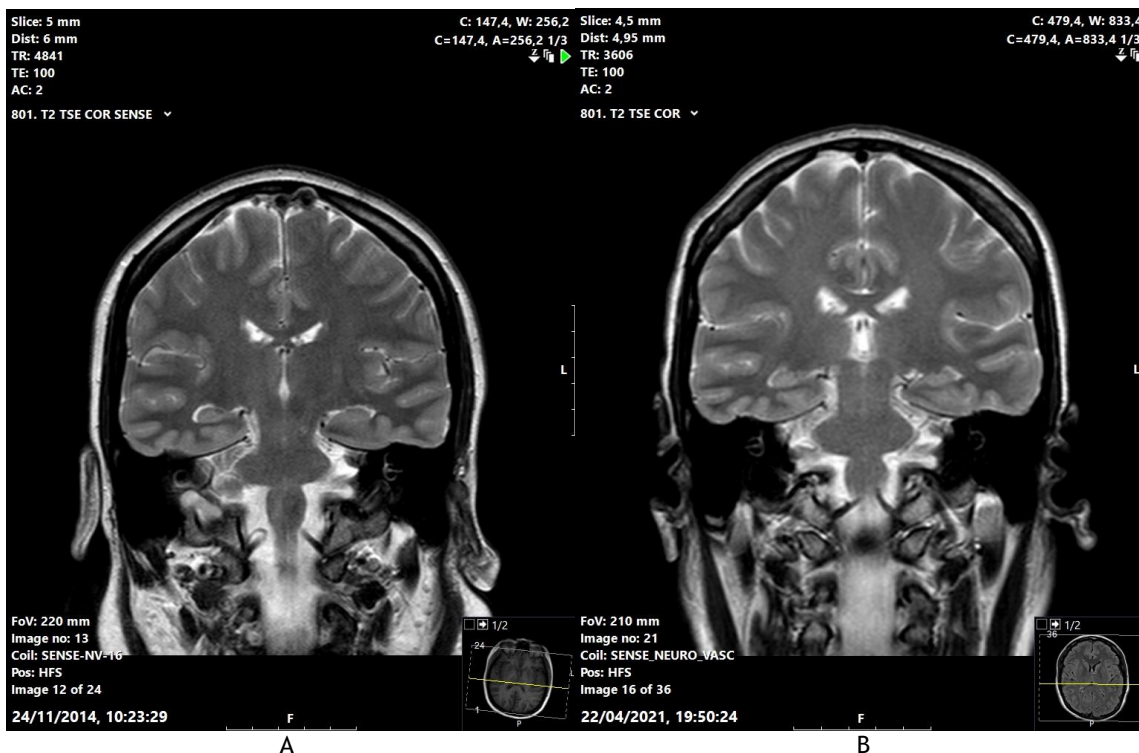


Figura 1. (A). Se realiza estudio de RM cerebral y AngioRM de senos venosos, sin contraste y tras la administración intravenosa de dosis única de contraste paramagnético (Gadoteridol), en los planos y secuencias habituales en el que se demuestra: Defecto de repleción de seno longitudinal superior, seno recto, seno transversal y sigmoideos derechos con extensión a vena yugular ipsilateral que muestra un discreto aumento de su calibre. Mala visualización de seno transversal izquierdo. Signos de trombosis parcial del seno sigmoideo y yugular izquierdos. Marcado hiperrealce meníngeo difuso en las secuencias post-contraste, probablemente secundario a los hallazgos anteriormente descritos. Áreas circunscritas de alteración de la señal del parénquima cerebral en sustancia blanca adyacente al trigono ventricular derecho y frontal derecha. No se identifican hallazgos radiológicos compatibles con la presencia de infartos venosos en el estudio realizado. Sistema ventricular no colapsado. línea media centrada. Resto de hallazgos sin significación patológica evidente. Hallazgos radiológicos compatibles con trombosis de senos venosos cerebrales con afectación del seno longitudinal superior, seno recto, seno transversal y sigmoideos derechos extendiéndose a la vena yugular ipsilateral. Trombosis parcial del seno sigmoideo y vena yugular izquierdos. Marcado hiperrealce meníngeo difuso y aisladas áreas circunscritas de alteración de la señal en sustancia blanca supratentorial derecha, probablemente secundarios a los hallazgos anteriormente descritos.

(B). No se aprecian alteraciones morfológicas o de señal significativas afectando a sustancia gris cortical, sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, núcleos de la base, tronco del encéfalo y cerebelo. El sistema ventricular, tanto supratentorial como infratentorial, es de características morfológicas, posición y tamaño normales. No se detectan lesiones ocupantes de espacio en cisternas de la base craneal. Conclusión: RM cerebral dentro los límites de la normalidad.

5.2 CASO 2

Varón de 32 años, de raza caucásica y patrón de barco recreativo de profesión. Es consumidor habitual de tabaco de 10-20 cigarrillos/día y ocasional de cocaína, cannabis y anfetaminas.

Acude a Urgencias el día 6 de agosto de 2020 por episodio de diplopía binocular junto con piramidalismo en miembro inferior derecho, disfonía e inestabilidad de 24 horas de evolución, e ingresa en el servicio de Neurología. Entre otras pruebas se realiza RMN cerebral donde se evidencian varias zonas de alteración de señal en relación con tracto piramidal izquierdo, porción posteroinferior de hemiprotuberancia derecha y porción anterior de hemibulbo izquierdo, sin realce ni restricción de difusión; alteración de señal en zona de

núcleo pálido izquierdo, que no se puede descartar tenga la misma naturaleza que las antes mencionadas; y posible ligero engrosamiento y mínima hiperseñal relativa de porción distal de cintilla óptica izquierda respecto a la contralateral.

Ante sospecha de afectación inflamatoria del tronco encefálico en relación a ERAS se solicita consulta al servicio de Reumatología. En la anamnesis dirigida, el paciente presenta aftas orales dolorosas de repetición desde la infancia y aftas genitales desde el último mes, lesiones nodulares de tipo paniculítico en extremidades inferiores, constando en la exploración física tan solo lesiones maculares residuales, episodio reciente de inflamación ocular dolorosa en ojo derecho (¿uveítis?), foliculitis en espalda y extremidades inferiores, y posible patergia (con el último tatuaje artístico en antebrazo izquierdo presentó una importante reacción inflamatoria cutánea).

Estudios de laboratorio practicados. El perfil inmunológico documentó la negatividad de ANA y ANCA negativo. El estudio de histocompatibilidad descartó la presencia de HLA B51. Los estudios serológicos y microbiológicos descartaron la presencia de infección subyacente.

Evolución. Dada la gravedad del cuadro clínico se decide tratamiento combinado con colchicina, bolos de GC sistémicos y ciclofosfamida intravenosa. Además, se asocian trimetoprim-sulfametoxazol como prevención de infecciones oportunistas, bisfosfonatos y suplementos de calcio/vitamina D como prevención antiosteoporótica, Mesna® como prevención de la toxicidad urotelial y se envía muestra de semen a la Unidad de Reproducción para valoración y conservación con futuros fines reproductivos en caso de esterilidad secundaria.

A los 5 días de inicio de dicha terapia el paciente presentó mejoría progresiva con resolución completa de la clínica inicial, decidiéndose el alta hospitalaria.

De forma ambulatoria se inicia descenso progresivo del tratamiento con GC y tras completar 6 meses de tratamiento con Ciclofosfamida (1000 mg/m²/4 semanas) endovenosa en el Hospital de Día Polivalente, se decide iniciar tratamiento biológico con antagonista del Factor de Necrosis Tumoral (αTNF) en monoterapia como terapia de mantenimiento: golimumab a dosis de 50 mg vía subcutánea mensual. En la RMN cerebral de control se evidencia mejoría radiológica con práctica resolución de la afectación inflamatoria troncoencefálica. En ese momento, el paciente se traslada a vivir a otra comunidad autónoma por lo que, durante unos años, se perdió su seguimiento hasta que, en julio de 2020 regresa a Galicia. Clínicamente, presenta en octubre de ese año nuevo episodio de diplopia horizontal binocular con paresia del VI par derecho y leve debilidad facial derecha que afecta exclusivamente al músculo orbicular derecho. Con esta sintomatología, el paciente ingresa en el servicio de Reumatología con diagnóstico de brote grave neurológico de SB relacionado con fallo secundario a golimumab (última dosis recibida el día 13 de octubre de 2020) y se inicia tratamiento con bolos de GC a dosis de 1 gr durante 3 días seguido de dosis altas de GC intravenosos a dosis de 1 mg/kg de peso/día con buena respuesta. Se completa estudio con RMN cerebral (ver figura 2 A) que evidencia lesiones compatibles con SB: nueva aparición en brazo anterior-rodilla de cápsula blanca interna y parte medial del globo pálido del lado izquierdo.

En la consulta de revisión se procede a cambio de tratamiento biológico a adalimumab subcutáneo 40 mg cada 14 días por fallo secundario a golimumab, se asociación azatioprina a dosis de 200 mg cada 12 horas según actividad de la tiopurina metiltransferasa, y se continúa el descenso progresivo de GC.

En la actualidad permanece asintomático y la RMN de control presenta práctica resolución del cuadro inflamatorio (ver figura 2 B).



Figura 2. (A). RM cerebral sin y con CIV (Dotarem 0.2 ml/kg) y AngioRM mediante planos y secuencias habituales. Lesiones compatibles con SB, dos en globo pálido-pedúnculo cerebral derecho-porción anterolateral derecha del puente y en la sustancia blanca del lóbulo de la ínsula izquierdo. (B). Resonancia magnética cerebral sin y con contraste intravenoso (0,2 ml por kilo de Dotarem). Se compara con estudio previo del 17/12/2020. Mejoría radiológica significativa de los hallazgos compatibles con Neuro-Beçhet descritos en resonancia magnética previa, persistiendo pequeñas lesiones residuales, predominantemente en núcleo lenticular izquierdo y región anterior e izquierda del bulbo raquídeo.

6. TABLA RESUMEN
















	CASO 1	CASO 2
CARACTERÍSTICAS GENERALES		
Edad al diagnóstico	30	32
Sexo	Mujer	Varón
Raza	Caucásica	Caucásica
MANIFESTACIONES CLÍNICAS		
Aftas orales		
Aftas genitales		
Lesiones cutáneas	 (eritema nodoso)	 (eritema nodoso y foliculitis)
Afectación ocular		
Test de patergia		
Portador de HLAB51		
Clínica neurológica	Cefalea	Diplopia
DIAGNÓSTICO		
Hallazgos RMN		
Tipo de afectación NRL	Vascular	Parenquimatosa
TRATAMIENTO		
GC	3 Bolos seguido 1mg/kg/día	bolos + 1mg
1 línea de tratamiento IS	Ciclofosfamida	Ciclofosfamida
2 línea de tratamiento IS	Azatioprina	Golimumab
3 línea de tratamiento IS		Adalimumab + Azatioprina

Tabla 1. Tabla resumen casos clínicos.  "Sí"  "No"  "Probable"

7. REVISIÓN

7.1 DEFINICIÓN (2)

El SB es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter recidivante que puede afectar a múltiples órganos y sistemas, siendo las aftas orales y genitales intermitentes sus principales manifestaciones. Su etiología es desconocida. Es considerada una vasculitis de vaso variable, pudiendo afectar a vasos de distinto tipo y calibre. La lesión clásica consiste en una perivasculitis leucocitoclástica necrosante obliterativa y trombosis venosa con infiltración neutrofílica (o linfocítica tardía) de vasos sanguíneos de cualquier tamaño.

7.2 EPIDEMIOLOGIA Y RECUENTO HISTÓRICO (3)

La enfermedad de Behçet debe su nombre al médico turco profesor Hulusi Behçet, quien, en 1937, describió el clásico complejo trisintomático de hipopión, iritis y aftosis orogenital. El médico griego Adamantiades había informado de la enfermedad 6 años antes, lo que explica el epónimo alternativo enfermedad de Adamantiades-Behçet. Sin embargo, la primera descripción probablemente antecede a ambos en 2500 años. En su Epidemion, libro 3, caso 7, Hipócrates de Cos describe una enfermedad endémica en Asia Menor caracterizada por "ulceraciones aftosas", "desflujos en las partes genitales", "oftalmias acuosas de carácter crónico"... que destruyó la vista de muchas personas y "grandes lesiones herpéticas". No se encuentran más referencias a la enfermedad en la literatura médica hasta principios del siglo XX, cuando el clásico complejo trisintomático se describió nuevamente en Europa. Al principio, este complejo se consideró una manifestación de la sífilis, pero en 1937 Behçet propuso una entidad patológica separada que, en 1947, había ganado un amplio reconocimiento internacional.

