

AFECTACIÓN OCULAR EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET.

Extracto de la ponencia en las Primeras Jornadas de
Enfermedad de Behçet.

Sánchez Román J*,
García Hernández FJ*,
Castillo Palma MJ*,
Rueda Rueda T**

7 de Julio de 2007

Unidad de Uveítis (Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar, del Servicio de Medicina Interna*, y Servicio de Oftalmología**).- Hospital Universitario “Virgen del Rocío”. Sevilla.

Los médicos de la antigüedad clásica, mucho antes que Hulûsi Behçet, fueron los primeros en advertir la existencia de una enfermedad que afectaba a la vez a los ojos, a la boca y a los genitales. Hipócrates de Cos (460-377 a.C.), en su obra Epidimión (Libro III, caso 7) la describió así *“Pero había también otras fiebres que describiré: muchos de ellos tenían afectada la boca con úlceras aftosas... Tenían también fluxiones en las zonas genitales y ulceraciones y forúnculos externos e internos en las ingles...Lagrimo crónico y doloroso con excrecencias fungosas de los párpados, externas e internas, que destruían la visión de muchos...Había crecimientos fungosos, en muchos otros casos, en las úlceras, y especialmente en las que estaban sobre los órganos genitales... “.*

En los tres últimos siglos (desde 1977 hasta 1938) se publicó una veintena de trabajos que se referían a muy pocos pacientes (uno o dos casos la mayoría de las veces) que, casi con toda seguridad, sufrían la enfermedad que nos ocupa. Como es lógico, el 100 % de los pacientes tenía afectación ocular cuando se trataba de casos publicados por oftalmólogos. Sin embargo, llama la atención que sólo el 12 % de los pacientes publicados por dermatólogos tenían afectados los ojos.

El primer gran paso en el conocimiento extenso de esta enfermedad lo dio un oftalmólogo griego, Benediktos Adamantiades (1875-1962) que, entre 1930 y 1958, publicó varios trabajos en los que describía la inflamación ocular, las úlceras orales y genitales, la inflamación articular, las tromboflebitis y las manifestaciones neurológicas. Adamantiades también propuso, el primero, un sistema de criterios diagnósticos, afirmó que la enfermedad (que él denominó *“iritis recidivante con hipopion”*) podía cursar inicialmente con muy pocos síntomas durante varios años y llamó la atención tanto sobre el peor pronóstico como sobre la mayor frecuencia de afectación ocular en el varón.

El dermatólogo turco Hulûsi Behçet (1889-1948) dio a conocer algo después, en diferentes trabajos que publicó a partir de 1937 y hasta 1940, las características de siete pacientes muy parecidos a los de Adamantiades. Llamó a esta enfermedad *“complejo de triple síntoma”* (inflamación ocular-úlceras orales-úlceras genitales) y describió algunos otros elementos comunes: periodontitis, quistes mandibulares, lesiones acneiformes y eritema nodoso.

Un año mas tarde, el danés Jensen (que estableció el test de patergia como criterio diagnóstico) describió un paciente que, además del *“triple síndrome”* sufría una colitis ulcerosa. Jensen empleó por primera vez la expresión *“síndrome de Behçet”*, que es la que utilizamos comúnmente, para referirse a este proceso quedando injustamente relegado al olvido el doctor Adamantiades (y no por culpa de Behçet, que lo citó en sus trabajos).

Como vemos, a pesar de que la idea que tenemos de la enfermedad de Behçet (EB), en cuanto a su expresividad clínica, se ha ido complicando a lo largo del tiempo y ha ido acumulando progresivamente diferentes manifestaciones (cutáneas, articulares, neurológicas, digestivas, vasculares...), el núcleo de la enfermedad lo sigue constituyendo el “*triple síntoma*” descrito magistralmente por Hipócrates hace cerca de 2.500 años. En todos los sistemas de criterios diagnósticos que han ido sucediéndose en las épocas recientes (O’Duffy, Mason y Barnes, Ohno, Comité Europeo) puede faltar uno u otro de los síntomas que hemos comentado mas arriba, pero la presencia de *inflamación ocular-úlceras orales-úlceras genitales* (el repetidamente mencionado triple síndrome) como elementos fundamentales, es constante.

