

ENFERMEDAD DE ADAMANTIADAS - BEHÇET

PABLO ORTIZ DE URBINA FERNÁNDEZ (R1)

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEÓN

25 DE NOVIEMBRE DE 2020

ÍNDICE

1. Introducción
2. Epidemiología
3. Etiopatogenia
4. Manifestaciones clínicas
5. Diagnóstico
6. Diagnóstico diferencial
7. Tratamiento
8. Pronóstico

INTRODUCCIÓN

VASCULITIS SISTÉMICA DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

ÚLCERAS AFTOSAS
ORALES

ÚLCERAS GENITALES

LESIONES OCULARES
Y CUTÁNEAS

VASCULAR,
NEUROLÓGICO,
GASTROINTESTINAL...

- ▶ Vasculitis de vasos de tamaño variable (Chapel-Hill 2012).
- ▶ ¿“Enfermedad” o “síndrome”?
- ▶ ¿Enfermedad autoinflamatoria?

EPIDEMIOLOGÍA

- ▶ Distribución geográfica: La Ruta de la Seda

Turquía	80-370/10 ⁴
Irán	67/10 ⁴
Japón, China, Corea	13-31/10 ⁴
EEUU, Europa occidental	0,3-7,5/10 ⁴
España	5-10/10⁴

- ▶ Agregación familiar
- ▶ Debut: 15-45 años
- ▶ No claro predominio por sexos
- ▶ Espectro clínico completo en primeros 15 meses

DIFERENCIAS REGIONALES EN MANIFESTACIONES CLÍNICAS



ETIOPATOGENIA

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

- **HLA-B5**
- **HLA-B51:** mucocutáneo
- **HLA-B72:** vasculítica
- **HLA-B58:** cutánea
- **Genes del TNF**

