



Enfermedad de Behçet

M. Hié, Z. Amoura

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria sistémica que asocia una afectación cutaneomucosa, a menudo en primer plano, una uveítis, manifestaciones articulares, vasculares, neurológicas o digestivas. La enfermedad es particularmente prevalente en Turquía y a lo largo de la antigua Ruta de la Seda. En Europa, las poblaciones extraeuropeas se ven particularmente afectadas. La enfermedad se diagnostica esencialmente en el adulto joven y afecta a los varones tanto como a las mujeres, aunque es más grave en los primeros. Su fisiopatología la coloca en los confines de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, respuesta neutrofílica aberrante a un estímulo de tipo infeccioso. La vasculitis, neutrofílica o linfocítica, es la firma histológica común a todas las localizaciones de la enfermedad. La aftosis bipolar o las afectaciones oftalmológicas son las más características. Sin embargo, hay que pensar en la enfermedad ante una afectación vascular (trombosis y aneurisma) o neurológica predominante. No existe ninguna prueba biológica, y el diagnóstico de la enfermedad es únicamente clínico. Puede basarse en criterios diagnósticos internacionales dependientes de las principales manifestaciones clínicas. Los diagnósticos diferenciales son raros, pero debe pensarse en ellos constantemente, en particular en la enfermedad de Crohn en caso de afectaciones digestivas. El pronóstico funcional de la enfermedad depende esencialmente de las afectaciones oftalmológica o neurológica, mientras que la mortalidad está dominada por las manifestaciones cardiovasculares. El tratamiento se gradúa en función de la gravedad de las manifestaciones. Se basa en la colchicina, la corticoterapia tópica o sistémica, los inmunosupresores en las formas más graves y las bioterapias en las formas refractarias.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Enfermedad de Behçet; Afta; Uveítis; Vasculitis; Trombosis; Aneurisma

Plan

■ Introducción	1
■ Epidemiología	1
■ Fisiopatología	2
■ Histología	2
■ Manifestaciones clínicas	2
Manifestaciones cutaneomucosas	2
Manifestaciones oftálmicas	3
Manifestaciones articulares	4
Manifestaciones cardiovasculares	4
Manifestaciones neurológicas	5
Manifestaciones gastrointestinales	5
■ Laboratorio	5
■ Diagnóstico positivo	5
■ Pronóstico	6
■ Diagnóstico diferencial	6
■ Tratamiento	6
Manifestaciones cutaneomucosas	6
Manifestaciones oftalmológicas	7
Manifestaciones articulares	7
Manifestaciones cardiovasculares	7
Manifestaciones neurológicas	7
Manifestaciones gastrointestinales	7

■ Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria sistémica de causa desconocida caracterizada por una evolución remitente y que asocia principalmente una aftosis bucal y genital, una uveítis, manifestaciones cutáneas y articulares ^[1]. Más raramente, puede ser responsable de manifestaciones vasculares (arterial o venosa), neurológicas o digestivas. Las primeras descripciones de la EB se atribuyen a Hipócrates ^[2] y hablan de una enfermedad endémica en Asia Menor que asocia: «ulceraciones aftosas [...] secreciones de las partes genitales [...] afectación oftálmica acuosa de carácter crónico que hace perder la vista a numerosas personas». Las descripciones modernas de la enfermedad datan de la década de 1930 y son el origen de una controversia grecoturca ^[3]: la primera observación se atribuye al oftalmólogo griego Benediktos Adamantiades en 1930 y hay que esperar a 1937 para que el dermatólogo turco Hulusi Behçet describa la enfermedad que ahora lleva su nombre.