De ellos, la afectación ocular es la manifestación más grave. No obstante, nuestra idea acerca de las características de las lesiones oculares es un poco diferente hoy en día de la que tenían los “*padres*” de la EB. Los autores citados con anterioridad (no sólo Adamantiades y Behçet) insistían en que la lesión ocular característica era la uveítis anterior (o iridociclitis) con hipopion. Tal como podemos ver en la figura 1, que corresponde a uno de nuestros pacientes. En ella podemos observar tanto la irregularidad del iris por las infecciones repetidas, como el depósito de un exudado inflamatorio (hipopion) en la cámara anterior. Hoy sabemos que, en estos pacientes, la uveítis posterior y la panuveítis son más frecuentes que la uveítis anterior; que la presencia de hipopion es mas bien una rareza; y que no es la EB la causa mas frecuente de hipopion.

Vamos a analizar la frecuencia y características de las lesiones oculares a partir de nuestra propia experiencia, en nuestro 140 primeros pacientes con EB. A pesar de que se dice que la enfermedad afecta preferentemente a varones, algo más de la mitad de nuestros pacientes (52 %) son mujeres (circunstancia que también han observado otros expertos españoles, como Graña en La Coruña u Ortego en Granada). Los ojos se afectaron en un 64 % del total de pacientes. De nuevo, y en contra de lo que se observa en otras series, la afectación ocular predominó en las mujeres: en un 65,7 % de ellas mientras que se observó con una frecuencia algo menor (62,7 %) en los varones.

Como síntoma inicial de la enfermedad, la afectación ocular es menos frecuente (29 %) que los otros dos elementos del “*triple síndrome*”: las úlceras orales estuvieron presentes, al inicio, en el 71 % de los casos y las genitales en el 42 %.

La inflamación de las estructuras internas del ojo, la uveítis, afecta aproximadamente a 1 de cada 100.000 habitantes. La EB se considera una causa relativamente poco frecuente de uveítis (entre el 1 y el 5 %). Sin embargo, en el total de nuestros pacientes de uveítis de cualquier causa, la EB representa el 12 %. Esta elevada frecuencia se explica porque formas mas benignas de uveítis, diferentes de la EB, se atienden habitualmente en el ámbito extrahospitalario y no llegan a formar parte de nuestra estadística.

Las uveítis se clasifican, por su localización (de una forma simplificada), en anteriores (que afectan al polo anterior, es decir, al iris, a los cuerpos ciliares o a ambos: iritis, ciclitis o iridociclitis) y posteriores (que afectan al polo posterior, concretamente a la retina, a la coroides o a ambas: coroiditis, retinitis o coriorretinitis). Cualquiera de estas formas puede desarrollarse en pacientes con EB. La figura 2 sirve de aclaración para la localización de las lesiones oculares.

La uveítis anterior aislada, aunque se consideró que (asociada a hipopion) es la forma característica de participación ocular en la EB, solo se comprobó en un 24 % de nuestros pacientes. Únicamente en 4 de nuestros casos se observó la presencia de hipopion. En la mayoría de los pacientes de nuestra serie (48 %) la afectación ocular se localizó en el polo posterior. Por último, en un 28 % de los casos, se trataba de una panuveítis (es decir, afectación simultánea de polo anterior y polo posterior). Fue algo más frecuente la afectación, simultánea o no, de ambos ojos (52 %) que la de uno solo (48 %). Figura 3.

La EB se inicia con mayor frecuencia entre la segunda y tercera década de la vida. No obstante hemos podido observar también su inicio durante la infancia: 34 de nuestros pacientes (24 %) comenzaron su enfermedad antes de los 16 años y 16 de estos (11,4 %) antes de los 12. Los pacientes en los que el inicio de la enfermedad ocurrió a edades más tempranas fueron más propensos a desarrollar afectación ocular (67,7 % en los que la EB comenzó antes de los 16 años), especialmente en el grupo de varones (68,5 %). Por término medio, en los casos en que se afectó el ojo lo hizo dentro de los dos primeros años a partir del inicio de la enfermedad (1,7 años en los hombres y 2,8 años en las mujeres en nuestra serie de pacientes). Es muy poco probable que aparezca afectación ocular pasados tres o más años desde el inicio (Figura 4).

