



Universidad de A Coruña

Tesis Doctoral

Título:

Utilidad de la Resonancia Magnética y los
Potenciales Evocados Somatosensoriales en la
detección de lesiones subclínicas del Sistema
Nervioso Central en la Enfermedad de Behçet

Jenaro Enrique Graña Gil

1998

**Universidad
de
A Coruña**

Título:

**Utilidad de la Resonancia Magnética y los
Potenciales Evocados Somatosensoriales en la
detección de lesiones subclínicas del Sistema
Nervioso Central en la
Enfermedad de Behçet.**

**Tesis Doctoral
Jenaro Enrique Graña Gil
1998**

Dirección: Prof. Dr. D. Jorge Teijeiro Vidal



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

D. Jorge Teijeiro Vidal, Doctor en Medicina y Cirugía, y Catedrático de Universidad de Radiología y Medicina Física

HAGO CONSTAR

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. Jenaro Enrique Graña Gil ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado

Utilidad de la Resonancia Magnética y los Potenciales Evocados Somatosensoriales en la detección de lesiones subclínicas del Sistema Nervioso Central en la Enfermedad de Behçet.

para optar al grado de Doctor.

Revisado el presente trabajo, quedo conforme con su presentación para ser juzgado como Tesis Doctoral.

La Coruña 29 de mayo de 1998

Fdo. Dr. D. Jorge Teijeiro Vidal

Dedicatoria

**A Mariola
A Claudia y Adrián
A mis padres**

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Jorge Teijeiro Vidal, Catedrático de Radiología y Medicina Física, y Vicerrector de la Universidad de A Coruña, y miembro de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Galicia, director de este trabajo, por su dirección y paciencia, y ayud continua, imprescindible para la realización de esta Tesis Doctoral.

Al Dr. D. Raúl de la Fuente Fernández, neurólogo, por su idea original y su ayuda generosa.

Al Prof. Dr. D. José Castillo Sánchez, Catedrático de Neurología. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, por su visión siempre crítica y estimulante.

Al Dr. D. Fausto Galdo Fernández, Jefe de Servicio de reumatología del Hospital Juan Canalejo de A Coruña, por su apoyo perenne e incondicional.

A los compañeros del Servicio de Reumatología del Complejo Hospitalario Juan Canalejo de A Coruña, Dr. D. Antonio Atanes Sandoval, Dra. Dña. Mercedes Freire González, Dr. D. Javier de Toro Santos, Dr. D. Francisco Blanco García, Dra. Dña. M^a José Méndez, Dra. Dña. Angeles Hernández del Río, por su trabajo diario.

Prof. Dr. D. Eulogio Real Deus, profesor del Departamento de Métodos de la Facultad de Psicología de la Universidad de Santiago de Compostela, por su ayuda inestimable en los cálculos estadísticos.

Dr. D. Angel Martínez, neurorradiólogo, por su colaboración en los estudios de neuroimagen.

Dr. D. Antonio Martínez Figueroa, neurólogo y neurofisiólogo, por su colaboración imprescindible en los estudios electrofisiológicos.

A Sofía, Esther y todo el personal de la biblioteca del hospital, por su apoyo en el trabajo diario.

EL POR QUÉ DE LAS COSAS

Una explicación y más agradecimientos.

Cuando empecé mi residencia en Reumatología en el Hospital Juan Canalejo de A Coruña en marzo de 1985, tenía muchas ansias, entre ellas, hacer una tesina para alcanzar el grado de licenciado. La **Dra. Dña. Andone Montoya**, hoy en la unidad de reumatología del hospital de Meixoeiro, leía artículos sobre la enfermedad de Behçet porque en la unidad se había diagnosticado un grupo de pacientes inesperadamente alto para una enfermedad que se consideraba de ámbito mediterráneo. Casi no tuvo que insinuarme si quería hacer algún trabajo sobre ese tema.