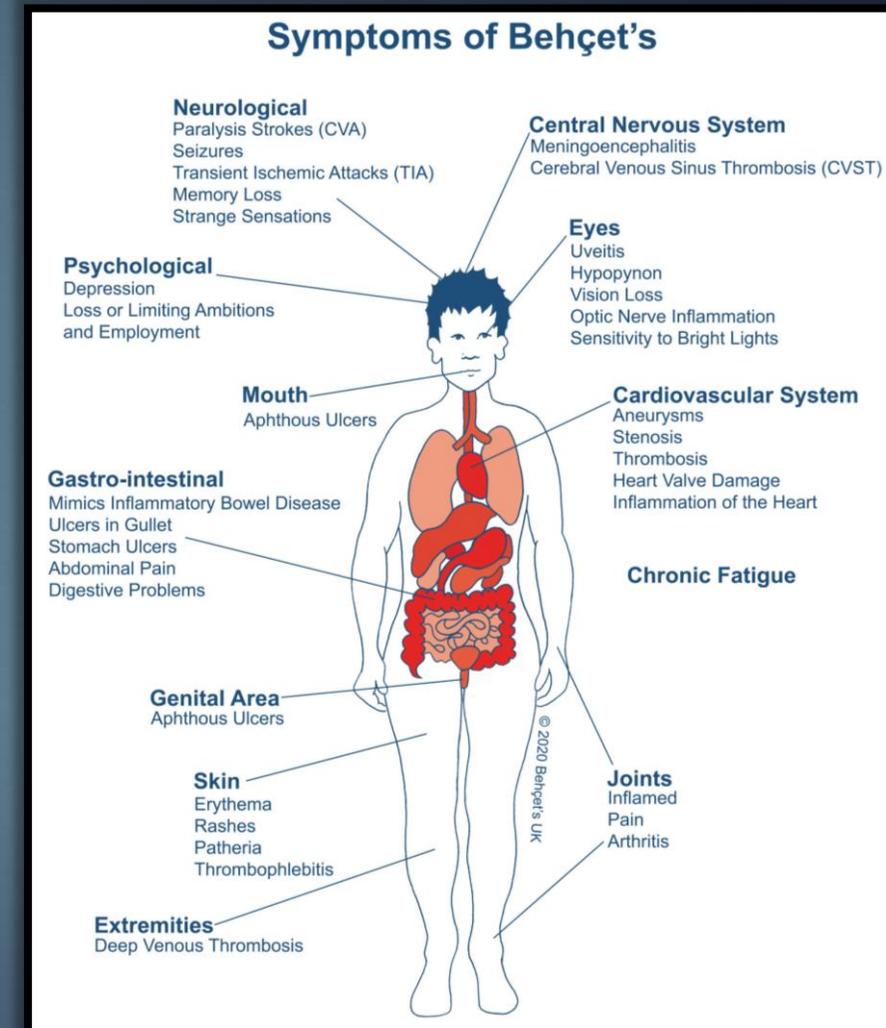
FACTORES AMBIENTALES

- **Infecciones estreptocócicas**
 - *S. sanguis*
 - *Flora bucal* (¿relación con úlceras orales?)
- **Herpesvirus**
- *Micobacterias, parvovirus B19, virus hepatitis...*
- *Contaminación, factores ambientales...*

RESPUESTA INFLAMATORIA INMUNOMEDIADA CON DAÑO TISULAR

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- ▶ Amplio espectro clínico
- ▶ Gran heterogeneidad clínica
- ▶ Evolución impredecible
 - ▶ Periodos de exacerbación y de remisión
- ▶ Diferencias regionales significativas
- ▶ Dentro de sus manifestaciones clínicas se pueden observar lesiones orales, genitales, cutáneas, oculares, neurológicas, vasculares y gastrointestinales.



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Mucocutáneas

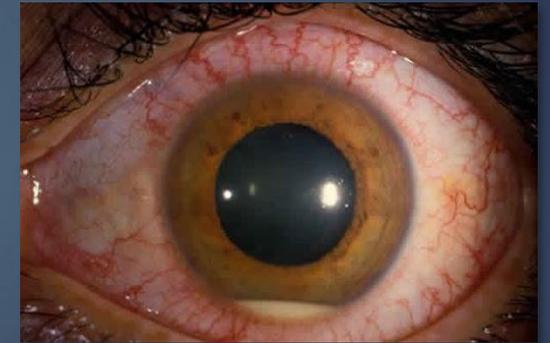
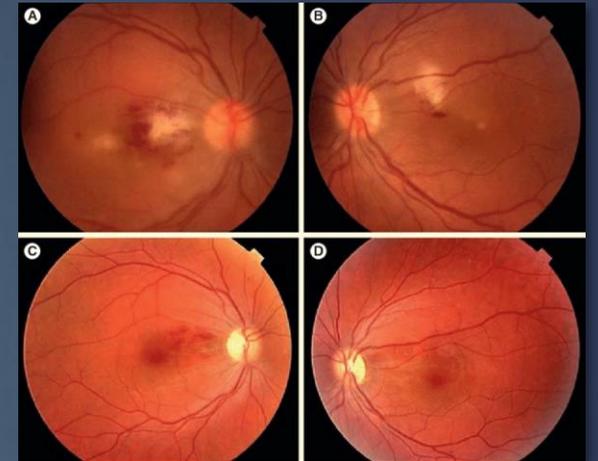
- ▶ Las más características
- ▶ ÚLCERAS AFTOSAS ORALES → hasta en 98% casos
 - ▶ Muchas veces 1ª manifestación
 - ▶ **DOLOROSAS**
- ▶ ÚLCERAS GENITALES
 - ▶ 65-85%
 - ▶ Indoloras (suelen)
 - ▶ Escrotales dejan cicatriz
- ▶ Eritema nodoso, lesiones acneiformes...