El antígeno de histocompatibilidad HLA-B51 se sabe que “funciona” como marcador de la enfermedad. Mientras que en la población general su frecuencia es de un 18 % (población de donantes de sangre), lo encontramos en el 34 % de nuestros pacientes con EB. Esta frecuencia sube aún más en varones (38,1 %) y en pacientes con uveítis (45,8 %) especialmente si son varones (60 %) y si la uveítis es grave o resistente a tratamiento con glucocorticoides (Figura 5).

Es muy importante actuar lo más intensa y precozmente posible en casos de afectación ocular. La gravedad de la misma y sus consecuencias están muy influidas por el retraso en la instauración del tratamiento. Los protocolos de tratamiento, controlados de forma compartida entre el Servicio de Oftalmología y la Unidad de Colagenosis de nuestro hospital, son comunes, en general, para todo tipo de uveítis de naturaleza autoinmune (incluida la EB)

La modalidad de tratamiento es diferente según se trate de una uveítis anterior o posterior. En el primer caso, el tratamiento tópico (con glucocorticoides y agentes midriáticos) tiene un papel importante y, sólo en los casos de resistencia al mismo, se emplean glucocorticoides por vía general o en inyección periocular, o, bien, determinados inmunosupresores, como azatioprina o, en caso de resistencia a esta, con micofenolato de mofetilo (Figura 6)

Cuando se trata de de uveítis posterior, el tratamiento local no es efectivo. Se inicia con glucocorticoides orales y, en caso de resistencia a estos, recaídas frecuentes o, incluso, como inicio en formas agresivas, se emplean inmunosupresores. La ciclosporina, que utilizamos desde hace bastantes años, cambió radicalmente el mal pronóstico de estos pacientes. Aunque en general se obtienen muy buenos resultados, aún tenemos, en caso de fallos con ciclosporina, otros recursos de implantación más actual con los que hemos con seguido rescatar a la mayoría de los pacientes. Bien otros inmunosupresores, comometotrexato o ciclofosfamida, que empleamos de forma aislada o, habitualmente, en asociación con ciclosporina, bien otros inmunosupresores descubiertos más recientemente y de acción semejante a esta última (como tacrolimus). En los últimos años hemos ampliado nuestro arsenal terapéutico con los denominados “tratamientos biológicos” tales como el interferon alfa recombinante, los agentes bloqueantes de TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) o los anticuerpos monoclonales frente al receptor de interleucina-2 (daclizumab). Con todos ellos (Figura 7) hemos obtenido resultados muy favorables en pacientes con uveítis resistente a ciclosporina lo que nos hace enfocar nuestra actuación sobre la EB (y otras causas de uveítis) con un optimismo impensable hace sólo unas décadas.