A pesar de perder horas de estudio de la patología general me dediqué a ese trabajo que me valió la calificación de sobresaliente con la *tesina "Enfermedad de Behçet y HLA"* defendida en octubre de 1986 y dirigida por el **Dr. D. José Castillo Sánchez**, en aquel momento profesor titular de Clínica Patológica Médica de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela y Jefe de Sección de Neurología en el Hospital Clínico Universitario, y mi Jefe de Sección, actualmente de Servicio, de Reumatología del Hospital Juan Canalejo de La Coruña, el **Dr. D. Fausto Galdo Fernández**.

Sobre la Enfermedad de Behçet cursó también *mi primera comunicación oral en un congreso nacional*, fue en Vigo, en junio de 1986, en el XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología (14), mis primeros trabajos aceptados en congresos internacionales (15-18) y mis primeras publicaciones (19-21).

Seguimos trabajando en el tema y la clarividencia y capacidad de aglutinación de Fausto Galdo nos permitió organizar dos reuniones con la Enfermedad de Behçet como centro de discusión. El *I Symposium sobre la Enfermedad de Behçet y Uveítis Endógena* celebrado en el salón de actos de la escuela de enfermería del hospital Juan Canalejo de La Coruña, en el que expuse "las manifestaciones sistémicas en la Enfermedad de Behçet", y en el que pudimos presenciar una inolvidable conferencia del Profesor Salorio. Y el *II Symposium, esta vez Internacional sobre la Enfermedad de Behçet* celebrado en el Salón de Actos del Hospital Juan Canalejo de La Coruña el 2 de junio de 1990.(22,23).

Este II Symposium fue especialmente importante para nosotros. Conseguimos reunir a las principales figuras de la reumatología portuguesa y española y contamos con su participación activa, no sólo en el symposium para el que enviaron sus ponencias escritas previamente, sino también en una calurosa jornada de tarde en la que se constituyó el *Grupo Ibérico de estudio de la Enfermedad de Behçet*, en lo que fue su primera y hasta ahora única reunión y en la que se discutió ampliamente el protocolo de diagnóstico y seguimiento que utilizaríamos posteriormente. Además de todos estos ilustres galenos tuvimos el gran placer de contar entre nosotros con uno de los líderes de opinión mundial sobre la Enfermedad de Behçet, el **Profesor Hasan Yazici**, Jefe de la división de Reumatología y Profesor del departamento de Medicina de la Facultad Médica de CERRAHPASA, de la

Universidad de Estambul, en Turquía. El profesor Yazici participa activamente en la investigación y divulgación del conocimiento de esta enfermedad y suyos son algunos de los principales artículos publicados en la literatura médica internacional, además de participar en el desarrollo de los criterios vigentes de clasificación, a través del Comité Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet del que yo también soy miembro gracias a su mediación. No puedo olvidarme de **D. Fernando Pérez Ontañón**, Jefe de Área del laboratorio Sandoz, ya que sin su ayuda no llegaría a celebrarse este II Symposium.

A las primeras publicaciones y los symposiums siguieron 31 publicaciones y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales (24-54). De especial recuerdo es *la representación que hicimos de la Sociedad Española de Reumatología en el IX Congressus Latinus Reumatologiae*, celebrado en Oporto, Portugal, el 3 de junio de 1990, y la participación como moderador en compañía de celebridades como el Profesor Colin Barnes o el Profesor Alarcón Segovia en el *II Symposium Internacional de la Enfermedad de Behçet y la reunión del grupo internacional de estudio* de la enfermedad, celebrado en Madrid, con organización a cargo del Dr. Juan Gijón Baños, el 18 de octubre de 1990.