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Oculares

- ▶ 40-75% de casos. Más frecuente y grave en varones
- ▶ **Principal causa MORBILIDAD** (pérdida visión en 25%)
- ▶ Bilateral
 - ▶ Si unilateral, ojo contralateral se afecta en <24 meses
- ▶ **UVEÍTIS**
 - ▶ Anterior: rara
 - ▶ Posterior: la más frecuente y **MÁS GRAVE**
 - ▶ Componente inflamatorio vs isquémico (peor pronóstico)
- ▶ Complicaciones a largo plazo
 - ▶ Edema macular, membrana epirretiniana, desprendimiento retina
 - ▶ Pérdida agudeza visual



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neurológicas

- ▶ 5-20% casos. Predominio varones.
- ▶ Causa de secuelas y discapacidad.
- ▶ 1/3 episodio único | 1/3 recidiva | 1/3 progresiva

SNP (mononeuritis múltiple, Sd. Guillain-Barré...) o miositis son poco habituales

FORMAS PARENQUIMATOSAS (80%)	FORMAS NO PARENQUIMATOSAS (20%)
Inicio agudo o subagudo	Menos grave
Concorre a actividad inflamatoria sistémica	<i>Trombosis de senos venosos</i>
Más frecuente: tronco cerebral, médula espinal, ganglios basales	<i>Meningitis aséptica</i>
Cuadro clínico: déficit motor, ataxia, hiperreflexia, paresia PC, neuritis óptica, crisis convulsiva, cefalea, trast. Psiquiátricos	<i>HTIC benigna</i>
Imagen RMN	<i>Aneurismas; Vasculitis aislada del SNC</i>
	Cuadro clínico: cefalea, vómitos, edema papila, paresia VI par

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Vasculares

Vasculitis sistémica en la que las trombosis son más frecuentes.

- ▶ 10-30% pacientes. Predominio en varones
- ▶ **Principal causa de MORTALIDAD**
- ▶ Vasos de **CUALQUIER TAMAÑO Y TIPO**
 - ▶ Más frecuente venosa
- ▶ Lo más frecuente trombosis (88% venosas)
- ▶ Tromboflebitis superficial recurrente y migratoria
 - ▶ En el 90% de los vasculo-Behçet
- ▶ TVP
 - ▶ 5-22% de los pacientes.
 - ▶ TEP es raro (no embolismo a distancia)
- ▶ Arteriales: sobre todo aneurismas, lo más frecuente aórticos y art. Pulmonar
 - ▶ Behçet es la causa más frecuente de aneurismas pulmonares (síntoma: hemoptisis)

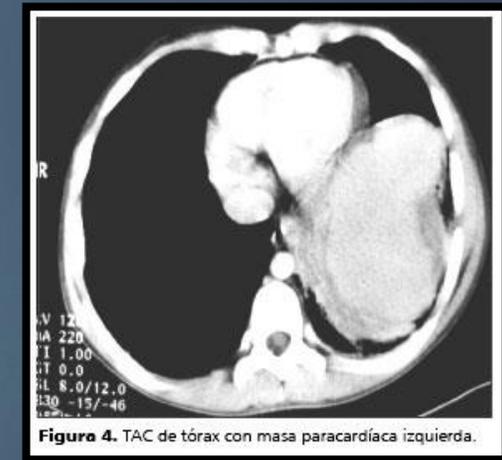


Figura 4. TAC de tórax con masa paracardiaca izquierda.

Aneurisma pulmonar

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Otras

- ▶ Constitucionales: muy frecuentes. Fiebre prolongada y debilidad.
 - ▶ Adenopatías son raras
- ▶ Articulares: artralgias y artritis
 - ▶ Asimétrica, no erosiva mono u oligoarticular.
 - ▶ 1º Rodillas, 2º tobillos, 3º manos
- ▶ Gastrointestinales (*simula una enf. Inflamatoria intestinal*)
 - ▶ Úlceras redondeadas u ovaladas en mucosa intestinal (sobre todo íleon terminal, ciego y colon)
 - ▶ Disfagia, epigastralgia, dolor cólico, sangrados o diarrea
- ▶ Cardiopulmonar:
 - ▶ Fibrosis, daño valvular, trombos intraventriculares
 - ▶ Pulmones: aumentos densidad o lesión reticular
- ▶ Nefrourológicas: orquiepididimitis