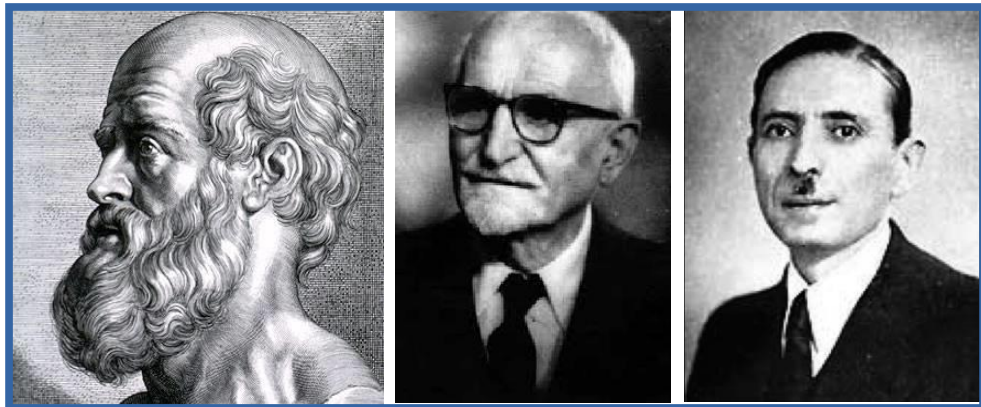


Figura 3. De izquierda a derecha, Hipocrates de Cos (460-377 a.C.), Benediktos F Adamantiades (1865-1962) y Hulusi Behçet (1889-1948).

Las primeras rutas comerciales entre el Mediterráneo y Oriente promovieron tanto el comercio como la propagación de enfermedades, como lo ejemplifica la plaga de Atenas en el 430 a. C. y la peste negra (*Yersinia pestis*) en el siglo XIV, causante de la peor pandemia de

la Edad Media. Según la descripción hipocrática, el SB puede haber sido endémica en Asia Menor.

Se ha visto que aquellos países orientales que forman parte de la denominada “Ruta de la Seda”(4) (ver figura...) se corresponden con una mayor incidencia de SB, registrándose prevalencias de 20-421/100.000 habitantes. Sin embargo, ciertos fenómenos sociales (la emigración, los viajes de larga distancia o la globalización) y otros factores han favorecido que emerja en otras partes del mundo. (5)

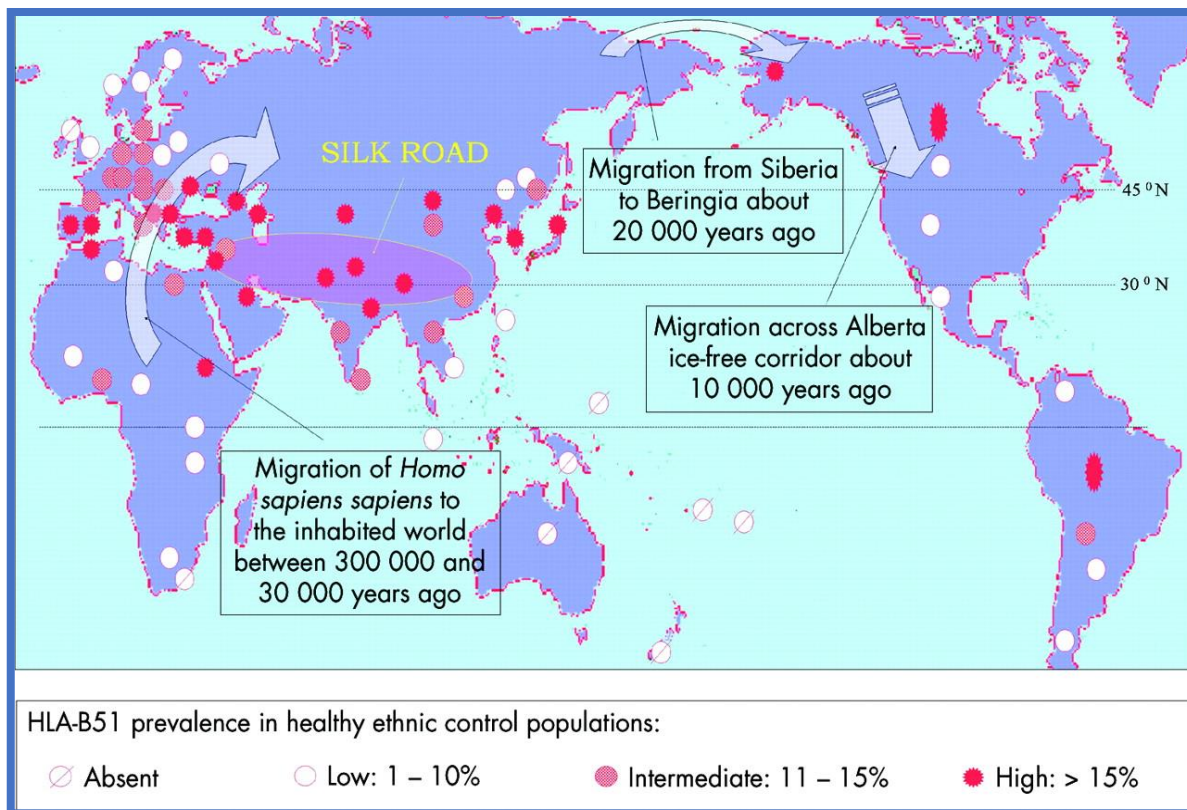


Figura 4. Distribución global de HLA-B51 entre grupos de control étnicos saludables con referencia a la Ruta de la Seda y los primeros movimientos demográficos.

En el Mediterráneo occidental se observan incidencias menores (<10/100.000 habitantes), al igual que en el resto de países donde se reduce todavía más (<2//100.000 habitantes)(2). Turquía es el país con la mayor prevalencia registrada (420/100.000 habitantes), seguido de Israel, Japón, Corea y China (6). La incidencia por sexos muestra una mayor frecuencia de SB en mujeres en Japón y Corea, mientras que en Turquía es más frecuente en varones.

En el estudio EPISER se describe una prevalencia calculada de 5,6 casos por 100.000 habitantes para los varones y 0.32 casos por 100.000 para ambos sexos en España.(7)

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 45.59 (+- 10.46 años). La edad de inicio suele situarse entre la tercera y la cuarta década de la vida, siendo poco frecuente antes de la pubertad o en edades superiores a 50 años.

Cuando el SB aparece en pacientes menores de 16 años se considera un inicio juvenil o pediátrico y suele mostrar un mayor peso de los factores genéticos, con importante

agregación familiar, y un curso insidioso. Una edad temprana de inicio en varones jóvenes se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad.(7)

Las manifestaciones clínicas varían en función de la etnia. Los síntomas gastrointestinales son más frecuentes en Japón, China, Corea y Estados Unidos. La patergia positiva es menos frecuente en Japón, Europa y Estados Unidos. Las manifestaciones vasculares en Japón se relacionan con menor gravedad y son poco frecuentes.

La frecuencia de la afectación del sistema nervioso central es aproximadamente del 9% (rango del 3 al 30%). La mayoría de los estudios se observó que las manifestaciones neurológicas del SB se producían con mayor frecuencia en varones y adultos jóvenes. Sin embargo, es poco frecuente que se trate de la primera manifestación en SB. (5)

7.3 ETIOPATOGENIA(8)

La etiología del SB es desconocida, aunque se ha relacionado con la implicación de diversos factores: étnicos, genéticos o relacionados con la inflamación (citocinas, linfocitos, neutrófilos).

Existe una predisposición genética en algunos pacientes, siendo el alelo HLA-B*51 y las variantes en IL-10 y en locus IL-23-IL-12RB2 las condiciones genéticas que más se asocian al SB. La presencia de HLA A26 en el SB parece ser independiente del HLA B51. Diversos genes cercanos al locus HLA-B, genes relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF), con las proteínas de choque calórico (HSP) o con la cadena del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I son otros factores genéticos implicados en la patogenia del SB.

Además, se ven involucrados factores desencadenantes tales como autoantígenos anormales (HSP, antígeno S e IRBP), infecciones bacterianas (antígenos estreptocócicos) y virales, u organismos (virus Herpes simple, parvovirus B19, Helicobacter pylori) que activan los sistemas inmunitarios innato y adaptativo mediante una reacción cruzada con péptidos humanos. Tras esta activación, aumenta la producción de citocinas y quimiocinas.

Entre las células implicadas en la patogenia del SB se encuentran las células Natural Killer (NK), las células T $\gamma\delta$, los neutrófilos, las células T CD4+ Th1, Th2, Th17, Th22 y Treg. Existe un predominio de respuesta T helper 1 (Th1) sobre Th2. La función de Th17 adquiere relevancia. Además, se ha demostrado la producción de autoanticuerpos y formación de inmunocomplejos.

En pacientes que presentan predisposición genética con HLA*51, el aumento de IL-17 se asocia de forma muy importante con la actividad de los neutrófilos.

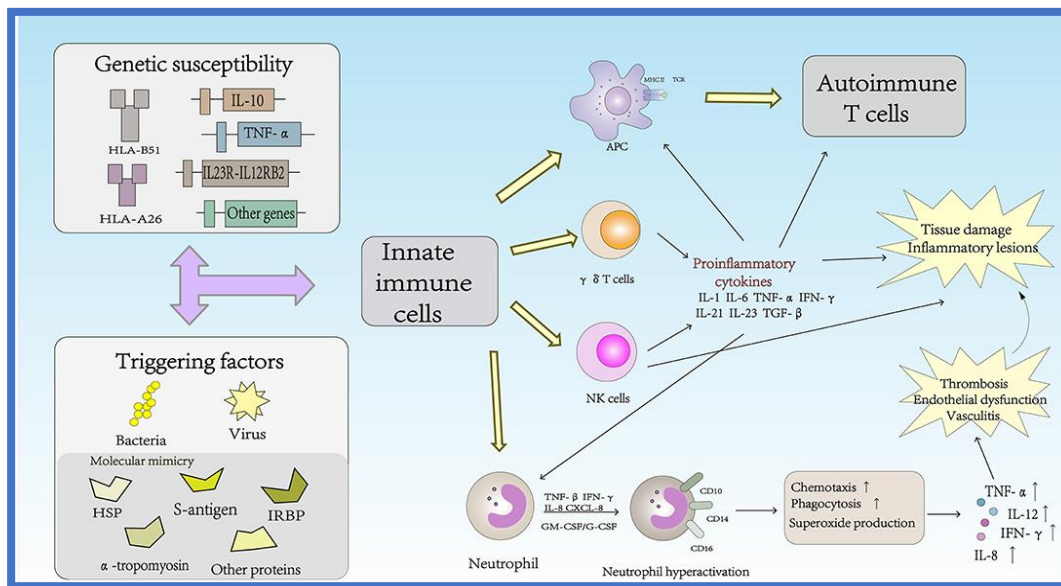


Figura 5. Papel del sistema inmune innato en el SB. Los neutrófilos están muy vinculados con ciertas manifestaciones del SB tales como la foliculitis pustulosa, el hipopion y la patergia.

Los neutrófilos y los linfocitos infiltran la pared de los vasos sanguíneos produciendo una disfunción del endotelio vascular. Esta inflamación a nivel vascular y la disfunción endotelial son comprobables mediante el análisis histopatológico y son los principales factores implicados en la trombosis en pacientes con SB.