En estas fechas ya trabajaba como adjunto, o si se prefiere Facultativo Especialista de Área, en la unidad de Reumatología del hospital en que me formé y surgió la oportunidad de completar los estudios del tercer ciclo gracias a la iniciativa del **Profesor D. Jorge Teijeiro**, en aquel momento director de la Escuela de Fisioterapia de la embrionaria

Universidad de La Coruña. El Prof. Teijeiro, actualmente vicerector de la Universidad de La Coruña, organizó unos cursos de doctorado todavía bajo la tutela de la Universidad madre de Santiago de Compostela, recordemos que los primeros cursos de doctorado de la Universidad de La Coruña comenzaron en el año 1996. Estos cursos tuvieron una amplia aceptación en nuestro hospital, tradicionalmente poco academicista pero con amplio espíritu investigador. Muchos compañeros del hospital vieron así la oportunidad de realizar su tesis sin enfrentarse a las diversas dificultades que suponía hacerlo en un departamento santiagués.

Como resulta evidente, seleccioné la Enfermedad de Behçet como tema central de mi futura Tesis. En aquel momento trabajaba en un ambicioso proyecto de censo gallego de la enfermedad que se recoge en el capítulo "La Enfermedad de Behçet en Galicia", pero mantenía una estrecha relación con un gran neurólogo, compañero de promoción MIR y, ante todo, amigo, el Dr. D. Raúl de la Fuente, hoy adjunto de Neurología en el Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, después de casi un año de formación en Vancouver, Canada. Raúl me ilusionó en los aspectos neurológicos de la Enfermedad de Behçet y especialmente en las técnicas de diagnóstico por imagen, en las que él es especialmente hábil.

La Neurología se escapa de los temas que ha tocado mi formación en los últimos años y esto ha dificultado mucho el desarrollo de varios apartados del presente trabajo. Recuerdo mis primeros pasos en un hospital, que fueron precisamente de la mano del Profesor Castillo, en cuarto y quinto cursos de carrera, en la consulta de Neurología en la planta baja del

hospital universitario. Allí, además de conocer los rudimentos de la Medicina, aprendí a respetar la ciencia de la Neurología. También allí conocí a personas que influyeron mucho en mi futuro como **Arturo Quintela**, brillantísimo internista, compañeros como **Miguel Silva**, pilar del servicio de hospitalización a domicilio de La Coruña, o **Benito Castro**, coordinador del servicio de urgencias de mi hospital. Benito no era del grupo de Castillo, sino que trabajaba un despacho más allá, justo donde está hoy la consulta de Reumatología, y que era el centro de operaciones del grupo del **Dr. Antela**, recientemente fallecido y del que guardo un inmejorable recuerdo de profesor, maestro y compañero.

Con este equipaje comencé a elaborar el trabajo que nos ocupa, y que ha tomado la forma actual gracias al apoyo y la crítica certera de mi director y mis compañeros.

**Publicaciones
y
Comunicaciones
sobre la
Enfermedad de Behçet**

PUBLICACIONES.-

- β **Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Montoya A, Alonso C, Galdo F.** Enfermedad de Behçet y HLA en Galicia. *Rev Esp Reumatol* 1987; 14: 214-217.
- β **Galdo F, Graña J.** La Enfermedad de Behçet en Galicia. *Galicia Clin* 1987; 59: 27 (Ed).
- β **Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Galdo F.** Estudio clínico de 15 pacientes con Enfermedad de Behçet. *Galicia Clin* 1987; 59: 39-43.
- β **Graña J, Atanes A, Sánchez Bursón J, Galdo F.** Anticuerpos frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana en pacientes con Enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 158.
- β **Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Galdo F.** Valoración de los criterios diagnósticos en la Enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1988; 15: 61-62.
- β **Graña J, Galdo B.** Etiopatogenia de la enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1990; 17: 22-28.
- β **Graña Gil J, Sánchez Meizoso MO, Sánchez Bursón JM, Galdo Fernández F.** La Enfermedad de Behçet en España. *Dol Inflamación* 1990; 3 (supl.): 62-66.
- β **Eiroa P, Sánchez J, Rosales M, Rodríguez R, Gómez N, Graña J, Atanes A.** Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria de La Coruña. *Rev Esp Reumatol* 1991; 18: 285-287.
- β **Sánchez Bursón J, Graña Gil J, Rosales Rodríguez M, Atanes Sandoval A, Alonso Blanco C, Galdo Fernández F.** HLA and Behçet's disease in Northern Spain: their lack of correlation with arthritis pattern. *Clinical Rheumatol* 1992; 11:261-264.
- β **Comesaña NL, Rivera E, Rodríguez E, Castro JM, Soler R, Graña J.** Manifestaciones radiológicas osteoarticulares de la enfermedad de Behçet. *Radiología* 1992; 34:43-46.
- β **Galdo Fernández F, Graña Gil J.** Enfermedad de Behçet. En: **Herrero Boumont G, Martín Mola E, Riestra Noriega JL, Tornero Molina J.** Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. Ediciones Doyma SA 1992: 221-225.