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Resumen

TABLA I. Frecuencia y epidemiología de las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet

MANIFESTACIÓN	FRECUENCIA (%)
Aftas orales	97-99
Úlceras genitales	85
Lesiones papulopustulosas	85
Prueba de patergia	60 (predominantemente en países mediterráneos y Japón)
Eritema nudoso	50
Uveítis	50
Artritis	30-50
Tromboflebitis	25
Trombosis venosa profunda	5
Afección del sistema nervioso central	5
Epididimitis	5
Aneurismas arteriales	4
Lesiones gastrointestinales	1-30 (más frecuente en Japón)

Adaptada de Yazici et al⁴.

DIAGNÓSTICO

- ▶ **EXCLUSIVAMENTE CLÍNICO**
- ▶ Sospechar ante manifestaciones clínicas sugestivas que aparecen simultáneamente
- ▶ **Nada es patognomónico** (ni clínica ni AP)
- ▶ Laboratorio no se detectan
 - ⊘ Autoanticuerpos
 - ⊘ Serología
 - ⊘ Histología
- ▶ Habitual retraso diagnóstico
- ▶ Difícil diagnóstico si solamente formas localizadas



DIAGNÓSTICO

Manifestaciones clínicas sugestivas

Aftosis: Oral y/o genital recurrente y dolorosa.

Lesiones cutáneas: Tipo pseudofoliculitis y/o eritema nudoso.

Manifestaciones oculares: Uveítis anterior, posterior (incluyendo vasculitis retiniana), episcleritis, escleritis y conjuntivitis (esta última, poco frecuente)

Artritis: mono u oligoarticulares, no erosivas, de grandes articulaciones.

Manifestaciones neurológicas: Afectación parenquimatosa (meningitis aséptica y meningoencefalitis, afectación de tronco cerebral, afectación hemisférica y afectación medular). Afectación no parenquimatosa (trombosis venosa cerebral con hipertensión endocraneal, aneurismas intra o extracraneales).

Manifestaciones vasculares: Flebitis superficiales. Trombosis venosas y/o arteriales de territorios no frecuentes, sin factor desencadenante. Aneurismas arteriales en pacientes jóvenes.

Manifestaciones digestivas: Anorexia, dispepsia, vómitos y diarrea en el contexto de una afectación inflamatoria intestinal que simula la enfermedad de Crohn.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos

Úlceras orales recurrentes
Aftas menores (< 1cm), aftas mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o el paciente, con un mínimo de 3 episodios, durante un periodo de 12 meses.
Más dos de los siguientes:
Úlceras genitales recurrentes
Úlceras o cicatrizaciones aftosas observadas por el médico o el paciente
Lesiones oculares
Uveítis anterior o posterior, o presencia de células en el vítreo al examen con lámpara de hendidura; o bien vasculitis retiniana diagnosticada por un oftalmólogo.
Lesiones cutáneas
Eritema nudoso observado por un médico o por el paciente, pseudofoliculitis, o lesiones pápulo-pustulosas; o nódulos acneiformes observados por el médico en pacientes post-adolescentes no tratados con corticoides.
Fenómeno de patergia positivo
Evaluado por un médico a las 48 horas.

DIAGNÓSTICO

Criterios diagnósticos

Aftosis oral	2 puntos
Aftosis genital	2 puntos
Lesiones oculares	2 puntos
Manifestaciones cutáneas	1 punto
Manifestaciones vasculares	1 punto
Manifestaciones neurológicas	1 punto

*International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease(ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:338-47.

