

Enfermedad de Behçet: prevalencia, formas de presentación y evolución en un centro de referencia de patología ocular

Behçet's disease: prevalency, presentation and its evolution in an eye clinic

DELAS ALOS B¹, ABREU GONZÁLEZ R¹, ESCOTO R²

RESUMEN

Objetivo: Describir y estudiar las características y curso evolutivo de la afectación ocular en pacientes con enfermedad de Behçet (EB) en un centro de referencia de patología ocular.

Material y métodos: Hemos realizado un estudio retrospectivo analizando las historias clínicas de los pacientes visitados y diagnosticados de EB en el Centro de Oftalmología Barraquer (COB) entre los años 1984 a 2005. De todos ellos seleccionamos únicamente aquellos que presentaban los cuatro criterios mayores que según el Disease Research Committee of Japan definen la presentación completa de la enfermedad.

Resultados: De los 1.375.829 pacientes visitados en el Centro de Oftalmología Barraquer durante el período de tiempo establecido, 70 fueron clasificados con el diagnóstico de EB. De estos, tan solo 13 pacientes (6 mujeres y 7 hombres) cumplían los criterios de EB de tipo completo. La edad media de presentación fue de 36,69 años (rango de 23 a 60 años), con un tiempo medio de seguimiento de 86 meses. En cuanto a la afectación ocular, el 61,5% de los pacientes tenían afectación de ambos ojos, y el 69,2% presentaban afectación de ambos segmentos del ojo. En el segmento posterior, hubo vasculitis en el 69,2% de los pacientes, y se observó trombosis en la angiografía fluoresceínica en el 53,8% de ellos. Hubo vitritis en algún momento de la evolución de la enfermedad en 8 pacientes. El número medio de episodios fue de 4,46 por paciente, siendo de 7 en varones y de 2,67 en mujeres. Respecto a la evolución de la agudeza visual, 4 fueron los pacientes que empeoraron la agudeza visual al final del seguimiento respecto del principio. El 84,6% de los pacientes precisaron de dos o más tandas de tratamiento y en el 92,3% se emplearon inmunosupresores y corticoides en algún momento del seguimiento.

Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona. España.

Correspondencia:
Dra. B. Delás
Centro de Oftalmología Barraquer
C/. Muntaner, 314
08021 Barcelona
España
barbaradelas@co.barraquer.es

Conclusiones: Aunque el ojo es el órgano interno más frecuentemente afectado, es difícil estimar su incidencia, que resulta muy variable de acuerdo a las distintas series publicadas, sobretudo si tenemos en cuenta que las lesiones oculares no suelen manifestarse hasta los 2 a 4 años de evolución de la enfermedad. La evolución de la enfermedad ocular en el varón se asocia a un mayor número de episodios, tiende a la bilateralidad así como a una mayor incidencia de pérdida de visión. Dado que en la EB no existen pruebas específicas para su diagnóstico, es fundamental que se conozca bien el abanico de síntomas que puede presentar. Es necesaria una cooperación multidisciplinar para su detección, dado que en muchas ocasiones el diagnóstico se realiza años después de los primeros síntomas.

Palabras clave: Behçet, vasculitis, uveítis, tratamiento.

ABSTRACT

Background and purpose: To describe the ocular involvement in Behçet's Disease (BD) and its evolution in a reference center for eye pathologies.

Methods: We conducted an observational retrospective study analyzing all patients who attended our eye clinic between 1985 and 2005, and who had been diagnosed as having Behçet's Disease (BD). We only selected those who presented four major criteria which define the complete form of the disease, according to the Disease Research Committee of Japan.

Results: 70 patients out of the 1.375.829 attended at the Barraquer Ophthalmology Clinic during that period of time, were diagnosed with BD. Only 13 of them (6 women and 7 men) presented the complete form of the disease. The average age of manifestation was 36.69 years old (range 23-60 yrs), and the average follow-up time was of 86 months. 61.5% of patients suffered the disease in both eyes, and 69.2% presented involvement of both segments of the eye. In the posterior segment we found vasculitis in 69.2% and thrombosis in 53.8%. At some stage of the disease, vitritis was found in 62.5%. The average number of acute episodes was of 4.46 per patient (7 in men and 2.67 in women). 4 patients lost visual acuity during follow-up. 84.6% of patients required two or more cycles of treatment, and the combination of corticosteroids plus immunosuppressing therapy was used at some time during follow-up.