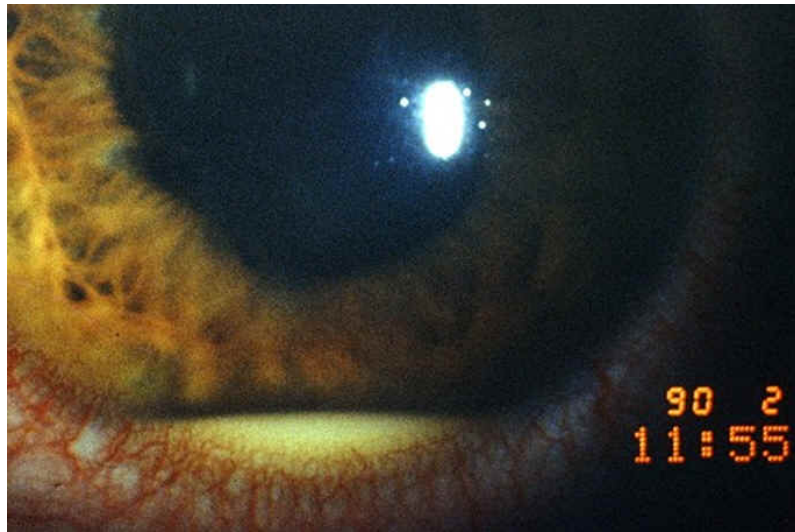


Figura 1

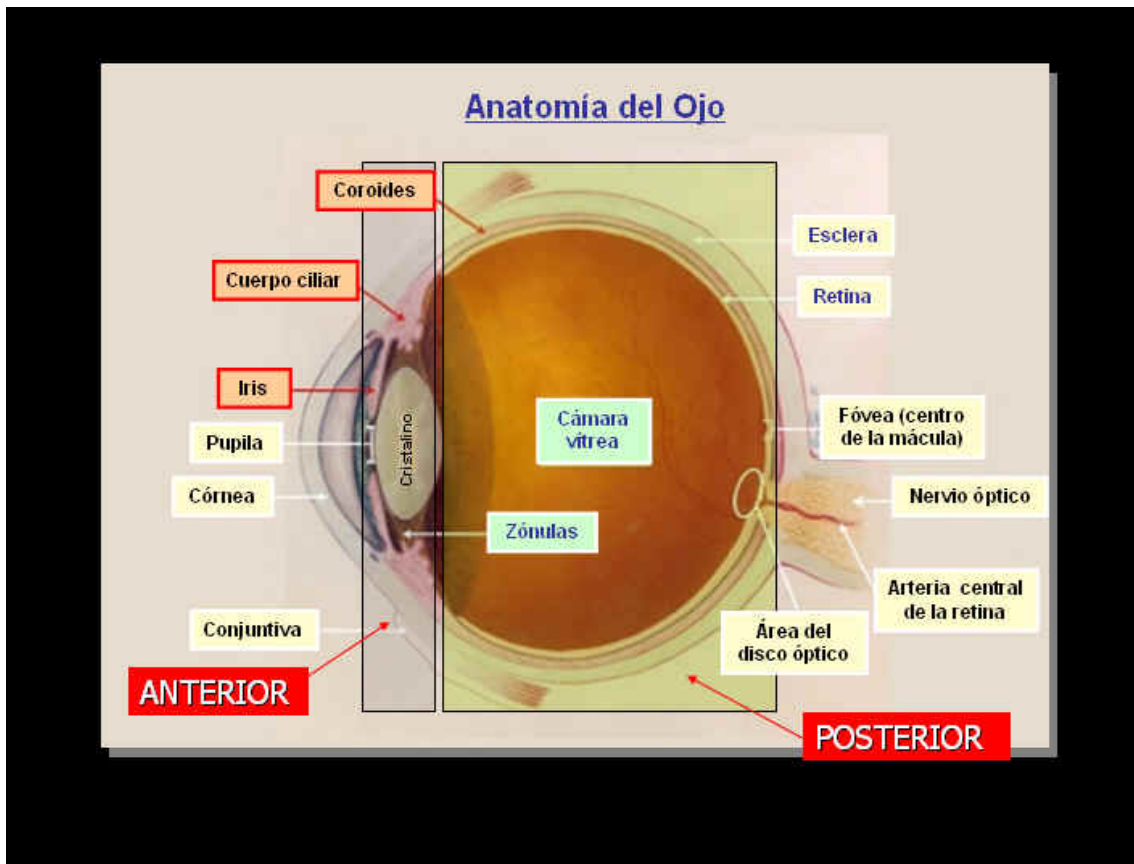


Figura 2

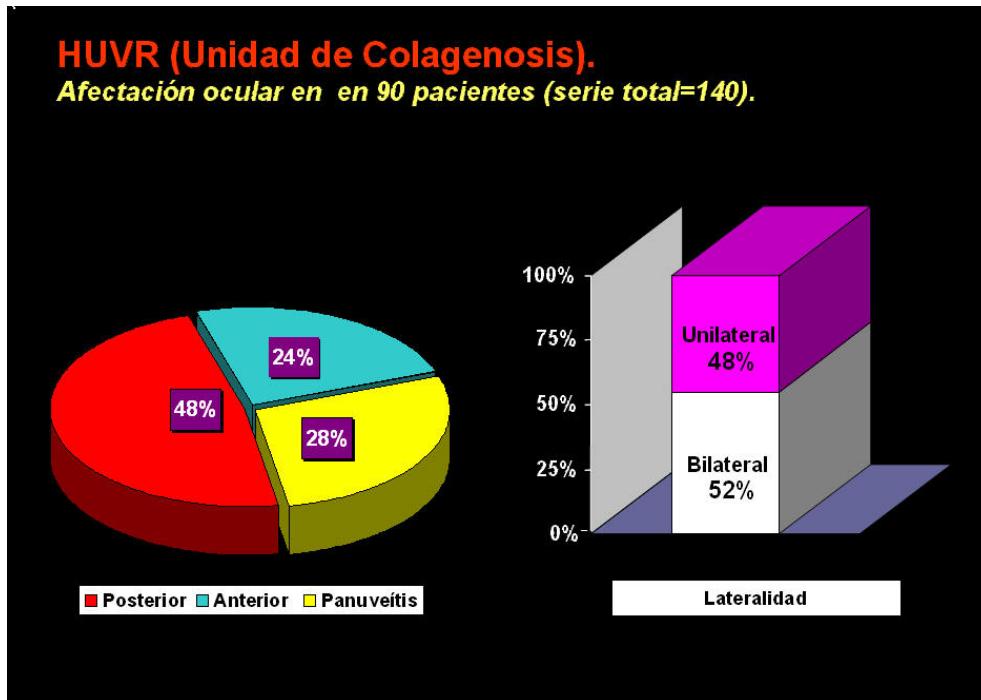


Figura 3

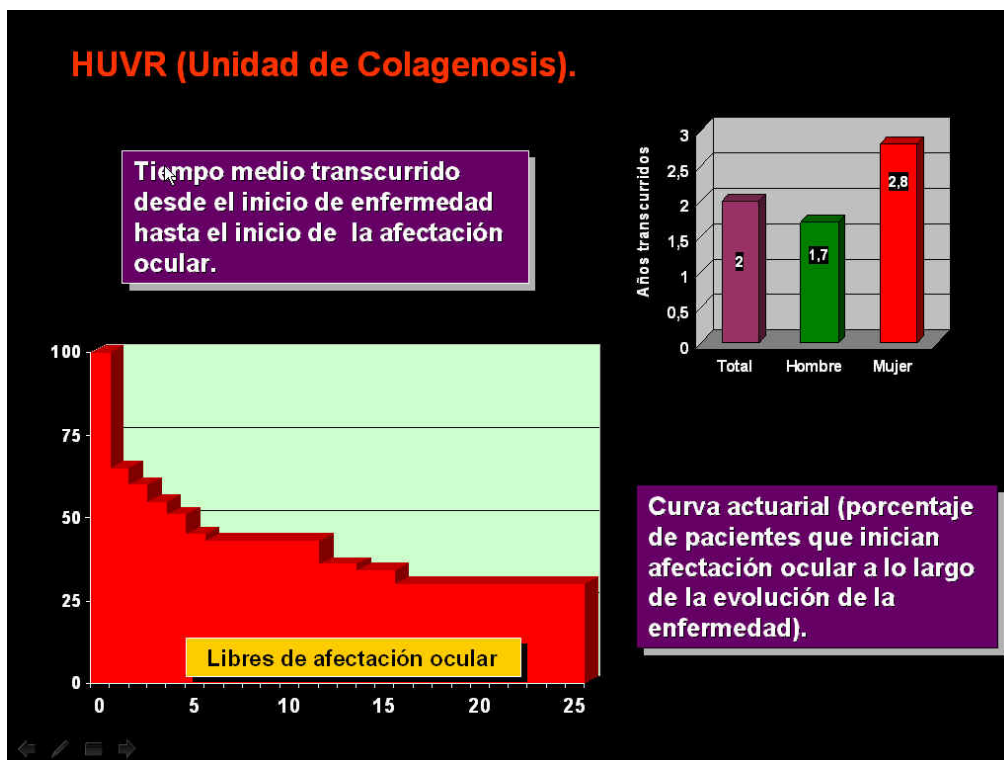