■ Epidemiología

La EB se presenta a veces como «enfermedad de la Ruta de la Seda». En efecto, es particularmente prevalente a lo largo de las antiguas vías de comercio que conducen del

este mediterráneo a Japón. Se han realizado más de 30 estudios de prevalencia entre 1974 y 2013, que presentan una gran heterogeneidad en los métodos empleados, los criterios de clasificación considerados o las poblaciones estudiadas [4]. Turquía presenta una prevalencia claramente superior (19,6-420/100.000 habitantes) a la de los demás países mediterráneos (Egipto: 7,6/100.000 habitantes; Israel: 15,2-120/100.000 habitantes) o asiáticos (Irán: 16,7-68/100.000 habitantes; Japón: 7,0-13,5/100.000 habitantes). En Europa, existe un gradiente sur-norte con tasas de prevalencia más elevadas en Francia (7,1/100.000 habitantes) [5], Italia (3,8-15,9/100.000 habitantes) y España (7,5/100.000 habitantes) que en Suecia (2,3-4,9/100.000), Reino Unido (0,27-0,64/100.000 habitantes) o Alemania (2,26-4,87/100.000 habitantes).

En los países europeos, la prevalencia es mucho más elevada en las poblaciones de origen extraeuropeo, con tasas que se acercan a las estimadas en los países de origen: pacientes originarios de Turquía en Alemania, del norte de África o de Asia en Francia y de Oriente Próximo en Suecia. Esta constatación apoya la hipótesis de factores genéticos predominantes sobre los factores medioambientales en la fisiopatología de la EB.

La EB afecta esencialmente a los adultos jóvenes o de mediana edad (de 20 a 50 años) y su incidencia parece casi nula más allá de los 50 años. La enfermedad es tan frecuente en el varón como en la mujer, pero parece más grave en el primero, en el que produce más afectaciones oftalmológicas graves, lesiones vasculares o localizaciones neurológicas.

■ Fisiopatología

La fisiopatología de la EB sigue siendo misteriosa en muchos aspectos. Sin embargo, trabajos recientes permiten comprender los factores desencadenantes (infecciosos o medioambientales) y los mecanismos genéticos e inmunológicos que se ponen en marcha en la enfermedad [6].

Existe una asociación intensa entre los alelos del antígeno leucocítico humano (HLA) B51/B5 y la enfermedad [7]. Por otra parte, la diseminación geográfica de los alelos se superpone a la de la enfermedad. Esta asociación se describió en 1982 en un estudio de casos y controles japonés [8] y se ha confirmado recientemente en estudios de asociación pangénómica (Genome Wide Association Study [GWAS]) realizados en Turquía [9] y en Japón [10]. Un metaanálisis efectuado con estudios de casos y controles refiere un cociente de probabilidades (OR, *odds ratio*) combinado de 5,78 [5-7] de desarrollar una EB en los portadores de los alelos HLA B51/B5 con respecto a los no portadores [7]. No obstante, esta asociación se produciría en menos del 20% de los casos de EB y tiene dificultades para explicar el conjunto de la fisiopatología [11]. En los mismos estudios, se han descrito variaciones genéticas de un nucleótido (polimorfismo de un solo nucleótido) en los genes de la interleucina (IL)-10, citocina reguladora asociada a los linfocitos T reguladores (LTreg), y del receptor de la IL-23, citocina asociada al perfil linfocítico proinflamatorio Th17. Estas variaciones ilustran el desequilibrio entre LTreg y linfocitos proinflamatorios (Th1 y Th17) en la EB. Estas constataciones concuerdan con las determinaciones citocínicas o los estudios de poblaciones linfocíticas, que evidencian un exceso de citocinas Th1 (interferón [IFN] γ , IL-12, factor de necrosis tumoral [TNF] α , IL-18) y Th17 (IL-17, IL-23) en el suero de los pacientes e infiltrados tisulares de linfocitos Th1 y Th17 en las lesiones de EB [12, 13]. Por otra parte, el papel de la subpoblación linfocítica T $\gamma\delta$ se señala cada vez más en la EB [14]. Esta población de linfocitos, que infiltran también las lesiones de EB, se encuentra en la unión entre la inmunidad innata y adaptativa, y desempeña un papel esencial en la inmunidad mucosa. Se han propuesto numerosos