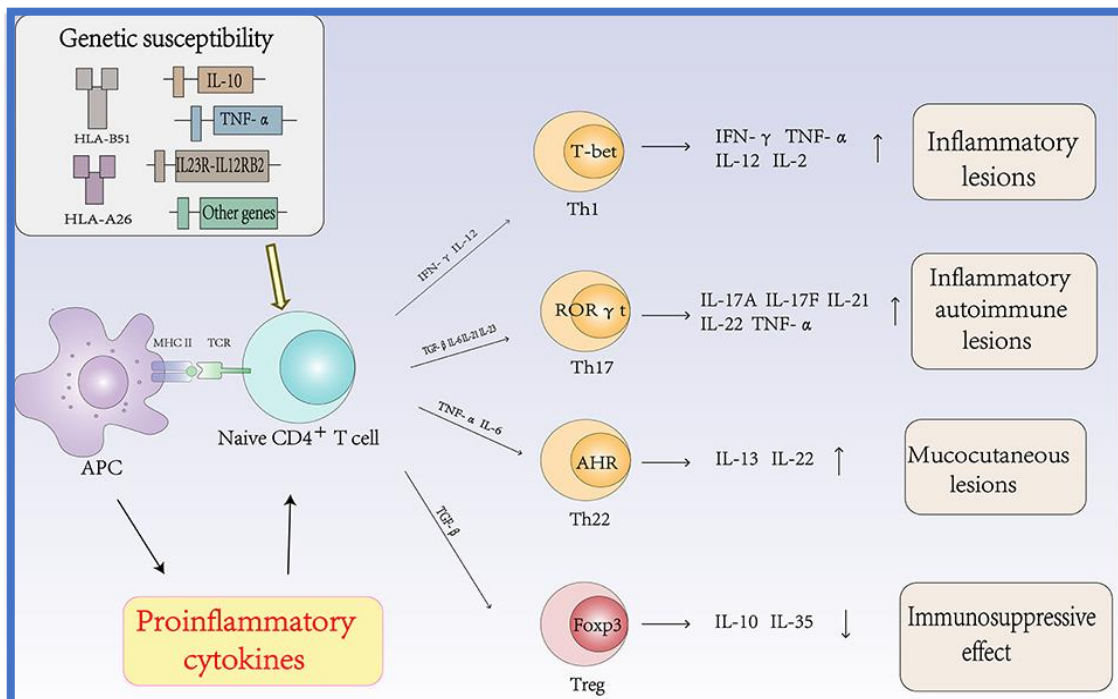


Figura 6. Papel de las células T autoinmunes y las citocinas en la patogenia del SB

Aunque se cree que la hipercoagulabilidad es un proceso implicado en la patogenia del SB, no se ha demostrado que exista una relación concluyente entre ningún factor procoagulante y el SB. (2)

7.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO NEUROLÓGICAS (9)

El diagnóstico en el SB debe hacerse en función de las manifestaciones clínicas, ya que no hay ningún signo ni test de laboratorio patognomónico.

Entre las manifestaciones clínicas observadas en pacientes con SB (ver figura 8), las manifestaciones mucocutáneas adquieren especial relevancia, son típicas y han sido claramente descrita por varios autores. Sin embargo, las manifestaciones más graves son la uveítis, la afectación de grandes vasos y la afectación neurológica. Esta última la presentaremos en un apartado independiente.

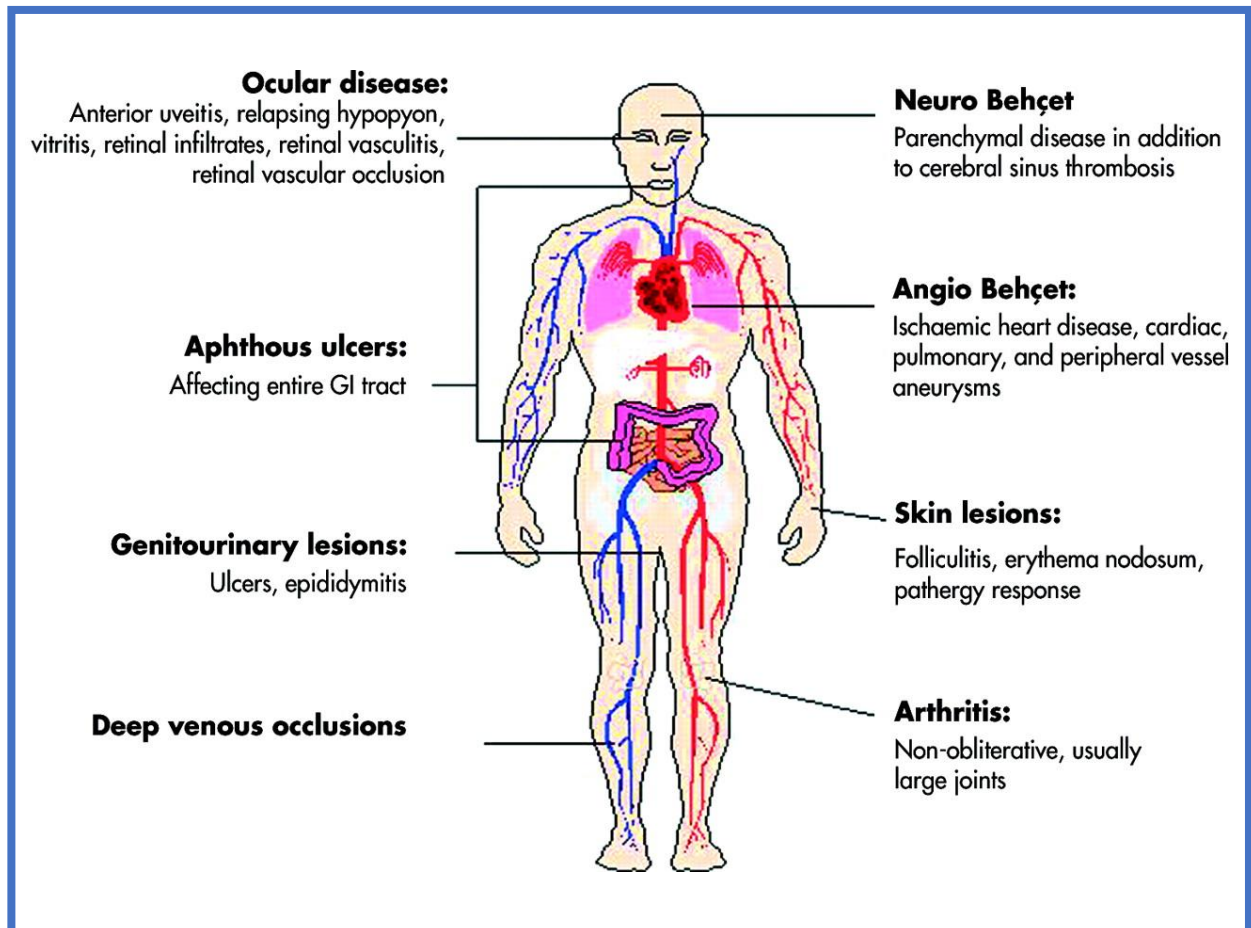


Figura 7. Espectro de afectación de órganos en el SB.

7.4.1 Manifestaciones mucocutáneas.

En la mayoría de los pacientes con SB, la **ulceración oral** es la manifestación clínica más precoz y se considera la característica más común del SB. El 97-99% de los pacientes con SB padecen aftas, lesiones dolorosas y de carácter recurrente que se pueden clasificar en varios tipos: mayores, menores y lesiones herpetiformes (propias de la ulceración benigna recurrente). La localización de las múltiples úlceras orales varía: paladar blando, paladar duro, mucosa bucal, lengua, encía, labios o amígdalas. Sin embargo, la “úlceras típica” de SB no se ha admitido como diagnóstico. Esta ulceración puede seguir tras la aparición de un nódulo submucoso percibido por el paciente. Por ejemplo, en Corea, se observó que todos los pacientes con SB pediátrico tenían aftas orales. Estas lesiones ulcerosas siguen un patrón de recurrencia, entendiéndose como recurrencia la aparición de al menos 3 eventos de ulceración oral en un periodo de 12 meses. No obstante, debemos tener presente que entre el 2 y el 3% de los pacientes con SB nunca desarrollan úlceras orales, y que su aparición o ausencia no se han relacionado con otras características concretas del SB.

Las **lesiones genitales** aparecen en más del 80% de los pacientes con SB, pudiendo aparecer en el escroto (en hombres) y en la vulva o la vagina (en mujeres). También siguen un patrón de recurrencia y más del 70% cicatrizan. La cicatriz resultante de la curación de las úlceras genitales es un rasgo que las diferencia de las úlceras orales, ya que estas últimas curan sin dejar cicatriz.

Las aftas también pueden estar presente en otras mucosas, pudiendo aparecer en **ileon terminal, ciego, colon y esófago**, pudiendo provocar perforación si las lesiones son muy extensas. Antes de la confirmación diagnóstica del SB, se debe descartar una posible enfermedad inflamatoria intestinal, ya que puede compartir ciertas manifestaciones clínicas también presentes en pacientes con SB (uveítis, eritema nudoso, ulceración oral, artritis...).

El **eritema nudoso** es la variedad clínico-patológica más frecuente de paniculitis aguda y aparece frecuentemente en el SB. Es una reacción de hipersensibilidad celular retardada, desencadenada por estímulos antigénicos muy diversos, y se considera una lesión benigna desde el punto de vista clínico, ya que evoluciona en varias semanas hacia la curación, sin ulcerarse, ni dejar cicatriz o atrofia, y la recurrencia es infrecuente. A diferencia del eritema nudoso idiopático o el secundario a otras patologías, en el SB se caracteriza por presentar mayor componente vasculítico.

Los pacientes con SB pueden presentar **trombosis superficial** que en algunos casos puede asociarse con trombosis venosa profunda. La trombosis superficial aparece representada como lesiones nodulares.

Las **lesiones acneiformes o pseudofoliculitis** son frecuentes pero no específicas del SB y pueden resultar muy semejantes al acné común. Por este motivo, cobran especial relevancia en el diagnóstico del SB cuando se presentan en sitios poco habituales del acné común (extremidades), si se presenta en una época distinta a la pubertad o si ocurre en personas que no toman GC sistémicos. Es frecuente que las lesiones acneiformes se presenten junto con artritis.

Otras patologías cutáneas descritas en pacientes con SB son lesiones similares al pioderma gangrenoso, vasculitis cutánea de vasos pequeños, lesiones vasculíticas pustulosas y lesiones similares al síndrome de Sweet.

7.4.2 Prueba de patergia.

La Prueba de patergia consiste en una reacción de hipersensibilidad con formación de pápulas o pústulas eritematosas 24 a 48 horas después de la punción de una aguja estéril.

El resultado de esta prueba difiere en la frecuencia de positividad según el país y el sexo del paciente. Se ha observado un resultado positivo más frecuentemente en varones, y en poblaciones de Turquía y Japón, donde el 60-70% de los resultados son positivos. Contrariamente en el norte de Europa o Estados Unidos raramente está presente en los pacientes con SB.

Por otro lado, debemos tener presente que personas con otras patologías ajenas al SB tales como la Enfermedad de Crohn o la Colitis Ulcerosa también pueden presentar positividad en esta prueba.

7.4.3 Manifestaciones Oftalmológicas.

La afectación ocular en el SB ocurre en más del 50% de los pacientes, siendo más frecuente en hombres y en personas jóvenes. Sin embargo, la aparición de manifestaciones oculares no suele coincidir con el inicio del SB. De hecho, no es común que aparezca afectación ocular en fases tardías del SB sin antecedentes previos de la misma.

Las primeras manifestaciones oculares descritas en el SB fueron **la iritis e iridociclitis con hipopión**.

La **uveítis recidivante, crónica y bilateral** ocurre con frecuencia en el SB, pudiendo afectar a los tractos uveales anterior y posterior. Los pacientes con uveítis anterior presentaran eritema y fotofobia mientras que la uveítis posterior puede provocar ceguera. La uveítis anterior aislada no es frecuente. La uveítis relacionada con hipopión es menos común pero de mayor gravedad por su gran afectación retiniana. Una causa de ceguera en pacientes con SB es la vasculitis retiniana. La aparición de conjuntivitis es infrecuente en paciente con SB.(5)

7.4.4 Manifestaciones articulares.

El daño articular en pacientes con SB está representado por artritis crónica no erosiva y no deformante. Aparece hasta en el 50% de los pacientes y se asocia a la presencia de lesiones acneiformes.

La manifestación articular más común en el SB es la oligoartritis simétrica o asimétrica periférica. Las rodillas son la articulación más frecuentemente afectada en el SB, seguida de los tobillos, muñecas y codos. En algunos casos se puede presentar en forma de poliartritis o monoartritis. La afectación axial es infrecuente.

7.4.5 Manifestaciones Vasculares.

El daño vascular que se observa en el SB consiste en la afectación de vasos de distintos tamaños y se puede observar en el 25% de los pacientes siendo más frecuente en pacientes varones.

La **tromboflebitis superficial y profunda de las extremidades inferiores** es la manifestación vascular más frecuente en pacientes con SB. Otras afectaciones como el síndrome de Budd-Chiari o la obstrucción de la vena cava son patologías raras en el SB.

Debemos prestar especial atención a la aparición de **aneurismas u oclusiones**, en relación a vasculitis en arterias de distintos tamaños. De este modo, puede observarse aortitis, vasculitis de las arterias carótidas, femorales y/o poplíteas. Su importancia radica en que se consideran la principal causa de muerte en pacientes con SB cuando afectan a la arteria pulmonar.

7.4.6 Otras Manifestaciones.

Otros órganos pueden verse afectados en el SB. El daño renal es poco frecuente y puede consistir en glomerulonefritis y amiloidosis AA. La afectación urológica es infrecuente, e incluye la epididimitis. La afectación cardíaca incluye pericarditis, miocarditis, endocarditis, vasculitis de las arterias coronarias y formación de aneurismas. Es una potencial causa de muerte.