Conclusions: Despite the eye is the most affected internal organ, it is hard to know its real incidence, as seen in several publications. Although ocular involvement in Behçet's Disease occurs in early stages of the disease, it is only after 2 to 4 years of evolution that first symptoms may appear. Some differences are seen between men and women, such as the number of episodes, bilaterality and the incidence of vision loss, with are higher in men. Due to the absence of specific diagnostic tools it is crucial for the clinician to know and recognize the different symptoms that can appear in patients with BD. As a consequence of this a multidisciplinary approach is needed.

Key words: Behçet, vasculitis, uveitis, treatment.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) toma el nombre de Hulusi Behçet, un dermatólogo turco. Aunque probablemente ya conocido por los antiguos (Hipócrates describía una enfermedad

muy similar a lo que ahora llamamos enfermedad de Behçet), el trabajo que presentó Behçet en 1937 (1) creó mucho interés por esta entidad. Previamente, Adamantiades también había descrito un grupo similar de pacientes en 1931 (2), así como Shigeta, de Japón en 1924 (3).

A pesar de que se hayan realizado múltiples trabajos y se hayan creado grupos de estudio de la enfermedad, todavía no existe unificación de criterios para establecer el diagnóstico, que resulta muy variable según el grupo de estudio en que nos basemos.

Se trata de una enfermedad idiopática, multisistémica, crónica y recurrente que cursa con una alternancia de períodos de exacerbación y fases de quiescencia y se caracteriza por una severa vasculitis oclusiva no granulomatosa que puede afectar a las arterias y venas de cualquier tamaño provocando, en ocasiones, ataques oculares explosivos, generalmente bilaterales, que pueden llevar a la ceguera. En otras ocasiones la enfermedad es más leve y cursa solamente con úlceras orogenitales y manifestaciones cutáneas, aunque la afectación pulmonar, gastrointestinal o del sistema nervioso puede implicar un pronóstico infausto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron seleccionadas, de un período de tiempo que abarcaba desde diciembre de 1984 hasta enero de 2005, todas las historias clínicas clasificadas bajo el diagnóstico de EB según el Departamento de Archivos del Centro de Oftalmología Barraquer.

Además de un examen oftalmológico completo, en dichas historias clínicas también consta la visita al departamento de medicina interna, donde se había recogido la presencia o no de los síntomas propios de la EB, así como datos analíticos de interés para su diagnóstico, como es la determinación del HLA. En base a esta información recogida, se pudieron clasificar las historias según los síntomas que presentaban.

Durante la revisión de las historias fueron recogidos datos demográficos y clínicos. Las variables registradas fueron la edad, el sexo, el resultado del análisis del HLA, así como la fecha de inicio de los síntomas oculares y el tiempo de seguimiento. Desde el punto de vista clínico registramos la presencia o no de criterios menores (tabla I), el número de episodios inflamatorios agudos oculares, la afectación mono o binocular, así como la agude-

za visual inicial (a su llegada al centro) y final. Como se trata de una población que puede cursar con niveles de baja visión, hemos empleado una tabla de equivalencias funcionales diseñada por el Dr RI Barraquer, basada en el grado de visión que presenta el paciente (tabla II). Otros valores registrados fueron la presión intraocular, los signos del segmento anterior y los del segmento posterior y, por último, el plan terapéutico instaurado.

Una vez registradas, las variables fueron introducidas en una base de datos para su posterior análisis. En base a los datos recogidos, fueron seleccionadas únicamente las historias clínicas que cumplían los criterios de EB de tipo completo, según el Disease Research Committee of Japan (4) (tabla I). Se consideró como inicio de la enfermedad el momento en que se habían observado los cuatro criterios clínicos, de forma simultánea o no.