Figura 4

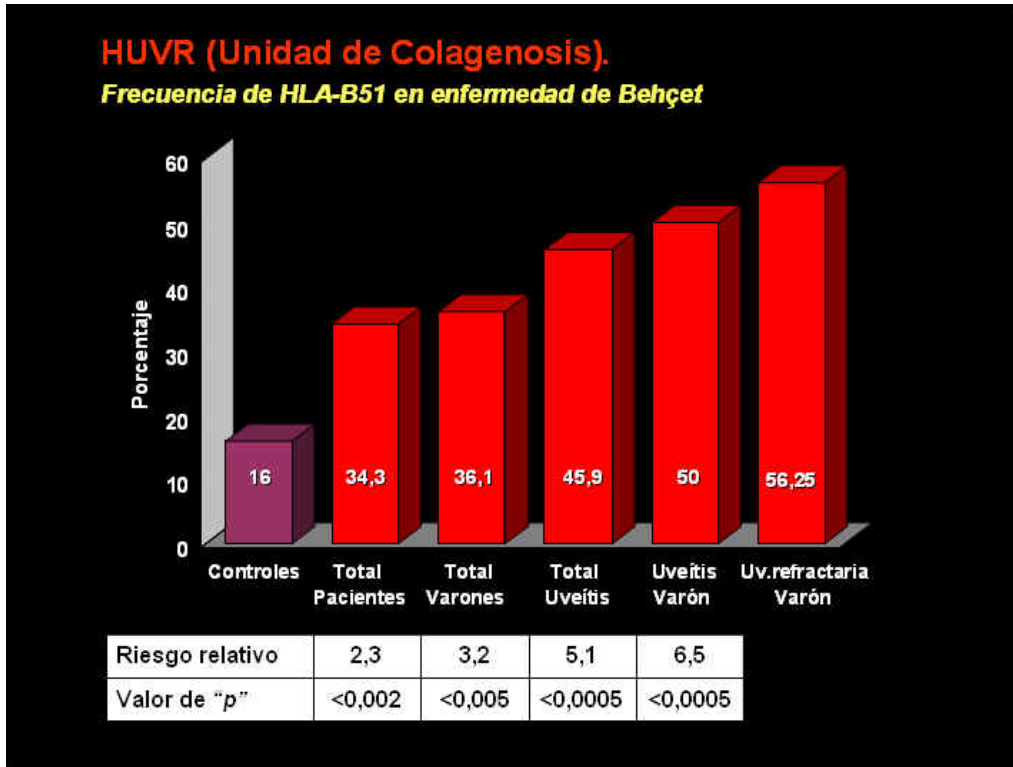


Figura 5

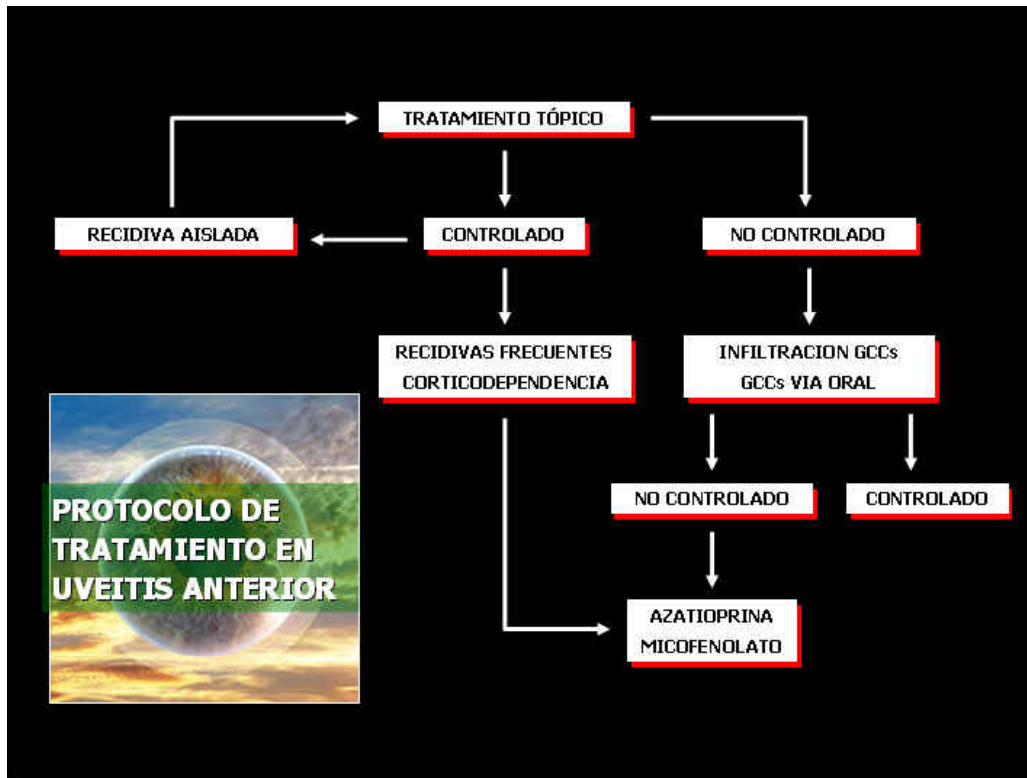


Figura 6



Figura 7

Bibliografía (trabajos de los autores relacionados con este tema):

Sánchez Román J, Varela Aguilar JM, Arriaga J y López Checa. **Tratamiento a largo plazo con Ciclosporina (Sandimmun) en la uveítis posterior.** Drugs of Today 1989; 25 (Supl. 5): 39-42.