7.5 MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS (5)

La afectación neurológica en pacientes con SB, también denominado Neuro-Behçet (NB), se caracteriza por la combinación de síntomas y/o signos neurológicos, entre los cuales se incluyen el síndrome del tronco encefálico, cuadros clínicos similares a esclerosis múltiple, trastornos del movimiento, síndrome meningoencefalítico, síndrome mielopático, trombosis del seno venoso cerebral (TSVC) e hipertensión intracraneal.

El NB puede afectar al sistema nervioso central (SNC) o al sistema nervioso periférico (SNP), y estas manifestaciones se acompañan con frecuencia de alteraciones en las pruebas de imagen, el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) o los estudios de electrodiagnóstico.

7.5.1 Manifestaciones del SNC

Las manifestaciones derivadas del NB con afectación del SNC se clasifican en dos subtipos: **parenquimatoso y no parenquimatoso.**

El subtipo parenquimatoso es más prevalente y se presenta con síndromes del tronco encefálico, hemisférico, espinal y meningoencefalítico.

El subtipo no parenquimatoso incluye la TSVC y la afectación arterial.

El síntoma más común en los pacientes con afectación parenquimatosa es la cefalea (fundamentalmente migraña y cefalea de tipo tensional). Sin embargo, conviene tener en cuenta otras causas posibles de dolor de cabeza como la uveítis (dolor periorbitario) o infecciones intracraneales. Si el NB afecta a un hemisferio se producen síntomas como dolor de cabeza, síntomas sensitivomotores, convulsiones, trastornos del movimiento, estado de confusión aguda como delirio, manifestaciones psiquiátricas e incluso demencia. Entre los trastornos del movimiento se ha observado parkinsonismo, corea, distonía, tic y temblor oculopalatino. Si se afecta el lóbulo frontal puede alterarse funciones como la atención y la memoria. Otros síntomas relacionados con la afectación hemisférica son las parestesias, las

disestesias, el entumecimiento con hemi/monoparesia y signos piramidales (síntomas motores).

Han sido descritas también manifestaciones clínicas psiquiátricas: manía, cleptomanía y rara vez, aunque también descrita, psicosis debido a la afectación del sistema límbico (amígdala e hipocampo). Es importante diferenciar esta clínica de tipo psiquiátrico con un cuadro depresivo motivado por el padecimiento de la propia enfermedad. En pacientes con NB de curso crónico es frecuente la demencia.

La neuritis óptica suele presentarse asociada a otras presentaciones clínicas de NB de subtipo parenquimatoso, pero es menos frecuente que en la Esclerosis Múltiple.

La asociación con otras manifestaciones clínicas de NB de subtipo parenquimatoso también es la forma más común de presentación de la meningitis aséptica, siendo muy poco frecuente como única manifestación de NB. Se observó paquimeningitis y leptomeningitis mixtas en pacientes con NB.

Las lesiones grandes ocupantes de espacio intracerebral de localización cápsulo-talámica suelen asociarse con manifestaciones de tipo tumoral que suelen cursar con alteraciones motoras (hemiparesia o tetraparesia) y, aunque menos frecuentes, con signos del tronco encefálico.

En cuanto al sueño, se han asociado ciertos trastornos del sueño con pacientes con NB: inicio tardío del sueño, apnea del sueño, sueño prolongado con movimientos oculares no rápidos y síndrome de piernas inquietas.

La afectación del tronco encefálico en pacientes con NB puede estar representada por clínica de tipo sensitivo o motor (unilateral o bilateral), parálisis de pares craneales y/o ataxia cerebelosa. La oftalmoplejia, la discapacidad auditiva y la parálisis facial son más frecuentes que la parálisis de los pares craneales inferiores. El síndrome de Claude-Bernard-Horner (miosis, ptosis, anhidrosis facial y enoftalmos) y la parálisis facial periférica también han sido descritos en varios pacientes con afectación del tronco encefálico.

La hipoacusia neurosensorial afecta hasta al 50% de los pacientes con NB. Así mismo, los pacientes pueden presentar alteraciones vestibulares con signos y síntomas como vértigo.

La parálisis pseudobulbar se observa comúnmente en pacientes con NB crónico de tipo progresivo. En pacientes que presentan atrofia del tronco encefálico y del cerebelo asociada a una leucoencefalopatía similar a la de la Esclerosis Múltiple debe considerarse la presencia de NB crónico de tipo progresivo.

La presentación espinal es menos común que las manifestaciones cerebrales y del tronco encefálico. Sin embargo, su presencia se asocia con mayor frecuencia a un pronóstico grave. La localización de las lesiones suele ser a nivel cervical y torácico. Es frecuente la presentación con mielitis transversa, pero también el síndrome de la arteria espinal anterior. La paraparesia, el nivel sensorial y la disfunción sexual y urinaria son signos típicos de NB espinal. La mayoría de los pacientes con presentaciones espinal presentan un curso de carácter progresivo primario o secundario y su pronóstico es peor que aquellos con otros tipos de NB. Entre las manifestaciones comúnmente presentes se incluyen manifestaciones urológicas (frecuencia urinaria, urgencia miccional, incontinencia y retención urinarias debido a la arreflexia o hiperreflexia del músculo detrusor). Sin embargo, la función del esfínter puede estar conservada, disinérgica o deficiente.

En cuanto a la forma no parenquimatosa, la afectación venosa está principalmente representada por la TSVC y la presión intracraneal sin trombosis evidente. La TSVC se presenta como una progresión subaguda o con menor frecuencia aguda, con síntomas como cefalea, déficits neurológicos focales, náuseas/vómitos, convulsiones, encefalopatía y/o oftalmoplejia y signos como edema de papila. Los vasos más frecuentemente afectados son el seno sagital superior, los senos transversos, las venas cerebrales profundas y los senos cavernosos. La frecuencia de la afectación vascular extracraneal es mayor en pacientes con SB con TSVC. Se habla de hipertensión intracraneal asilada si el paciente presenta cefalea, edema de papila y presión elevada del LCR pero no se confirma TSVC a pesar de amplias pruebas radiológicas.

Por su parte, la afectación arterial incluye estenosis, formación de aneurismas, o disección de las arterias cervicocefálicas. La afectación arterial es menos común que la TSVC. Como resultado de las lesiones anteriores, pueden aparecer hemorragia intraparenquimatosa y/o subaracnoidea o infartos isquémicos. Entre los vasos afectados se incluyen la carótida común, las arterias carótidas internas, las cerebrales anteriores, comunicantes anteriores o las arterias vertebrales. La vasculitis de los *vasa vasorum* se considera la probable causa de la formación de aneurismas o la disección arterial. Los aneurismas asocian peor pronóstico en comparación con los procesos oclusivos.

7.5.2 Manifestaciones del SNP

Las manifestaciones del SNP son infrecuentes e incluyen neuropatías, miopatías y trastornos de la unión neuromuscular. Se distinguen neuropatías y miopatías.

Las neuropatías son relativamente raras en SB, e incluyen el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía sensitivomotora, la mononeuritis múltiple y la neuropatía autonómica. Los estudios fisiológicos son fundamentales en este tipo de manifestación. Por último, se ha descrito algún caso de asociación entre miastenia gravis o miositis con SB.

Síndrome neurológico reconocido
<p>PARENQUIMATOSO (Uno o más de los siguientes aspectos como comienzo o secundario a un ataque o progresión):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Corticales: Síntomas y signos de compromiso cortical incluido oftalmoparesia, neuropatía craneal y disfunción cerebelar o piramidal. - Multifocal (difusa): Combinación de síntomas y signos corticales, cerebrales o espinales. - Mielopatías. - Cerebral: síntomas y signos sugestivos de compromiso hemisférico incluido encefalopatías, hemiparesias, pérdida sensitiva, ataques y disfasia. - Cefalea. - Neuritis óptica. - Síndrome Neuro-Psico-Behçet.
<p>NO PARENQUIMATOSAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trombosis de los senos venosos. - Síndrome Hipertensión intracraneal. - Síndrome Meníngeo.
<p>AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO (SNP):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía periférica y mononeuritis múltiple. - Miopatía y miositis.

Tabla 2. Resumen de las principales características clínicas de NB

7.6 DIAGNÓSTICO.

Como se comentaba en el punto anterior, en ausencias de pruebas diagnósticas complementarias, el SB sigue siendo un diagnóstico clínico. Hay diversos sistemas de criterios, pero los más utilizados como ayuda diagnóstica son los criterios de clasificación publicados en 1990 por el Grupo Internacional (ISGBD). Unos años después, se creó el Equipo Internacional para la revisión de los criterios internacionales para el SB (ITR-ICBD), que diseñó y validó unos nuevos criterios (2008), revisados en 2010 y publicados en 2013. En el caso de pacientes pediátricos, el grupo Koné-Paut ha consensuado un grupo de criterios específico. En la Figura 8 se recogen los criterios diagnósticos según las distintas clasificaciones.

Grupo Internacional (ISGBD) 1990 ⁶		O'Duffy-Goldstein 1976 ⁸
<input type="checkbox"/> Aftas orales		Aftas orales
<input type="checkbox"/> Úlceras genitales		<input type="checkbox"/> Aftas genitales
<input type="checkbox"/> Lesiones cutáneas		<input type="checkbox"/> Sinovitis
<input type="checkbox"/> Lesiones oculares		<input type="checkbox"/> Uveítis posterior
<input type="checkbox"/> Patergia (+)		<input type="checkbox"/> Vasculitis cutánea pustular
Diagnóstico: Aftas orales + otras 2		<input type="checkbox"/> Meningoencefalitis
Equipo Internacional para la Revisión de los Criterios Internacionales para la EB (ITR-ICBD) 2013 ⁷		Behçet completo: Aftas orales + otras 2
<input type="checkbox"/> Aftas orales	2 puntos	Behçet incompleto: Aftas orales + otra
<input type="checkbox"/> Aftas genitales	2 puntos	BEHÇET PEDIÁTRICO – Koné-Paut 2016⁹
<input type="checkbox"/> Lesiones oculares -uveítis anterior, posterior o vasculitis retiniana	2 puntos	<input type="checkbox"/> Al menos 3 episodios de aftas orales al año
<input type="checkbox"/> Lesiones cutáneas -pseudofoliculitis, aftosis cutánea, eritema nodoso	1 punto	<input type="checkbox"/> Aftas genitales típicas con cicatrices
<input type="checkbox"/> Afectación del SNC	1 punto	<input type="checkbox"/> Lesiones cutáneas (foliculitis necrótica, lesiones acneiformes o eritema nodoso)
<input type="checkbox"/> Lesiones vasculares -flebitis, trombosis de grandes venas, aneurismas y trombosis arterial	1 punto	<input type="checkbox"/> Uveítis (uveítis anterior, posterior o vasculitis retiniana)
<input type="checkbox"/> Test de patergia positivo (opcional)	1 punto	<input type="checkbox"/> Afectación del sistema nervioso central (excluida la cefalea aislada)
Diagnóstico: 4 puntos (5 si se incluye el test de patergia)		<input type="checkbox"/> Afectación vascular (trombosis arterial o venosa, o aneurismas arteriales)
		Diagnóstico: 3 o más

Figura 8. Criterios diagnósticos para SB según distintas clasificaciones.

7.6.1 Criterios diagnósticos del NeuroBehçet.

Dentro de las manifestaciones neurológicas del SB se han establecido unos criterios diagnósticos según el *International Consensus Recommendation* (ICR), que clasifican a los pacientes en dos grupos: probables y definitivos. Los mismos se pueden observar en la siguiente tabla(10).

<p>Cumplir con los criterios del ICBD^A o del ISG^B</p> <p>Síndrome neurológico reconocido como causa de SB corroborado con estudios complementarios: neuroimagen y/o Líquido Cefalorraquídeo (LCR).</p> <p>Hallazgos neurológicos sin una mejor explicación.</p>
<p>Diagnóstico definitivo (tiene que cumplirse los tres criterios):</p> <p>Diagnóstico probable (tiene que cumplirse uno de los dos criterios en ausencia de mejores explicaciones para los hallazgos neurológicos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome neurológico característico del NB con afectaciones sistémicas del SB que no cumplan los criterios ICBD. 2. Síndrome neurológico no característico del NB con criterios ICBD diagnósticos del SB.

Tabla 3. Criterios diagnósticos del NB según Kalra et al (modificado). ^A International Criteria for Behçet's Disease (ICBD). ^B International Study Group Criteria (ISG).

7.7 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. (5)

A pesar de que como decíamos el SB tiene un diagnóstico esencialmente clínico, son útiles en muchos casos ciertas pruebas complementarias que se deben interpretar en dicho contexto. A continuación, presentamos las más importantes.

7.7.1 Pruebas de suero.

La comprobación del alelo HLA-B51 podría ser útil como evidencia de apoyo en aquellos pacientes con alta sospecha clínica de SB.