Tabla I. Criterios diagnósticos para la Enfermedad de Behçet propuestos por el Behçet Disease Research Committee of Japan

CRITERIOS

Mayores

1. Úlceras orales recurrentes
2. Lesiones cutáneas:
Eritema nodoso like
Lesiones acneiformes
Foliculitis
Tromboflebitis
Hipersensibilidad cutánea
3. Úlceras genitales
4. Enfermedad ocular
Iridociclitis (típicamente con hipopión)
Coriorretinitis

Menores

1. Artritis
2. Epididimitis
3. Síntomas intestinales atribuidos a múltiples úlceras en región ileocecal
4. Signos vasculares
Tromboflebitis obliterante
Oclusión arterial
Aneurismas
5. Síntomas neurológicos atribuidos al sistema nervioso

DIAGNÓSTICO

Behçet Completo

1. La presencia de los cuatro criterios mayores simultáneamente o no

Behçet Incompleto

1. Tres criterios mayores o dos criterios mayores más dos criterios menores, de forma simultánea o no.
2. Criterio de enfermedad ocular más otro criterio mayor o criterio de enfermedad ocular más dos criterios menores, de forma simultánea o no.

Tabla II. Agudeza visual

0. Desconocida
1. No percepción de luz o mala percepción luminosa
2. Buena percepción y mala localización luminosa
3. Buena percepción y localización luminosa
4. Movimiento de mano (aún con mala localización)
5. Cuenta dedos o visión entre 0,001 y 0,03
6. Entre 0,04 y 0,07
7. Entre 0,08 y 0,16
8. Entre 0,17 y 0,24
9. Entre 0,25 y 0,34
10. Entre 0,35 y 0,44
11. Entre 0,45 y 0,54
12. Entre 0,55 y 0,64
13. Entre 0,65 y 0,74
14. Entre 0,75 y 0,84
15. Entre 0,85 y 1,00
16. No distingue optotipos

RESULTADOS

De los 1.375.829 pacientes que fueron visitados en el Centro de Oftalmología Barraquer durante el período de tiempo establecido, 70 fueron clasificados con el diagnóstico de EB, lo que determina una prevalencia de la enfermedad de aproximadamente 1:20.000. De estos 70, 13 pacientes cumplían los criterios de EB de tipo completo (tabla I). La edad media de presentación fue de 36,69 años (con edades comprendidas entre 23 y 60). La presencia de artritis, afectación vascular, del SNC, epididimitis y afectación gastrointestinal (todos ellos criterios menores) fue de un 69,2%, 23,1%, 0%, 15,38% y 15,38% respectivamente. El tiempo medio de seguimiento de 86 meses (rango de 16 a 185 meses). Otros datos epidemiológicos y clínicos quedan reflejados en la tabla III.

En cuanto a la afectación ocular, se recogen los datos en las tablas IV y V. En el segmento anterior, 9 pacientes presentaron uveítis anterior (fig. 1), pero la clásica iridociclitis acompañada de hipopión (figs. 2 y 3), se presentó en el 30,7% de los pacientes. Nueve pacientes desarrollaron cataratas y sólo uno desarrolló glaucoma neovascular. Respecto a la presión intraocular, 3 pacientes presentaron un discreto aumento en algún momento puntual del seguimiento, que se controló con betabloqueantes tópicos.

En el segmento posterior hubo vasculitis en el 69,2% de los pacientes (fig. 4); se observó vitritis en algún momento de la evolución de la enfermedad en el 61,5% de los pacientes. Los dos únicos pacientes que no presentaron afectación del segmento posterior fueron dos mujeres que iniciaron la enfermedad a los 60 años, hecho que concuerda con la hipótesis de que el sexo femenino y la edad tardía en el inicio de los síntomas se asocian a un mejor pronóstico visual.