- β de la Fuente Fernández R, Nuñez Díaz MA, **Graña** Gil J. Evaluación neurofisiológica en pacientes con neuro-Behçet. *Neurología* 1992; 7: 242.
- β **Graña** Gil J, Galdo Fernández F. Enfermedad de Behçet: un enfoque práctico. En: Rodríguez de la Serna A, Blanch J, Benito P editores. *Temas actuales en Reumatología-2*. Espaxs SA 1992: 57-93.
- β **Graña** Gil J, Sánchez Bursón J, Gómez Rodríguez N, Castro Romero B, Marini Díaz M, Rodríguez García E, Martínez Caamaño S. Manifestaciones vasculares en 30 casos de enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1992; 191: 375-379.
- β **Graña** J, Sánchez Meizoso MO, Freire M, Galdo B. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1993;20:1991.
- β **Graña**, R. de la Fuente, M.Freire, A. Martínez Figueroa, A. Martínez, A. Moreno, A. Atanes, F. Galdo. Lack of findings in MRI and Evoked Potentials to detect CNS lesions in Behçet's disease. In: *Behçet's disease*. P. Godeau and B. Wechsler, editors. *Behçet's disease*. Elsevier Science Publishers 1993: 467-470.
- β Galdo F, **Graña** J. Presentación. Libro de comunicaciones del II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. Ed. Consulta. Barcelona 1991: 1-2.
- β **Graña** J, Galdo F. La Enfermedad de Behçet en Galicia. Libro de comunicaciones del II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. Ed. Consulta. Barcelona 1991: 3-4.
- β **Graña** J, Galdo F. La enfermedad de Behçet. En: *Manual de Enfermedades Reumáticas de la Soc. Esp. de Reumatología*, 2ª ed. Mosby/Doyma Libros S.A., 1996:423-430.
- β **Graña** J, Galdo F. La enfermedad de Behçet. En: *Tratado IBEROAMERICANO de Enfermedades Reumáticas de la Soc. Esp. de Reumatología*. 1998 (en prensa).

COMUNICACIONES.-

- β **Graña** J, Montoya A, Mera A, Atanes A, Galdo F. Líquido sinovial y HLA en Behçet en zona no mediterránea. Libro de comunicaciones :177. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Vigo, junio de 1986.
- β Galdo F, **Graña** J, Atanes A, Alonso C, Sánchez Bursón J. Behçet's disease and HLA in Galicia. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(suppl 2):272 XI Congreso Europeo de Reumatología, Atenas 1987.
- β **Graña** J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Aspe B, Galdo F. Behçet en Galicia. 21 casos. Xuntanza da Sociedade Galega de Reumatoloxía, 1987. VI Reunión Iberoamericana de Reumatología. Comité Iberoamericano de Reumatología, Espinho, Porto.