- ▶ La prueba de patergia no es necesaria, en caso de realizarse y ser positiva se añade 1 punto.
- ▶ Es diagnóstico de Behçet una puntuación igual o mayor a 4 puntos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Enfermedad inflamatoria intestinal	Síndrome de Sweet
Enfermedad celiaca	Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada
Artritis reactiva	Sífilis
Espondiloartropatias seronegativas	Infección por herpes simple
Sarcoidosis	Enfermedades cutáneas ampollosas
Esclerosis múltiple	Síndrome de Stevens-Johnson
Lupus sistémica eritematoso	Estomatitis recurrentes
Enfermedad mixta del tejido conectivo	Linfoma
Fiebre mediterránea familiar y otras enfermedades autoinflamatorias	Enfermedad de Eales

IMPORTANTE: el diagnóstico diferencial de las úlceras orales

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entity	Distinguishing features
Vogt-Koyanagi-Harada disease	Deafness, retinal detachment, skin (alopecia, poliosis, vitiligo), bilateral
Sarcoidosis	Geographical distribution and ethnicity, ACE, pulmonary involvement
Systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome	Skin rash (butterfly), renal involvement, peripheral nervous system, antinuclear antibodies, anti-cardiolipin antibodies
ANCA associated vasculitis (MPA, GPA, EGPA)	ANCA antibodies, other clinical features (asthma for EGPA etc)
Sjogren syndrome	Peripheral nervous system (neuro[no]pathy); myelitis/optic neuritis (neuromyelitis optica); systemic features (sicca, salivary gland biopsy, Schirmer test); antinuclear antibodies, Sjogren antibodies
Neuro-Sweet disease	Erythematous plaques, HLA-B54 (reduced in BD); no thrombosis and uveitis; CNS no specific predilection
Primary CNS angiitis (vasculitis)	NBD seldom in isolation; predilection brainstem-basal ganglia in NBD; biopsy

Readers are directed to Kalra et al.¹⁷ and Siva and Saip,¹⁹ which detail aspects of the above entities that are part of the differential diagnosis of NBD.

ACE = angiotensin converting enzyme; ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; BD = Behçet's disease; CNS = central nervous system; EGPA=eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA=granulomatosis with polyangiitis; MPA=microscopic polyangiitis; NBD = neuro-Behçet's disease.

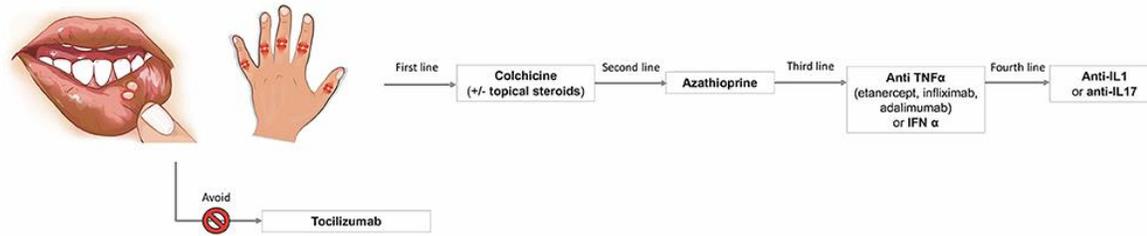
TRATAMIENTO

Generalidades

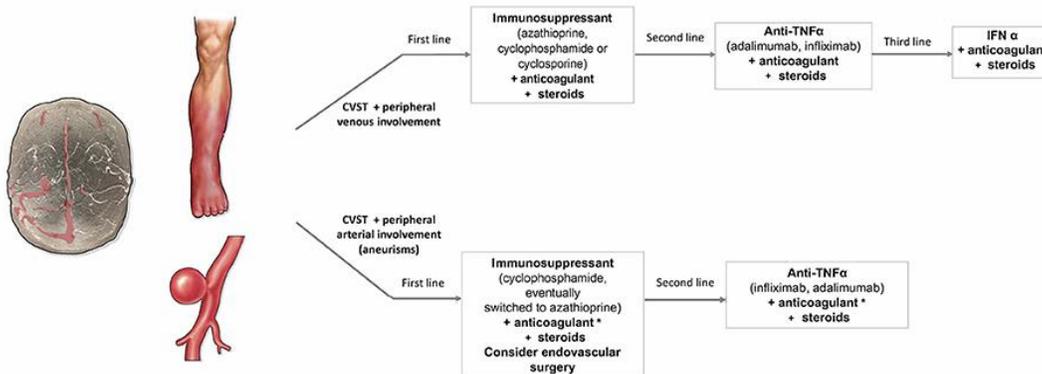
- ▶ **OBJETIVO PRINCIPAL: control rápido de síntomas**
 - ▶ **PREVENIR DAÑO A LARGO PLAZO**
- ▶ Numerosas modalidades terapéuticas (poco consenso)
- ▶ Equipo multidisciplinar
- ▶ Tratamiento individualizado
- ▶ Peor pronóstico si afectación: ocular, vascular, neurológica o GI