Respecto a la evolución de la agudeza visual (tabla VI), 4 fueron los pacientes que presentaron una menor agudeza visual al final del seguimiento, lo que representa un 30,7% de la muestra. En este sentido es importante destacar dos aspectos. En primer lugar, que en estos 4 pacientes están incluidos los tres únicos casos de afectación vascular (criterio menor) que se observaron. En segundo lugar, la mayor presencia de criterios menores: dos presentaban tres criterios menores, uno presentaba dos criterios menores y el cuarto sólo presentaba un criterio

Tabla III. Datos epidemiológicos y clínica sistémica

Caso	Edad	Sexo	Seguimiento*	Artritis	Epididimitis	Úlcera intestinal	Afectación vascular**	HLA
1	23	varón	120	sí	no	No	No	no consta
2	33	mujer	124	no	no	No	No	negativo
3	34	varón	89	sí	no	Sí	Sí	B5
4	24	mujer	91	sí	no	No	No	negativo
5	60	mujer	16	sí	no	No	No	no consta
6	39	varón	16	sí	no	No	No	negativo
7	40	mujer	115	sí	no	No	No	B5
8	33	varón	183	no	sí	No	No	no consta
9	25	mujer	32	sí	no	No	No	negativo
10	60	mujer	24	no	no	Sí	Sí	no consta
11	32	varón	69	no	no	No	No	B5
12	44	varón	185	sí	sí	No	Sí	B5
13	30	varón	54	sí	no	No	No	Negativo

*En meses. **Incluye tromboflebitis obliterante, oclusión arterial y aneurismas.

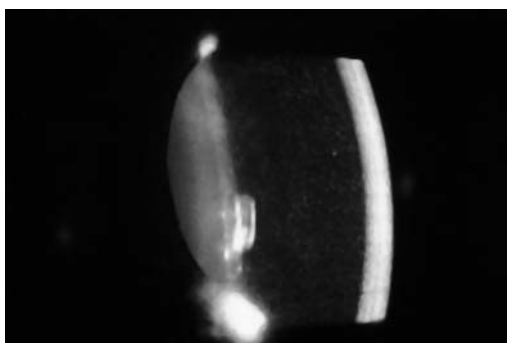


Fig. 1: Células inflamatorias en cámara anterior.

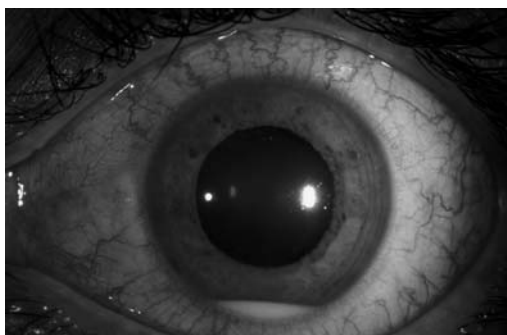


Fig. 2 y 3: Intensa inyección conjuntival acompañada de nivel de hipopión en cámara anterior.



Fig. 4: Fuga de contraste en la angiografía de un paciente afecto de vasculitis retiniana.

menor. El resto de pacientes (con uno o ningún criterio menor) mantuvo su agudeza visual o mejoró tras la instauración de tratamiento.

La media de episodios inflamatorios fue de 4,46 por paciente: 7 en los varones y 2,67 en las mujeres.

En referencia al tratamiento hay que destacar que, de los 13 pacientes, 6 fueron tratados inicialmente con corticoides, 5 por vía oral y 1 por vía retrobulbar. El mantenimiento del tratamiento oscilaba entre los 3 meses y 2 años.

En el resto de los pacientes el tratamiento inicial fue muy variable: ciclosporina, colchicina, o tratamientos combinados. Dentro de estos últimos destaca la asociación de ciclofosfamida con colchicina o los corticoides con azatioprina, colchicina o clorambucil (en dos pacientes). A destacar que los dos pacientes tratados con monoterapia de ciclosporina y colchicina respectivamente no precisaron de más tratamiento, apreciándose con éste un buen control de la enfermedad.

De los 11 pacientes que requirieron una segunda tanda de tratamiento, 4 fueron tratados con ciclosporina más cortisona. La duración media de tratamiento fue de 51,75 meses (rango de 28 meses a 9 años).