Las citocinas proinflamatorias como TNF- α , interferón gamma (IFN γ), interleucina-1 (IL-1 β), interleucina-6 e interleucina-8 están elevadas en suero en el SB, pero no son específicas y no están disponibles en la mayoría de los laboratorios comerciales.

Las pruebas trombofílicas adquieren relevancia en pacientes con TSVC en contexto de NB.

7.7.2 Estudios de LCR.

En NB de subtipo parenquimatoso, la presión de apertura del LCR suele ser normal. La pleocitosis del LCR suele ser inferior a 200/mm³. La pleocitosis puede ser dominante de linfocitos o dominante de Polimorfonucleares Neutrófilos (PMN), siendo esto último menos frecuente. Sin embargo, la citoquímica del LCR puede ser completamente normal. El contenido de proteína en el LCR suele aumentar, pero también podría ser normal. El contenido de glucosa en LCR suele ser normal en pacientes con NB, hecho que puede resultar útil para diferenciar la NB aguda de procesos infecciosos. Si el paciente presenta TSVC, es preferible no realizar la punción lumbar; sin embargo, la obtención de LCR mostraría una presión de apertura elevada, pero con los componentes en rango normal. La presencia de bandas oligoclonales no es un hallazgo habitualmente descrito en pacientes con NB. Sin embargo, la presencia de bandas oligoclonales no permite descartar NB.

La determinación de niveles de interleucina-6 es un posible marcador de la actividad de la enfermedad en NB de subtipo parenquimatoso, pero no en NB de subtipo no parenquimatoso.

Principales hallazgos en el LCR:

Pueden presentarse uno o varios de los siguientes cambios inflamatorios:

- Aumento de la celularidad.
- Aumento de las proteínas.
- Aumento de la Interleucina 6 (IL-6).

Condiciones específicas que deben ser excluidas:

- Infecciones del SNC.
- Neoplasias del SNC.
- Complicaciones neurológicas del tratamiento en el SB.

Tabla 4. Principales hallazgos en LCR y condiciones específicas que deben ser excluidas.

7.7.3 Técnicas de Imagen.

En la actualidad las técnicas de Resonancia Magnética Nuclear son consideradas las herramientas de imagen más útiles en pacientes con NB.

En las formas de NB de subtipo parenquimatoso agudo, una lesión típica de NB es isoíntensa o hipointensa en imágenes ponderadas en T1 e hiperintensa en imágenes ponderadas en T2, imágenes de recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) y densidad de protones. Las lesiones pueden ser redondas, lineales, en forma de arco o irregulares. Para la detección de lesiones yuxtacorticales, la técnica FLAIR puede mostrar mayor sensibilidad que T2. La densidad de protones es más sensible para las lesiones periventriculares. Las lesiones típicas de pacientes con NB agudo son mesodiencefálicas, al igual que en los estudios patológicos. El patrón de extensión desde el tálamo al mesencefalo proporciona un signo de cascada. Otras localizaciones frecuentes de las lesiones son protuberancia, médula, ganglios basales y cápsula interna.

El empleo de contraste radiológico permite mostrar lesiones en anillo, densa o punteada. También puede estar presente realce leptomeníngeo. El tamaño de las lesiones disminuiría en paralelo con la mejoría clínica.

Las imágenes ponderadas por difusión (SWI) podrían ayudar a mostrar pequeñas venas implicadas en la patogénesis de NB.

Los pacientes con NB de tipo tumefactivo pueden presentar lesiones de tipo masa, con edema cerebral y efectos en estructuras vecinas.

En las formas de NB subtipo parenquimatoso crónico, las lesiones crónicas se muestran iso e hipointensas en T1 y escasamente hiperintensas en las imágenes de densidad de protones y T2. La atrofia del tronco encefálico asimétrica es típica de NB crónico. Si esta atrofia es evidente en las resonancias magnéticas iniciales, probablemente se trate de un curso progresivo.

Imágenes ponderadas por difusión (DWI). La mayoría de las lesiones propias de NB son iso o hiperintensas en DWI con alto coeficiente de difusión aparente (ADC). Este patrón es indicativo de edema vasogénico y en su mayoría reversible. Sin embargo, las lesiones hiperintensas en DWI asociadas a un valor de ADC disminuido, favorecen el edema citotóxico cuyas lesiones son de carácter irreversible.

Resonancia magnética espinal. Las lesiones medulares de pacientes con NB se localizan más frecuentemente a nivel cervical y torácico. En estadios agudos o subagudos, la RMN de columna muestra lesiones multifocales no contiguas hipo e isointensas en T1 y lesiones hiperintensas en T2 con algún realce de contraste. En fases crónicas, las lesiones se vuelven ligeramente hiperintensas en T2 sin realce. La atrofia puede aparecer en fases crónicas. Existen dos patrones observables en la RMN espinal que pueden sugerir NB: "Signo de bagel" y signo de "neurona motora". El patrón de "signo de bagel" consiste en una lesión con centro hipointenso y margen hiperintenso con o sin realce de contraste que se observa en imágenes axiales T2. Y el signo de la "neurona motora" se debe a la participación simétrica de las células del asta anterior. (véase figura 10).

En las formas de NB subtipo no parenquimatoso arterial, no es frecuente ver infartos territoriales de acuerdo con gran afectación arterial. Estos infartos arteriales se deben a estenosis o disección de las arterias cervicocefálicas. Las lesiones correspondientes muestran hiperintensidad en DWI con valores bajos de ADC. Habitualmente la presencia de hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea se relaciona con rotura de aneurisma en pacientes con SB.

Formas NB venoso. La TC cerebral sin y con contraste puede mostrar el signo del cordón o el signo del delta vacío, respectivamente. Las trombosis venosas pueden revelar diferentes patrones de intensidad en la resonancia magnética sin contraste según la edad del coágulo de sangre.

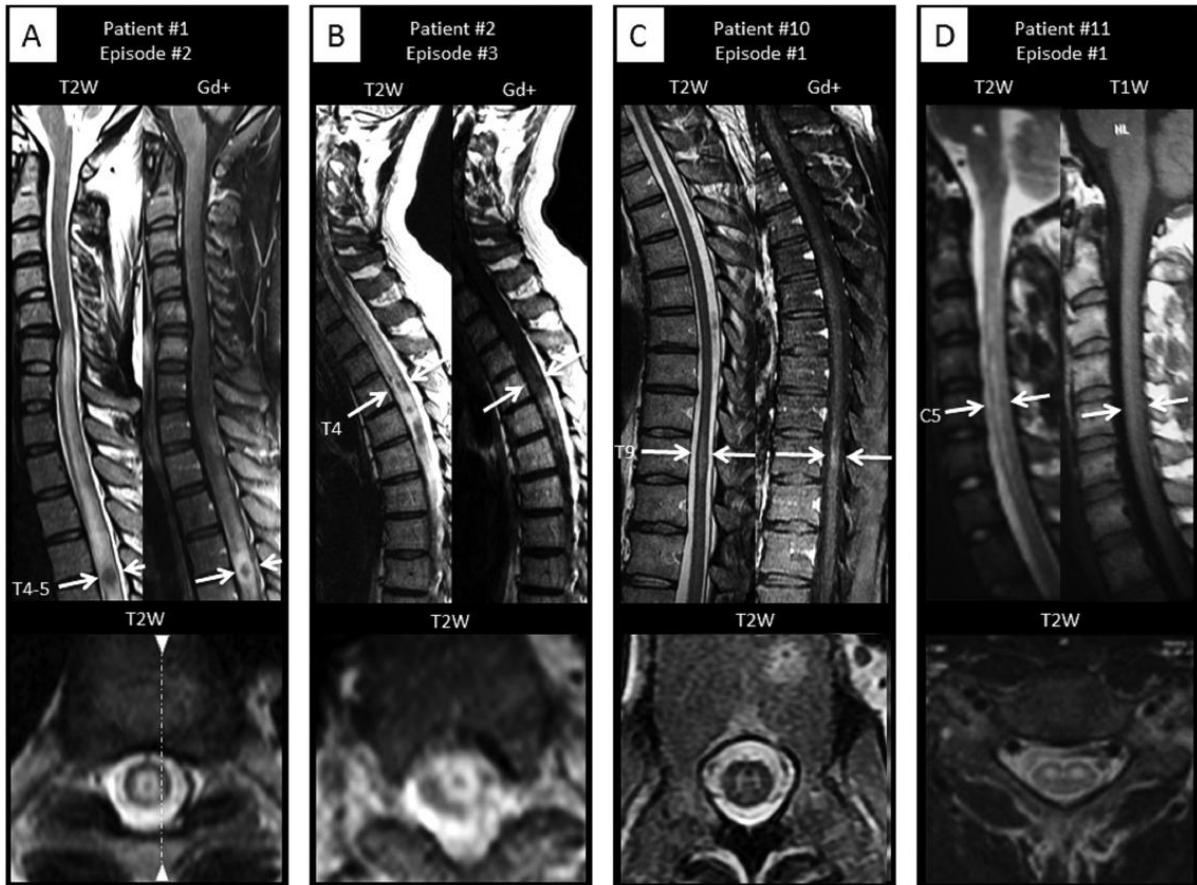


Figura 9. Patrones de imágenes de RMN de la médula espinal durante episodios de mielopatía aguda en la enfermedad de Behçet. (A) Se muestran las imágenes sagital T2W, sagital Gd + T1W y axial T2W durante el episodio de mielopatía n. ° 2 del paciente 1 (las flechas apuntan al nivel sagital al que corresponde la imagen axial). Las imágenes sagitales elegidas para ilustrar mejor el realce del anillo corresponden a la cara lateral izquierda de la médula espinal axial como se muestra con una línea discontinua. Se ilustra una lesión medular central longitudinalmente extensa (≥ 3 segmentos de médula espinal sagital) con componentes parcheados que realzan el anillo con hipointensidad T2W y T1W en el núcleo del segmento que realza el anillo. Se muestra el Signo de Bagel, definido como una lesión central con núcleo hipointenso y borde hiperintenso en las imágenes axiales T2W. Tenga en cuenta que el realce del anillo observado en la imagen sagital no corresponde necesariamente a la línea media de Bagel Sign. (B) Se muestran imágenes T2W medio sagital, Gd + T1W medio sagital y T2W axial durante el episodio de mielopatía n. ° 3 del paciente 2 (las flechas apuntan al nivel sagital al que corresponde la imagen axial). Se visualiza de nuevo una lesión medular central longitudinalmente extensa con un componente de realce en parches y un signo de bagel. (C) Se muestran imágenes T2W medio sagital, Gd + T1W medio sagital y T2W axial durante el episodio de mielopatía n. ° 1 del paciente 10 (las flechas apuntan al nivel sagital al que corresponde la imagen axial). Se visualiza la lesión de la médula espinal central en un segmento corto (< 3 segmentos sagitales de la médula espinal) con componente realzador de anillo y el signo de bagel. Si bien el signo de Bagel está incompleto en este paciente, se ilustra que la hipointensidad central T2W no se corresponde con el canal central. (D) Se muestran imágenes T2W medio sagital, T1W medio sagital y T2W axial durante el episodio de mielopatía n. ° 1 del paciente 11 (las flechas apuntan al nivel sagital al que corresponde la imagen axial). Estas imágenes se convierten a partir de imágenes no digitales y no se administró contraste. Se ilustra el patrón de la neurona motora con lesión medular longitudinalmente extensa que afecta específicamente a las columnas bilaterales de células del asta anterior a través de toda la médula espinal cervical. Gd + = positivo para gadolinio; T2W = ponderado en T2. (19)

Tras una TSVc, suele aparecer una lesión isointensa en T1 e hipointensa en T2 durante la primera semana de evolución. En la segunda semana, el trombo se presenta como una lesión hiperintensa tanto en T1 como en T2. En estadios crónicos el trombo se presenta de iso a hiperintenso tanto en T1 como en T2. En la RMN con gadolinio, la lesión isodensa

central en un seno venoso con realce circundante es el equivalente al signo delta vacío en la TC. Para la precisión del diagnóstico en el trombo y el control de la transformación hemorrágica, son útiles las imágenes de RMN ponderadas por SWI.

Tanto la RMN como la TC pueden revelar signos de aumento de la presión intracraneal.

En la venografía por resonancia magnética (MRV) pueden observarse signos directos (ausencia de señal de vacío de flujo y aspecto deshilachado de los senos nasales después de la recanalización) y signos indirectos (evolución de las venas colaterales, prominencia de las venas emisarias y signos de presión intracraneal elevada).

En la página siguiente se muestra una Tabla resumen de los principales hallazgos de la NB en la RMN.