TRATAMIENTO

A Mucocutaneous and articular phenotype

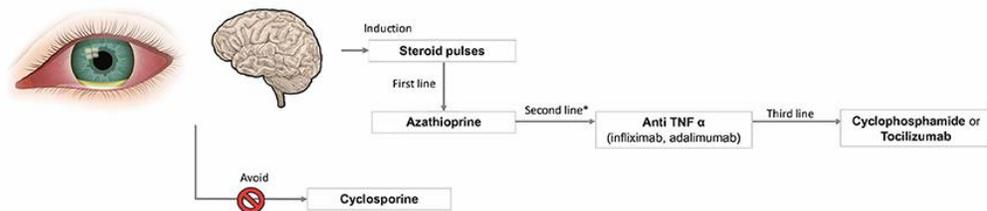


B Extra-parenchymal neurological and peripheral vascular phenotype



*Attention should be paid to anticoagulation in case of pulmonary aneurysms

C Parenchymal central nervous system and ocular phenotype



*First line in severe cases

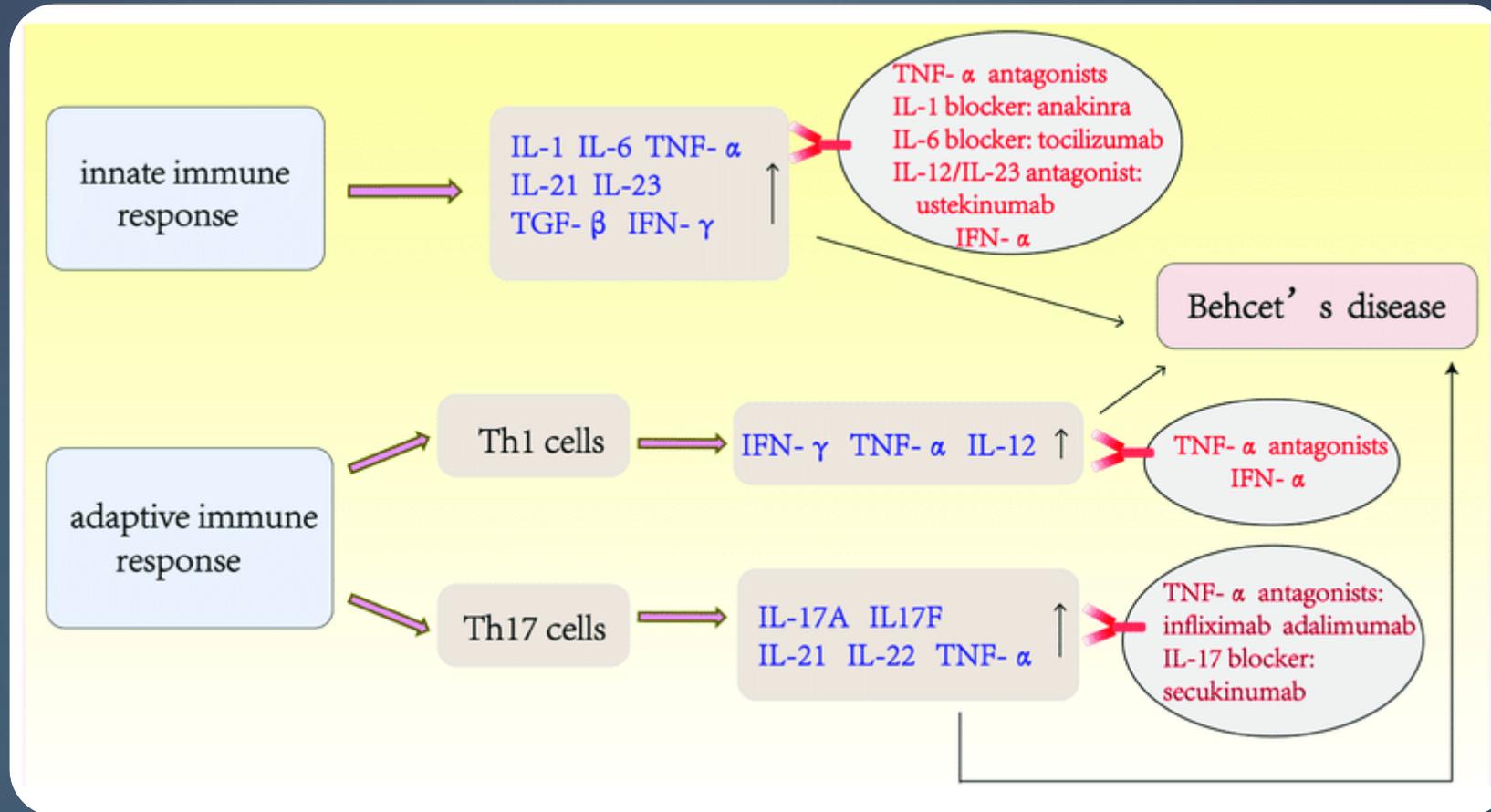
► GI: PDN + AZA

► 2ª línea: anti TNF

► Artritis: colchicina

► Crónico o recurrente:
AZA o IFN- α

TRATAMIENTO



PRONÓSTICO

- ▶ Cursa en brotes de actividad y remisiones
- ▶ Más grave en población mediterránea y en varones
- ▶ Principales causas de mortalidad afectación vascular y SNC
- ▶ Principales causas de morbilidad: afectación ocular y secuelas neurológicas
- ▶ Curso clínico mejora después de los primeros años de evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Adamantiades B. A case of relapsing iritis with hypopyon. *Archia Iatrikis Etairias (Proceedings of the Medical Society of Athens)*; 1930:586-93.
- ▶ Castillo González William, González-Argote Javier, Hernández Estévez Jorge. Enfermedad de Behçet. *Rev Cuba Reumatol [Internet]*. 2014 Dic