La media de tratamientos utilizados a lo largo de la evolución de la enfermedad fue de 2,5 por persona (rango de 1 a 4). Esto demuestra la gran variabilidad en la respuesta terapéutica de los pacientes, lo que a su vez crea la necesidad de cambios en la fórmula terapéutica cuando no se obtiene la respuesta deseada.

DISCUSIÓN

La prevalencia de EB observada es de 1:20.000, algo más baja que la descrita en otras regiones mediterráneas (5,6). Hemos de tener en cuenta que la muestra es tomada de un centro de referencia, lo cual introduce un sesgo de selección. Asimismo, cabe destacar las diferencias regionales de prevalencia que se han publicado (5,7).

Al igual que otros autores (7), los datos obtenidos en nuestro estudio indican una

Tabla IV. Afectación ocular en la población de pacientes con EB del Centro de Oftalmología Barraquer

Caso	Ojo	Segmento anterior		Vasculitis	Oclusión	Segmento posterior		Papilitis	PP
		Iridociclitis	Hipopión			NV	EMQ		
1	AO	OI	no	AO	no	no	OD	no	no
2	OD	OD	OD	OD	OD	no	no	OD	OD
3	AO	OD	OD	AO	AO	no	no	AO	no
4	OI	OI	no	OI	OI	OI	no	x	no
5	OD	no	no	no	no	no	no	no	no
6	AO	OD	no	OD	OI	no	no	OD	no
7	AO	no	no	AO	no	no	no	OI	n
8	AO	AO	no	no	AO	no	no	no	no
9	AO	no	no	no	no	no	OD	no	OD
10	AO	no	no	no	no	no	no	no	no
11	OD	OD	OD	OD	OD	no	no	OD	no
12	OD	OD	OD	OD	no	no	OD	OD	OD
13	AO	AO	no	AO	AO	AO	OD	AO	no

OD: Ojo derecho, OI: ojo izquierdo, AO: ambos ojos, NV: neovasos, EMQ: edema macular quístico, PP: palidez de papila. X: no consta.

edad de inicio de la EB entorno a la tercera década de la vida. Sin embargo, no se ha podido demostrar una tendencia en cuanto al sexo.

En concordancia con los datos ya conocidos, nuestros resultados mostraron que las lesiones oculares tenían una tendencia a la bilateralidad. Asimismo, dichas lesiones

afectaron con más frecuencia a ambos segmentos del ojo (8).

De acuerdo con lo descrito en publicaciones anteriores (9), la artritis de grandes articulaciones resultó ser el criterio menor más frecuente, seguido de la afectación vascular. Los resultados obtenidos en nuestra población muestran una relación con el tipo HLA B5 en el 30,77% de los casos.

Aunque la presencia de determinados síntomas puede ser más frecuente en la mujer, la evolución de la enfermedad en el varón mostró un mayor número de recidivas, así como una mayor pérdida de visión. Es probable que esto estuviera influenciado por una afectación del segmento posterior más frecuente. Este hallazgo está ampliamente descrito en estudios publicados hasta el momento (10).

La pauta de tratamiento en la EB se basa en un intenso abordaje de los episodios agudos, que se interrumpe al alcanzar la estabilidad clínica y se repite en cada recurrencia. En la actualidad está indicado iniciar un tratamiento combinado con corticosteroides e inmunosupresores (preferentemente ciclosporina o azatioprina) tras el diagnóstico de la enfermedad (11-13), añadiendo un segundo inmunosupresor en caso de no obtener la respuesta deseada. Por otra parte, se han publicado en los últimos años diversos estudios acerca del uso del infliximab, anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor TNF- α (14,15), como tratamiento para los brotes de la EB. El fármaco ha demostrado en muchos de ellos su eficacia en el control de

Tabla V. Frecuencia de aparición de signos oculares

Signo	N	%
Segmento anterior-iridociclitis	9	69,23
Segmento posterior:		
Vasculitis	9	69,23
Oclusión vascular	7	53,85
Neovasos	2	15,38
Edema macular quístico	4	30,77
Papilitis	6	46,15
Palidez de papila	3	23,08
Disminución agudeza visual	4	30,77
Afectación bilateral	8	61,54