7.8. ABORDAJE TERAPÉUTICO.

7.8.1 Fármacos más comúnmente utilizados(5)

Los fármacos utilizados en el SB tienen como objetivo prevenir el daño en los diferentes órganos y sistemas afectados. Las distintas terapias farmacológicas se elegirán en función de la afectación orgánica que presente el paciente, la gravedad y el pronóstico.

Glucocorticoides (GC)

La metilprednisolona intravenosa (IVMP) está recomendada en pacientes con primeros brotes de SB o recaídas agudas. La pauta recomendada por EULAR es de 1000 mg/día de IVMP durante 5-7 días y posteriormente alternar prednisolona oral [1 mg/kg/día] o metilprednisolona oral [30 mg/día], y aunque no existe consenso de una pauta descendente concreta, se recomienda mantener durante al menos 2-3 meses.

Así mismo, en los primeros brotes de NB puede considerarse la utilización de GC en monoterapia o combinados con otros fármacos como la azatrioprina. El cambio a terapias con fármacos inmunosupresores (IS) del siguiente escalón terapéutico tales como micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida o terapia dirigida es una opción válida. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los fármacos IS podrían tardar en alcanzar su efecto máximo de 3 a 6 meses desde el inicio de la terapia, de ahí la necesidad de iniciarlos lo más pronto posible.

Tabla resumen de los principales hallazgos de NB en RMN.

Hallazgos en la RMN
Parenquimatosas:
Naturaleza de las lesiones:
<ul style="list-style-type: none">- Lesiones agudas/subagudas son hipodensas en las imágenes ponderadas en T1, comúnmente mejorado en imágenes contrastadas con Gadolinio, imágenes hiperdensas en T2 y las imágenes de recuperación de la inversión de atenuación de fluidos (en inglés FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery), imágenes hiperdensas en las de difusión ponderada, y muestran un restringido coeficiente de difusión aparente.- En la fase crónica, pueden observarse lesiones más pequeñas, por lo general no potenciadas, pero podrían tener una resolución completa. Es posible que haya evidencia de atrofia especialmente en el tronco encefálico. Las lesiones de la sustancia blanca no específicas pueden observarse.
Localización (depende de la presentación clínica):
<ul style="list-style-type: none">- La corteza cerebral es el sitio típico de las lesiones, usualmente involucran el puente, pueden extenderse hacia arriba e involucrar el mesencéfalo, los ganglios basales y el diencéfalo.- Con presentación cerebral: pueden observarse lesiones múltiples pequeñas en la sustancia blanca sin una clara predisposición por las regiones periventriculares.- Pueden observarse lesiones hemisféricas aisladas, que deben diferenciarse de tumores, abscesos y quistes congénitos.
<ul style="list-style-type: none">- Lesiones inflamatorias únicas o múltiples, de longitud variable que involucran las regiones cervical o torácica de médula espinal, sobre todo en presencia de lesiones corticales, de los ganglios basales o cerebrales. <p>Las lesiones aisladas en la médula espinal son raras.</p>
No parenquimatosas:
<ul style="list-style-type: none">- La venografía por RMN o por TC muestran evidencias de trombosis en los senos cerebrales o venosos.- En el síndrome hipertensión endocraneana se observa una apariencia normal.- Se observa un realzo de las meninges en el síndrome meníngeo, especialmente en imágenes T1 contrastadas con Gadolinio.

Tabla 5. Principales hallazgos de NB en RMN

Azatioprina

La azatioprina se considera un fármaco eficaz en el SB. La dosis de inicio es de 50mg/ día dos veces al día, y posteriormente aumentar a 2-3 mg/Kg/día.

Está indicado el control de la función hepática y la solicitud de hemogramas completos, dado la hepatotoxicidad y supresión de la médula ósea que se le atribuye a dicho fármaco. El control del efecto terapéutico es valorable mediante el volumen corpuscular medio.

Se debe tener presente que una alteración en la actividad de la enzima tiopurina S-metiltransferasa puede desencadenar efectos adversos gastrointestinales graves y contraindicar el uso de azatioprina.

Además, la azatioprina podría estar implicada en la producción de especies reactivas de oxígeno mutagénicas y provocar efectos carcinogénicos. El riesgo de sufrir estos efectos secundarios al uso de azatioprina aumenta de forma considerable tras 10 años de tratamiento continuo o si se superan 600 gramos de dosis acumulada.

Metotrexato

Existe recomendación del uso de metotrexato en pacientes con NB). La dosis indicada es de 12,5 a 25 mg como dosis única semanal, pero también se puede considerar la utilización de otro régimen de menor dosis (7,5 a 12,5 mg/ semana) para pacientes con NB crónico y progresivo.

Entre los efectos secundarios a este fármaco se incluyen: supresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, reactivación de infecciones ocultas y, aunque menos frecuente, leucoencefalopatía/mielopatía. El metotrexato está disponible para vía subcutánea u oral.

Ciclofosfamida

En pacientes con NB también se puede considerar la utilización de ciclofosfamida, bien por vía oral (1-3 mg/Kg/día) como por vía intravenosa (500-1000 mg/ m² superficie corporal de forma mensual). El uso de ciclofosfamida intravenosa frente a la administración de azatioprina ha demostrado mejores resultados en pacientes con NB grave, y está indicada la realización de un análisis de sangre y orina antes de cada pulso de ciclofosfamida.

La dosis acumulada debe mantenerse por debajo de 20 g pues el uso de ciclofosfamida intravenosa se ha relacionado con el desarrollo de cáncer de vejiga como efecto secundario. Es fundamental una hidratación adecuada y la administración profiláctica de mesna para reducir dicho riesgo.

Micofenolato de mofetilo.

Otra posibilidad de tratamiento en pacientes con NB es la administración de micofenolato de mofetilo pues este fármaco presenta efectos secundarios menores en comparación con otros fármacos IS.

Se recomienda iniciar el tratamiento con 1000mg/día y posteriormente mantener dosis de 2-3 g/día como tratamiento de mantenimiento. Se recomiendan pruebas de función hepática y hemogramas completos periódicas (de forma mensual los tres primeros meses, y de forma trimestral durante un año).

Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF α)

El uso de infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol se han utilizado en pacientes con NB. La dosis de infliximab vía intravenosa es de 5 mg/Kg en las semanas 0, 2, 6 y posteriormente, cada 8 semanas; la dosis de Etanercept es 50 mg semanalmente por vía subcutánea; Adalimumab se administra cada 2 semanas una dosis de 40 mg subcutánea; Golimumab 50mg mensual y Certolizumab 200mg con una periodicidad bisemanal.

Entre los efectos adversos se incluyen: infección por varicela zóster, reactivación de la tuberculosis, infecciones por gérmenes oportunistas, linfoma, osteomalacia y hepatotoxicidad. También se han descrito enfermedades desmielinizantes secundarias al uso de fármacos anti-TNF α , de hecho, la presencia de aquellas contraindica su utilización. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca de moderada a grave (clases III/IV según la clasificación de la NYHA), o en el caso de infecciones activas.

Tocilizumab

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la interleucina 6, aprobado en la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil y la arteritis de células gigantes. Se ha utilizado en casos refractarios puesto que se han encontrado niveles elevados de IL-6 en LCR.

La dosis indicada de tocilizumab intravenoso es 8 mg/kg cada cuatro semanas. Entre los efectos adversos al tocilizumab se encuentran reacciones alérgicas, perforación intestinal e hipercolesterolemia.

Este fármaco no es útil en afectación mucocutánea y articular. Sin embargo, Tocilizumab puede ser eficaz y servir como tratamiento alternativo para manifestaciones oculares, neurológicas y vasculares refractarias. (22)

Apremilast (11, 18)

Apremilast es una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), actúa dentro de la célula modulando una red de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios. PDE4 es una fosfodiesterasa (PDE) específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y la PDE dominante en las células inflamatorias. La inhibición de PDE4 eleva los niveles intracelulares de AMPC, que a su vez regula disminuyendo la respuesta inflamatoria mediante modulación de la expresión de TNF- α , IL-23, IL-17 y otras citocinas inflamatorias. El AMP cíclico modula también los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10.

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con úlceras bucales asociadas al SB que son candidatos para recibir tratamiento sistémico. No hay experiencia en NB.

Otros fármacos

Se ha notificado la administración de rituximab (anti CD-20) en algún paciente con NB, así como de la administración de inhibidores de interleucina -1 (canakinumab y Anakinra) en otros pacientes con NB.

Están en desuso el uso de clorambucilo, la talidomina y el interferón alfa reservándose solo para pacientes refractarios.

Los fármacos anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) de limitada eficacia en SB, no están recomendados en pacientes con NB ya que se asocian con toxicidad del SNC.

Terapia anticoagulante

El tratamiento de TSVC es controvertido en pacientes con NB y se pueden considerar varias opciones: el uso de anticoagulantes, la terapia con IS únicamente, o terapia combinada de IS, heparina y warfarina.

El tratamiento con anticoagulantes se inicia con heparina de bajo peso molecular y posteriormente se sustituye por warfarina, manteniendo el INR en aproximadamente 2,5. La duración del tratamiento con anticoagulante es discutible, calculando 2-3 meses como un periodo razonable. Además, se debe descartar cualquier situación de trombofilia en el paciente después del tratamiento anticoagulante en pacientes con SB y es importante valorar el riesgo de hemorragia, en especial debido a la rotura de formaciones aneurismáticas.

No existe evidencia sobre el uso de los anticoagulantes orales directos como dabigatrán, apixabán o rivaroxabán como sustitutos de la warfarina en pacientes con NB.

Trasplante de progenitores Hematopoyéticos: Autólogo o alogénico (23)

Está indicado en enfermedad refractaria o alteraciones hematológicas concomitantes.

Puede ser una alternativa terapéutica eficaz en pacientes con SB refractario, sobre todo con compromiso digestivo.

Se prefiere el trasplante autólogo. Deben tenerse en cuenta las posibles complicaciones (Enfermedad injerto contra el huésped en trasplante alogénico, infecciones) y efectos adversos.

7.8.2 Recomendaciones EULAR(12)

Recientemente se han publicado las recomendaciones de la Liga Europea de Reumatología (EULAR) en relación con el abordaje terapéutico del SB dividido por aparatos y sistemas afectados.

En las mismas se han propuesto estrategias terapéuticas basadas en ensayos clínicos o estudios de cohortes con resultados favorables, excepto para la afectación vascular y neurológica parenquimatosa. De hecho, debemos tener presente que el tratamiento de este

tipo de afectación severa que compromete la vida del paciente se basa en estudios observacionales, generalmente no controlados.

A continuación, presentamos un resumen de estas.

Afectación mucocutánea

Las medidas tópicas son el primer tratamiento a tener en cuenta en lesiones papulopustulosas de carácter leve o lesiones similares al acné. Si estas lesiones son crónicas o de carácter recurrente, caracterizadas por una mayor gravedad (lesiones que imitan el acné conglobata o el acné quístico) está indicado considerar otras medidas sistémicas como los retinoides, asociadas a fisioterapia o cirugía en algunos casos.

En cuanto a la eficacia de varios agentes inmunomoduladores e IS en pacientes con SB y lesiones mucocutáneas se observó que es diferente en función del tipo de lesión que se presente.

Para la prevención de lesiones mucocutáneas de carácter recurrente puede usarse colchicina, en especial si la lesión principal es eritema nudoso o úlcera genital.

La colchicina presenta una buena tolerabilidad y seguridad, y ha demostrado ser eficaz en úlceras genitales y lesiones nodulares, en especial, en pacientes mujeres. Sin embargo, su eficacia en úlceras orales es discutida. Además, en lesiones papulopustulosas o similares al acné, tanto la colchicina como los IS muestran una eficacia limitada. En aquellos pacientes con SB que presentan una exacerbación aguda de lesiones mucocutáneas, debe valorarse el uso de GC tópicos.

En pacientes con lesiones mucocutáneas recurrentes a pesar del tratamiento con colchicina, está indicado el uso de fármacos inmunomoduladores o IS como la azatioprina.

El apremilast produce una mejoría rápida y sostenida de las úlceras mucocutáneas refractarias, incluso en pacientes refractarios a varios fármacos sistémicos, incluida la terapia biológica.

En este sentido, se ha observado un cierto beneficio en pacientes con SB y afectación mucocutánea tratados con antagonistas del TNF α , anakinra, canakinumab o ustekinumab (21). El uso de secukinumab fue ineficaz en estos pacientes y hay casos descritos donde el tocilizumab agravó las lesiones mucocutáneas.

En todo caso, es importante un tratamiento individualizado en función de las preferencias de cada paciente, de la gravedad de las lesiones mucocutáneas que presentan y del riesgo de reacciones adversas a los fármacos.