- ▶ Eguia Asier, Villarroel Mariana, Martínez-Conde Rafael, Echebarría María Ángeles, Aguirre José Manuel. Enfermedad de Adamantiades-Behçet: Un proceso enigmático con manifestaciones orales. *Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) [Internet]*. 2006 Feb
- ▶ Espinosa, Gerard. Enfermedad de Behçet. Módulo 4: Vasculitis sistémicas. Enfermedades autoinflamatorias. Máster GEAS-SEMI-UB en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. 3ª Edición
- ▶ Fernández-Chico N, Artigas B, Monteagudo M. Enfermedad de Behçet. *Piel Formación continuada en dermatología*. 2008;23(8):421-7.
- ▶ Matteson EL. A case of relapsing iritis with hypopyon: translation of the original account of Benediktos Adamantiades. *Future Science OA*. 30 de junio de 2016;2(3):FSO125.
- ▶ Riera A., Vidaller A. Enfermedad de Behçet: actualizaciones terapéuticas. *Servicio Medicina Interna Hospital de Bellvitge*.
- ▶ Wu QJ, Zhang FC, Zhang X. Adamantiades-Behçet's disease-complicated gastroenteropathy. *World J Gastroenterol*. 2012;18(7):609-615. doi:10.3748/wjg.v18.i7.609