Tabla VI. Evolución de agudeza visual

Caso	Ojo	AV inicial		AV final	
		OD	OI	OD	OI
1	AO	11	4	13	11
2	OD	5	15	6	15
3	AO	8	6	11	5
4	OI	15	1	15	1
5	OD	1	7	10	15
6	AO	6	15	6	15
7	AO	12	12	13	13
8	AO	11	11	13	6
9	AO	6	8	10	15
10	AO	12	11	3	12
11	OD	3	15	5	15
12	OD	4	11	3	15
13	AO	9	7	13	9

nuevos brotes oculares, así como en el tratamiento del edema macular quístico resistente a tratamiento o el control de síntomas neurológicos. A pesar de ello, hacen falta estudios con mayor número de pacientes y tiempo de evolución para confirmar dichos datos así como para cuantificar los riesgos secundarios potenciales. Un segundo inhibidor del TNF- α , el Etanercept, ha mostrado eficacia en el tratamiento de las lesiones mucocutáneas de la EB (16), aunque su eficacia en el tratamiento de la uveítis no está demostrada.

A pesar de todo lo descrito, hay que tener cautela con la interpretación de los resultados, ya que se trata de un estudio basado en tan solo 13 pacientes. Harán falta estudios de series prospectivas y de mayor número para poder llegar a conclusiones extrapolables.

BIBLIOGRAFÍA

- Behçet H: Uber die rezideivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und den Genitalen, *Dermatol Wochenschr* 1937; 46: 414-419.
- Adamantiades B: Sur un cas d'iritis à hypopyon récidivante, *Ann Ocul* 1931; 168: 271-274.
- Shigeta T: Recurrent iritis with hypopyon and its pathologic findings, *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 1924; 28: 516-521.
- Zafirakis P, Stephen Foster C. Adamantiades- Behçet's disease. Diagnosis and treatment of uveitis 2002; 56: 632-652.
- Hannouche D, Bodaghi B, Cassoux NG, et al. Prevalence of Behçet's disease among 240 consecutive uveitis patients In: Wechsler B, Gode-nau P, eds. Behçet's disease. Excerpta Medica International Congress Series 1037, Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1993; 595-8.
- Cem Evereklioglu, MD. Current Concepts in the etiology and treatment of Behçet's Disease. *Survey of Ophthalmology*. 2005; 50: 297-350.
- Tüzün Y, Yurdakul S, Mat CM, et al: Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1996; 35: 618-20.
- Baer JC, Raizman MB, Foster CS: Ocular Behçet's disease in the United States: Clinical presentation and visual outcome in 29 patients. In: Masahiko U, Shigeaki O, Kaki A, eds. Proceedings of the 5th International Symposium on the Immunology and Immunopathology of the Eye, Tokio, 13-15 March. New York, Elsevier Science, 1990; p 383.
- Nakae K, Masaki F, Hashimoto T et al.: A nation-wide epidemiological survey on Behçet disease, report 2: association of HLA-B51 with clinic-epidemiological features, Report of Behçet Disease Research Committee, Japan, 1992, Ministry of Health and Welfare, pp-70-82.
- Tursen U, Gürler A, Boyvat A: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-51.
- Davatchi F. Behçet disease. In *Textbook of Clinical Rheumatology* (H.S Howe, and P.H Feng, eds), Nacional Arthritis Foundation, Singapore 1998; pp. 298-315.
- O'Duffy JD. Treatment and prognosis. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD, eds. Behçet's disease: A Contemporary Synopsis. New York: Mount Kisco; 1988; pp 295-304.
- Okada AA. Drug therapy in Behçet's disease. *Ocular Immunol Inflamm* 2000; 8: 85-91.
- Giansanti F, Barbera ML, Virgili G, et al. Infliximab for the treatment of posterior uveitis with retinal neovascularization in Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2004; 4: 445-448.