Finalmente comentar que en las extremidades inferiores en el SB pueden aparecer úlceras como resultado de estasis venosa y/o vasculitis obliterante. La trombosis venosa profunda desencadena una situación de estasis venosa y la vasculitis obliterante se asocia con isquemia arterial aguda y crónica. En ciertos pacientes estas lesiones pueden asociarse con pioderma gangrenoso, situación en la que es necesario el uso de IS. Las recomendaciones en cuanto al tratamiento de estas lesiones están basadas únicamente en la opinión de expertos: el tratamiento debe ser planificado correctamente por varios especialistas (dermatólogos y cirujanos vasculares), se puede valorar el uso de IS,

antibióticos en caso de infección, desbridamiento o medidas oclusivas (vendajes compresivos).

Afectación ocular

Es importante la colaboración del servicio de Oftalmología en el manejo de la uveítis en pacientes con SB para inducir y mantener la remisión, pues el diagnóstico precoz y una correcta evaluación de la gravedad y extensión del cuadro son fundamentales en cuanto a la prevención de una disminución irreversible de la agudeza visual.

Uveítis posterior y panuveítis

En caso de episodio inicial o recurrente de uveítis aguda con compromiso de la visión, está indicado el tratamiento con GC en dosis altas. Los pacientes que presentan exacerbación unilateral son candidatos a inyección intravítrea de GC como complemento del tratamiento sistémico.

En todos los pacientes con SB y enfermedad ocular inflamatoria con afectación del segmento posterior es necesario utilizar IS sistémicos como alguno de los siguientes fármacos: azatioprina, ciclosporina-A, interferón-alfa o anticuerpos monoclonales anti-TNF.

La eficacia de la azatioprina y la ciclosporina-A para conservar la agudeza visual y prevenir las recaídas en pacientes con SB y uveítis, ha sido demostrada. En pacientes refractarios a estos fármacos no existen regímenes claros de tratamiento, pudiendo utilizarse interferón-alfa o anticuerpos monoclonales anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab).

El tratamiento combinado con IS (azatioprina o ciclosporina-A) junto con anticuerpos monoclonales anti-TNF ha sido discutido y considerado por algunos expertos como una asociación eficaz.

Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina-A pueden disminuir si se co-administra con azatioprina.

La vitrectomía sólo está indicada en pacientes con complicaciones como condensación vítrea, hemorragia vítrea coagulada, desprendimiento de retina por tracción, membranas vitreoretinianas o epirretinianas.

Uveítis anterior aislada

El tratamiento tópico puede utilizarse en la uveítis anterior aislada en el SB. Sin embargo, si se presentan factores de peor pronóstico (edad temprana, sexo masculino, aparición temprana de la enfermedad) podría valorarse el uso de IS sistémicos como la azatioprina ya que es posible que presente un efecto protector que ha día de hoy todavía no ha sido demostrado.

Afectación vascular

Trombosis venosa profunda (TVP)

Ante un paciente con SB que presente TVP aguda está indicado el tratamiento farmacológico con GC e IS como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina-A.

Al igual que nuestro caso, la ciclofosfamida suele reservarse en caso de trombosis venosa de vena cava u otras venas de calibre importante, ya que se asocia a importantes efectos adversos.

Existe controversia en cuanto al tratamiento con IS, anticoagulantes o su uso conjunto en terapias combinadas en el manejo de la trombosis venosa profunda en SB. Tras un metaanálisis de 3 estudios retrospectivos se observó un mayor beneficio en aquellos pacientes tratados sólo con IS (13) (14) (15). Así como tampoco se observó un beneficio importante en la prevención de recaídas en aquellos tratados con anticoagulantes e IS frente a los pacientes tratados únicamente con IS.

Trombosis venosa refractaria

En pacientes que presenten trombosis venosa refractaria podría valorarse el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF.

La adición de anticoagulantes al tratamiento puede considerarse siempre que exista un bajo riesgo de sangrado y se haya descartado la existencia de aneurismas en la arteria pulmonar. Si bien es cierto, como se comentó anteriormente, no se ha observado que añadir anticoagulantes al tratamiento con IS disminuya el riesgo de recaída en pacientes con TVP. Sin embargo, un estudio retrospectivo sugiere que el hecho de que estos pacientes no reciban anticoagulantes podría aumentar el riesgo de sufrir el síndrome posttrombótico.

Los aneurismas arteriales se asocian de forma importante con la trombosis venosa profunda en pacientes con SB. Este hecho obliga a vigilar el riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados con SB.

Afectación arterial

Los GC y la ciclofosfamida forman parte del tratamiento de los aneurismas de la arteria pulmonar. En casos refractarios se recomienda considerar el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF. Técnicas como la embolización se reservan para pacientes que presentan un riesgo elevado de hemorragia.

Del mismo modo, la ciclofosfamida y los GC son necesarios en el tratamiento inicial de aneurismas localizados en la arteria aorta o arterias periféricas como tratamiento previo a la intervención quirúrgica. Ambos fármacos se utilizan en dosis altas. La ciclofosfamida se suele administrar como pulsos intravenosos mensuales y los GC como tres pulsos sucesivos de metilprednisolona intravenosa seguidos de prednisolona oral (o prednisona) a dosis de 1 mg/Kg/día.

Ante un paciente con síntomas no se debe demorar la cirugía o la colocación de un stent.

Los pacientes con aneurismas de arterias periféricas deben tratarse mediante cirugía de emergencia o colocación de stents, excepto que los aneurismas sean de pequeño tamaño, asintomáticos y presenten bajo riesgo de ruptura en los cuales el tratamiento médico anteriormente citado puede ser suficiente.

En cuanto a los pacientes sometidos a intervención quirúrgica, se recomienda la utilización de injertos sintéticos frente a los injertos venosos ya que estos últimos asocian mayor riesgo de trombosis en pacientes con SB.

Afectación gastrointestinal

Diversas pruebas de imagen, así como la endoscopia serán útiles en la confirmación de la afectación gastrointestinal en el SB. Es importante descartar otros procesos patológicos no relacionados con el propio SB, tales como úlceras por consumo de AINE, enfermedad inflamatoria intestinal o tuberculosis, ya que podrían asociar síntomas comunes como dolor abdominal o diarrea.

Un correcto diagnóstico evita el uso innecesario de fármacos IS y la gravedad del cuadro clínico gastrointestinal es el principal factor que delimita la elección de unos agentes farmacológicos u otros.

Afectación gastrointestinal leve

Al parecer, los GC anticipan la curación de las úlceras durante los brotes agudos, pero debemos manejarlos con cuidado en aquellos pacientes con alto riesgo de perforación intestinal.

Derivados del 5-aminosalicilato (5-ASA) también son usados en la afectación gastrointestinal de carácter leve.

Afectación gastrointestinal refractaria / grave

En los pacientes que presentan afectación gastrointestinal grave y refractaria los GC son también utilizados en pacientes con episodios agudos. Así mismo, se deben utilizar los agentes modificadores de la enfermedad (5-ASA o azatioprina). En aquellos pacientes que presentan exacerbaciones severas y / o refractarias es preciso valorar la administración de anticuerpos monoclonales anti-TNF y/o talidomida.

Se debe tener presente que una valoración quirúrgica urgente es necesaria ante una sospecha de hemorragia mayor, perforación u obstrucción intestinal.

Afectación del sistema nervioso

NB de subtipo parenquimatoso

Los brotes agudos en pacientes con NB de subtipo parenquimatoso deben tratarse con GC en dosis altas (seguidos de una pauta descendente de los mismos) junto con fármacos IS como azatioprina. La pauta terapéutica típicamente utilizada comprende pulsos diarios de

GC de 1g/día de metilprednisolona intravenosa durante 7 días seguidos de prednisolona oral (o prednisona) a 1mg/Kg/día durante un mes y a continuación, una pauta descendente (de 5 a 10 mg cada 10 a 15 días).

En pacientes con afectación parenquimatosa del SNC debe evitarse la administración de ciclosporina-A. En casos de enfermedad grave o pacientes refractarios los anticuerpos monoclonales anti-TNF constituyen la primera línea de tratamiento. Las recomendaciones en cuanto al uso de tocilizumab son limitadas, pero muestran cierto beneficio.

NB de subtipo no parenquimatoso

Ante un primer episodio de trombosis venosa cerebral está recomendado el tratamiento médico con GC en dosis altas y una posterior pauta descendente de los mismos. La adición de anticoagulantes puede ser útil durante un período breve. No existe evidencia que demuestre el beneficio de añadir fármacos IS ante un primer episodio de trombosis venosa cerebral. Se debe descartar la existencia de enfermedad vascular extracraneal mediante cribado.

Las recomendaciones en cuanto al tratamiento de pacientes con NB están restringidas a escasos estudios observacionales no controlados.

Afectación articular

El tratamiento inicial de artritis aguda en pacientes con SB es la colchicina. Y de hecho, también se ha demostrado su eficacia como tratamiento preventivo de la artritis.

La afectación monoarticular aguda puede ser tratada con GC intraarticulares. Sin embargo, los episodios agudos con afectación monoarticular suelen ser autolimitados, desapareciendo en un periodo de 2-3 semanas.

En pacientes con afectación articular crónica y de carácter recurrente puede valorarse la utilización de azatioprina, inhibidores de interferón-alfa o anti-TNF.

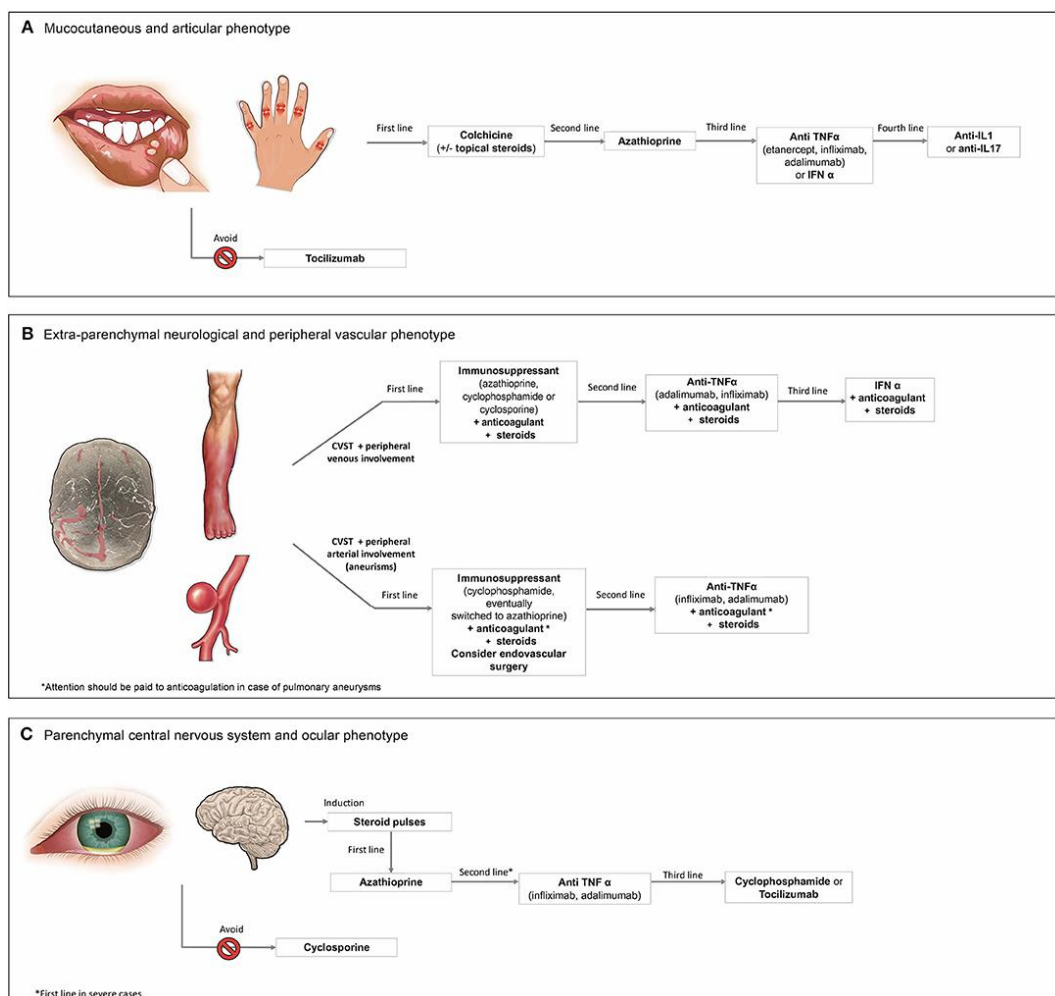


Figura 10. Abordaje terapéutico del (A) fenotipo mucocutáneo y articular, (B) fenotipo extraparenquimatoso neurológico y vascular periférico, y (C) sistema nervioso central parenquimatoso y fenotipo ocular del SB. (18)

8. VALORACIÓN EN TIEMPOS DE COVID19.

La COVID-19 es una enfermedad multisistémica causada por el coronavirus conocido como SARS-CoV-2. Entre los factores de riesgo de mortalidad relacionados con esta enfermedad se incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la inmunosupresión y ciertas comorbilidades.