Varela Aguilar JM, Sánchez Román J. **Diagnóstico de la enfermedad de Behçet. ¿Qué criterios utilizar?** Anales de Medicina Interna 1990; 7:165.

Varela Aguilar JM, Sánchez Román J, Castillo Palma MJ. **Diagnóstico de la enfermedad de Behçet: nuevos criterios.** Anales de Medicina Interna, 1991; 8:104.

Sánchez Román J. **Tratamiento de la enfermedad de Behçet.** En: Graña Gil J. II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet/I Reunión del Grupo Ibérico de Estudio sobre Enfermedad de Behçet. Pags. 91-106. Ed. Consulta S.A., Barcelona 1991

Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Torronteras Santiago R, Varela Aguilar JM, López Checa F. y Sánchez García F. **Virus Herpes tipo I, fenotipo HLA y enfermedad de Behçet.** Medicina Clínica 1992; 98:366-369.

Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Navarrete Ortega M, Marín García E, Rodríguez Cañas T. **Valoración anatomopatológica de la reacción patérgica en andaluces con enfermedad de Behçet.** Revista Clínica Española 1993; 193:164-167.

Sánchez Román J et al. **Tuberculin skin test in Behçet's disease patients from Andalucía (Spain).** VIII EULAR Symposium ("Vasculitis"). Estambul 1994. Clinical Rheumatology 1994; 13:389.

Sánchez-Román J, Rey Romero C, Castillo Palma MJ, Toral Peña A, Calderón E, Leal M, Luque F. **Behçet's disease: HTLV I/II retrovirus markers in a series of 35 patients.** VIII EULAR Symposium ("Vasculitis"). Estambul 1994. Clinical Rheumatology 1994; 13: 391.

Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C. **Ciclosporina-A. Su uso en enfermedades sistémicas con posible afección ocular.** En Adán Civera E ed. Ciclosporina en Oftalmología. Pags. 45-62. Dospunts, Barcelona, 1994 (D.L.:14.714/94).

Martín M, Ibáñez MA, Jiménez-Alonso J, Sánchez Román J, Matarán L, Castillo MJ, Toral A. **Presentacion clínica de 17 casos de enfermedad de Behçet infantil**". Comunicación al XIIth Congress of European Association of Internal Medicine y XXI Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna. Alicante 13-16 de abril de 1994.

González-Escribano MF, Morales J, García-Lozano JR, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Núñez-Roldán A, Sánchez B. **TAP polymorphism in patients with Behçet's disease**. Ann Rheum Dis 1995; 54:386-388.

Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Ocaña Medina C, González Escribano MF, Núñez Roldán A, López-Checa F. **Tipificación HLA, serológica y molecular, en pacientes andaluces con enfermedad de Behçet. Correlaciones genético-clínicas**. Medicina Clínica 1996; 106:121-125.

Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Torronteras Santiago R, Núñez Roldán A. **Ausencia de relación entre enfermedad de Behçet e infección por virus de la hepatitis B y C**. Med Clin 1996; 106:196.

Sánchez Román J, Pulido Aguilera C, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C, Toral Peña A, López Checa F, Wichmann I. **Utilización de interferón alfa-2 recombinante en el tratamiento de las uveítis autoinmunes (primarias o asociadas a enfermedad de Behçet)**. Rev Clin Esp 1996; 196:293-298.

Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C, Rueda Rueda T. **Nefritis túbulo intersticial aguda asociada a uveítis (TINU). Tratamiento de la inflamación ocular con micofenolato de mofetilo**. Medicina Clínica 1998; 111:638.

González Escribano MF, Rodríguez MR, Aguilar F, Alvarez A, Sánchez Román J, Núñez Roldán A. **Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behçet's disease in Spain**. Tissue Antigens 1999; 54:278-281.

García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Sánchez Román J, García Solís D, Ruiz Franco-Baux J, Mora Roche J y Mora Merchán J. **Utilidad de la SPECT cerebral con HMPAO-99mTc y de los test psicometricos en el diagnóstico de la afección neurológica de la enfermedad de Behçet**. Medicina Clínica 2.002; 119: 447-450.