agentes microbianos como factor desencadenante de la respuesta inflamatoria en la EB. El virus del herpes simple de tipo 1 [15] y la bacteria *Streptococcus sanguis* [16] son los candidatos más coherentes y los mejor documentados. Su presencia privilegiada en la mucosa endobucal podría explicar la preeminencia de las aftas bucales en la MB. Sin embargo, no se ha demostrado ningún microorganismo como agente causal de la EB y es posible que numerosos antígenos sean capaces de inducir una respuesta inmunitaria aberrante. Por ello, se ha sugerido la posibilidad de reacciones inmunitarias cruzadas inducidas por las proteínas de shock térmico (HSP, *heat-shock protein*) a causa de un mimetismo molecular entre las HSP bacterianas y las HSP humanas, observadas en exceso en la EB [17]. La fisiopatología de la EB se caracteriza principalmente por una vasculitis, una hiperactividad neutrofílica y respuestas inmunitarias aberrantes. Se encuentran lesiones vasculares y perivasculares en las lesiones de EB: aftas bucales y orales, uveítis posterior y localizaciones neurológicas [1]. Las lesiones tisulares son la consecuencia de la infiltración neutrofílica [18], de la producción de enzimas lisosomales y del estrés oxidativo [19]. El aflujo de neutrófilos a los tejidos podría depender de los linfocitos Th17 y de su producción de citocinas proinflamatorias y quimioatrayentes. Los linfocitos T $\gamma\delta$, cuya implicación ya se ha comentado, participarían también en el aflujo de neutrófilos y, por su papel en la inmunidad mucosa, podrían constituir el eslabón perdido entre activación neutrofílica y agentes infecciosos.

■ Histología

En el plano histológico, la enfermedad de Behçet se caracteriza por una combinación de vasculitis y trombosis. La vasculitis se observa, conjuntamente con una inflamación perivascular, cerca del conjunto de las manifestaciones de la EB: aftas bucales o genitales, lesiones papulopustulosas, eritema nudoso, uveítis posterior, retina, nervio óptico o lesiones neurológicas [20].

Las lesiones cutaneomucosas, por su facilidad de acceso, son las mejor estudiadas. Estas lesiones se caracterizan por un infiltrado neutrofílico perivascular e intersticial, de intensidad variable, cuyo espectro varía desde la simple reacción vascular neutrofílica hasta la verdadera vasculitis leucocitoclásica con necrosis fibrinoide [21]. Algunas lesiones de predominio linfocítico (reacción vascular linfocítica) podrían corresponder a las lesiones más antiguas.

■ Manifestaciones clínicas

Manifestaciones cutaneomucosas

Las manifestaciones cutaneomucosas se encuentran entre las más características de la EB [22]. Representan por sí solas entre el 20 y el 50% de los nuevos criterios diagnósticos de la EB. Aunque la aftosis bipolar, que interesa a la vez a la mucosa bucal y genital, no es patognomónica de la enfermedad, es muy sugestiva. Más que su apariencia clínica, lo característico de la EB es la frecuencia, el tamaño y la profusión de las aftas [23]. Solo una frecuencia superior a tres aftas al año se considera como criterio diagnóstico principal (y necesario) en los antiguos criterios internacionales de la EB [24]. Las aftas bucales son de apariencia banal, corresponden clínicamente a ulceraciones mucosas redondeadas de fondo mantecoso (blanco o amarillo) con un rodete inflamatorio eritematoso, y su curación es espontánea y sin cicatriz. Las aftas bucales se localizan mayoritariamente en la mucosa malar, las encías, la lengua y la faringe. Generalmente son dolorosas y pueden limitar la alimentación, en función de su número y de su localización. Como las aftas banales, se ven favorecidas por ciertos alimentos (frutos secos, emmental, gruyere).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8737506>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8737506>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)