La OMS tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de «neumonía vírica» que se habían declarado en Wuhan (República Popular China).

Numerosas actividades y procedimientos médicos han sido diferidos debido a la crisis de COVID-19. Este hecho, podría demorar el diagnóstico y tratamiento de patologías cutáneas.

El SB puede atribuir en algunos pacientes cierta inmunosupresión, lo que facilitaría la infección por COVID-19. De ahí que, las medidas de protección en estos pacientes sean de especial importancia.

8.1 TRATAMIENTO LOCAL

De forma general, no existen motivos para interrumpir los tratamientos tópicos en pacientes con SB a pesar de presentar infección por COVID-19. Los agentes tópicos se consideran seguros y eficaces en la afectación mucocutánea leve a moderada.

Entre los tratamientos tópicos de pacientes con SB leve se incluyen: GC tópicos, sucralfato, anestésicos y antisépticos tópicos.

8.2 TRATAMIENTO SISTÉMICO

A continuación, se adjunta una tabla en la que se exponen diferentes fármacos utilizados en el SB y las consideraciones correspondientes a tener en cuenta en el contexto de la pandemia COVID-19.

La infección por SARS-CoV-2 no es motivo para interrumpir el tratamiento con fármacos tópicos, colchicina o AINE en pacientes con SB.

Los GC sistémicos pueden utilizarse en dosis bajas cuando son necesarios. Los tratamientos en curso pueden continuarse sin cambios en pacientes sin COVID-19 sospechado o confirmado.

En cuanto al uso de agentes IS y fármacos biológicos se debe individualizar, decidiéndose caso por caso si suspender el fármaco temporalmente.

Por último, la colchicina, la pentoxifilina y la dapsona pueden considerarse opciones de tratamiento seguras en pacientes con SB. Además, es posible que aporten cierto beneficio en el curso de COVID-19.

8.3 LA VACUNACIÓN FRENTE A LA COVID-19 EN EL SB (17)

La vacunación frente al SARS-CoV-2 es sin duda la forma más eficaz de luchar frente a la pandemia de COVID-19. De hecho, se recomienda de forma general vacunar frente al SARS-CoV-2 a todos los pacientes con enfermedades reumatológicas, incluso los que reciban terapias IS. Todas las vacunas disponibles (aprobadas en la Unión Europea) han demostrado de forma convincente sus adecuados perfiles de eficacia y seguridad. Las dudas sobre el uso o no de algunas vacunas en perfiles específicos de pacientes (como por ejemplo los inmunodeprimidos con SB) tienen relación con una posible menor eficacia, pero no con dudas sobre su seguridad.

Fármaco		
Colchicina		La colchicina no aumenta el riesgo de infección y puede tener lugar en el tratamiento de COVID-19, considerando sus propiedades antiinflamatorias con un perfil de efectos adversos relativamente bueno.
Corticosteroides sistémicos		Las dosis de ≤ 10 mg/día se consideran generalmente seguras en el contexto de COVID-19.
Fármacos antiinflamatorios esteroideos	anti-no	Se pueden usar fármacos antiinflamatorios no esteroideos sin riesgo adicional de peor pronóstico de COVID-19.
Agentes IS convencionales		La interrupción de los agentes IS deben discutirse caso por caso en el contexto de COVID-19 activo o presunto.
Interferones		Teniendo en cuenta los resultados de los estudios preliminares, los interferones pueden considerarse una opción segura para los casos refractarios de SB en la era de COVID-19; sin embargo, se necesitan más estudios para revelar el efecto exacto de los interferones en el curso de la SARS-CoV-2
Agentes anti-TNF y otros fármacos biológicos		Posponer el inicio de fármacos biológicos puede ser apropiado según la decisión del médico en situaciones de alto riesgo. El mantenimiento de la terapia biológica en un paciente con COVID-19 debe depender principalmente de si se utiliza para una enfermedad grave que amenaza los órganos
Dapsona		La dapsona puede considerarse una opción segura para los pacientes con SB con manifestaciones mucocutáneas pertinaces en la era de COVID-19
Pentoxifilina		Teniendo en cuenta su perfil favorable de seguridad y tolerabilidad, la pentoxifilina puede ser una posible opción de tratamiento en pacientes con SB durante la pandemia de COVID-19

Tabla 6. Uso de fármacos para SB en el contexto de la pandemia COVID-19.

Las vacunas deben administrarse preferiblemente cuando la enfermedad se encuentre estable, aunque considerando que esto no siempre es posible, se recomienda vacunar en cualquier situación, salvo en pacientes con un brote grave de su enfermedad, en los que se debería retrasar la vacunación hasta el control del mismo. Además, siempre que sea posible, se administrará la vacunación antes de iniciar un tratamiento IS para evitar una posible interferencia con la eficacia de la vacuna.

Además, es importante tener en cuenta que no hay datos que demuestren que ninguna de las vacunas disponibles en la actualidad sea más o menos eficaz que otras en pacientes inmunodeprimidos. Por esto resulta importante recordar que una posible protección, aunque sea menor, siempre va a ser mejor que la ausencia de protección que supone el no vacunarse.

En todo caso, las circunstancias individuales concretas de cada paciente deben ser valoradas por el reumatólogo y la decisión debe tomarse de forma conjunta por el paciente y su médico.

9. PRONÓSTICO

Aunque en la actualidad el concepto de curación no es posible, debemos tener presente que más de un 60% de los pacientes con SB alcanza la remisión de la sintomatología tras establecer un correcto diagnóstico e iniciar de forma precoz un tratamiento adecuado, mostrando la mayoría de ellos, una mejoría en cuanto a brotes de la enfermedad en número y gravedad, morbilidad y mortalidad. (9)

Entre las causas de muerte se incluyen: rotura de aneurismas pulmonares y periféricos, afectación neurológica y afectación gastrointestinal. En concreto, en relación a la afectación del SNC en el SB, según los estudios, la tasa de mortalidad y discapacidad grave se sitúa aproximadamente en el 25% (16)

En este sentido, existen ciertos factores que asocian peor pronóstico: aparición de NB en edad temprana, sexo masculino, cuadros clínicos derivados de la afectación del tronco encéfalo, síntomas cerebelosos, paresia, afectación renal, más de dos episodios de NB en un año, recaída sustancial inmediata tras la interrupción de GC y curso de carácter progresivo primario. Otros factores de mal pronóstico a tener en cuenta serían: la presencia del alelo HLA-B51 y la afectación del tronco encéfalo.

Finalmente destacar que, frente al NB de subtipo parenquimatoso, se ha visto un mejor pronóstico en el NB con afectación vascular de forma comparativa.

10. CONCLUSIONES.

El Síndrome de Behçet es un proceso inflamatorio multisistémico mixto (autoinmune/ autoinflamatorio) de etiología desconocida, que se ha caracterizado clásicamente por la presencia de aftas orales y genitales, junto con la afectación ocular.

Actualmente sabemos que engloba manifestaciones muy heterogéneas, que suponen en muchas ocasiones un reto diagnóstico y terapéutico. Se han definido varios clústeres o fenotipos de enfermedad, que agrupan afectación mucocutánea y articular, ocular y neurológica, y vascular entre otras.

En los últimos años, el avance en el conocimiento de la etiopatogenia del Behçet ha permitido ensayar algunas terapias dirigidas, como el apremilast, y de hecho, se han propuesto diferentes estrategias terapéuticas basadas en ensayos clínicos o estudios de cohortes con resultados favorables, excepto para la afectación vascular y neurológica parenquimatosa. Las mismas han sido abordadas en el presente trabajo.

La última actualización de recomendaciones EULAR en el manejo del Behçet es de 2018, con el inconveniente de que el tratamiento de las afectaciones severas que comprometen la vida del paciente se basa en estudios observacionales, generalmente no controlados. No hay un esquema terapéutico suficientemente consolidado para el manejo de la afectación vascular, tanto de senos venosos como de arterias y venas extracraneales, y sigue abierto el debate sobre la anticoagulación. De forma similar, las manifestaciones neurológicas parenquimatosas carecen de un protocolo definido de actuación.

El empleo de diversos inmunosupresores y terapia biológica en los distintos dominios del Síndrome de Behçet está ampliamente establecido en la práctica habitual, pero existe una notable ausencia de evidencia que sustente la toma de decisiones terapéuticas.

En este sentido se han presentado dos casos prácticos de manifestaciones neurológicas graves de distintos fenotipos, que dificulta el manejo de estos pacientes.

Por tanto, creemos es necesaria la elaboración de recomendaciones actualizadas, basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos, para el manejo terapéutico de este tipo de paciente, al objeto de facilitar el mejor conocimiento del problema, la reducción de la variabilidad injustificada y la actuación precoz y coordinada de todos los posibles especialistas implicados en el tema.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhang L, Wang X, Liu F, Zhang Z. Letter to the Editor Neuro-Behcet disease. 2021;1–5.
2. Sociedad Española de Reumatología. No Title. 2014;1:465.
3. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: From Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(9):1175–83.
4. Ishigatsubo Y. Behçet's Disease. From Genetics to therapies. Springer; 2016
5. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behcet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2020;39(December 2019):101906. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101906>
6. Padilla-Ortiz D, Chamorro-Melo M, Santos AM, Arias-Correal J, Reyes-Martínez V, Rueda JC, et al. Behçet's disease: a diagnostic challenge in rheumatology. Description of a case series and a review of the literature. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;27(4):308–16.
7. Calvo Catalá J, Baixauli Rubio A, Campos Fernández C, González-Cruz Cervellera MI. Capítulo 18: Enfermedad de Behçet 313 CONCEPTO Enfermedad de Behçet. *Reumatol y Metab Óseo Hosp Gen Univ Val*. 2016;1:313–32.
8. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's disease: An overview of etiopathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10(MAY).
9. Adil A, Goyal A, Bansal P. Behcet Disease Pathophysiology.
10. Reumatología RC De, I AAG, li JG, Pedro J, Larrarte M. *Revista Cubana de*. 2015;222–

- 33.
11. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, Melikoğlu M, Cheng S, McCue S, Paris M, Chen M, Yazici Y. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behçet's Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 Nov 14;381(20):1918-1928.
 12. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808–18.
 13. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 2008;27:201–5.
 14. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2012;64:2753–60.
 15. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine* 2015;94:e494.
 16. Farahangiz S, Sarhadi S, Safari A, Borhani-Haghighi A. Magnetic resonance imaging findings and outcome of neuro-Behçet's disease: the predictive factors. *Int J Rheum Dis*. 2012 Dec;15(6):e142-9. doi: 10.1111/1756-185X.12013. Epub 2012 Oct 27. PMID: 23253242.
 17. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Dec 6;10:2830. doi: 10.3389/fimmu.2019.02830. PMID: 31921115; PMCID: PMC6915087.
 18. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Graña J, Espinosa G, Moriano C, Pérez-Sandoval T, García-Armario MD, Castellví I, Román-Ivorra JA, Olivé A, Ybáñez A, Martínez-Ferrer A, Narváez J, Romero-Yuste S, Ojeda S, Ros I, Loricera J, Calvo-Río V, Castañeda S, Gonzalez-Gay MA, Blanco R; Spanish Collaborative Group of Refractory Behçet's Disease. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Sep-Oct;38 Suppl 127(5):69-75. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33331268.
 19. Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, Ugurlu S, Seyahi E, Kocer N, Islak C, Kantarci K, Saip S, Siva A, Kantarci OH. Myelopathy in Behçet's disease: The Bagel Sign. *Ann Neurol*. 2017 Aug;82(2):288-298. doi: 10.1002/ana.25004. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28749553.
 20. Posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre vacunación frente a la COVID-19. www.ser.es. Marzo 2021.
 21. Mirouse A, Barete S, Monfort JB, Resche-Rigon M, Bouyer AS, Comarmond C, Sène D, Domont F, Ferfar Y, Cacoub P, Saadoun D. Ustekinumab for Behçet's

- disease. *J Autoimmun.* 2017 Aug;82:41-46. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.002. Epub 2017 May 5. PMID: 28483439.
22. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behcet's disease: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Aug;50(4):797-804. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.017. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32544751.
23. *Soysal T, Rheumatology (Oxford). 2014; Kook MH, Korean J Intern Med 2014, Davatchi F, Int J RheumDis. 2013;16:139–147*

12. RESPONSABILIDADES ÉTICAS

La autora declara que ha seguido los protocolos del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo – SERGAS sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

La autora ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Estos documentos obran en poder del cotutor.

La autora declara no tener ningún conflicto de interés.