- β **Graña J, Atanes A, Aspe B, Sánchez Bursón J, Galdo F.** Behçet's disease in Galicia. Our experience with 23 patients. Abstract book :65 I Symposium mediterráneo de la enfermedad de Behçet, Estambul, Turquía, 1988.
- β **Graña J, Atanes A, Aspe B, Sánchez Bursón J, Galdo F.** Major vascular complications in Behçet's disease. Abstract book :65 I Symposium mediterráneo de la enfermedad de Behçet, Estambul, Turquía, 1988.
- β **Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Guerra L, Galdo F.** HLA en pacientes con enfermedad de Behçet gallegos. 15 casos. Anal Med Int 1987; supl 1:15 IV y IX Reuniones de las Sociedades Gallegas de Med. Interna y Reumatología. Orense 1987.
- β **Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Guerra L, Castro B, Galdo F.** Aneurisma femoral y enfermedad de Behçet. Galicia Clin 1988;60:136
- β **Sánchez Bursón J, Graña J, Atanes A, Aspe B, Galdo F.** HLA B5 and Behçet's disease in Galicia. British J Rheumatol 1988;27 (abstract suppl 2):92 VIII Congreso Latino de Reumatología, Bucarest, Rumanía 1988.
- β **Graña J, Atanes A, Sánchez Bursón J, Galdo F.** Manifestaciones vasculares de la enfermedad de Behçet. Rev Esp Reumatol 1988;15(supl 1):20 XVII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología, Barcelona 1988.
- β **Galdo F, Graña J, S.Bursón, Atanes A, Aspe B, Gómez N.** Joint disease in Behçet's disease. Relationship with HLA markers. Abstracts book P237 XVII Congreso ILAR , Liga Internacional contra el Reumatismo, Río de Janeiro, Brasil 17-23.9.89
- β **Graña J.** Manifestaciones sistémicas en la enfermedad de Behçet I Symposium "Enfermedad de Behçet y Uveítis endógena", Hosp. J. Canalejo, La Coruña 1989.
- β **Graña J, Atanes A, Aspe B, S. Bursón J, Galdo B.** Rectocolitis ulcerosa en la Enfermedad de Behçet. I Congreso de la Sociedad Andaluza de Reumatología. I Symposium Internacional de Reumatología. Sevilla 22,23,24 de Marzo de 1990.
- β **Graña Gil J, Sánchez Bursón J, Aspe de la Iglesia, Gómez Rodriguez N, Cadórniga E, Galdo Fernández.** Subpoblaciones linfocíticas en la enfermedad de Behçet.Rev Esp Reumatol 1990; 17 (supl 1): 31-32. XVIII Congreso Nacional de Reumatología. Palma de Mallorca 9,10,11,12 de Mayo de 1990
- β **Graña J, Eiroa P, Bursón J, Atanes A, Rosales M, Gómez N, Galdo F.** Incidence and Prevalence of Behçet's disease in La Coruña, Spain. XIIth European Congress of Rheumatology. 30th June- 6th July 1991 Budapest, Hungary.
- β **Sociedade Galega de Reumatoloxía.** Presentado por Galdo F. Estudio multicéntrico sobre la enfermedad de Behçet en Galicia. Simposio Internacional do Comité Ibero-

Americano e VII Congresso Português de Reumatologia. Lisboa, Portugal 23-26 Junho 1992.

- β **Graña J, Freire M, Toro J, G_ Porrúa C, Atanes A, Galdo F, Alonso C, Sanchez-Mozo P.** Lack of correlation between ANCA and Behçet's disease. VI Mediterranean Congress of Rheumatology. Cairo, Egypt, 1-4 october 1992.
- β **Graña J, R De la Fuente, MA Glez Gay, B Aspe, J De Toro, M Freire Glez, C García Porrúa, F Galdo.** Juvenile Behçet's Disease in Galicia. Rev Esp Reumatol 1993;20(suppl 1):360. XVIII Congreso ILAR de Reumatologia. Barcelona. Julio 93.
- β **Graña J and Sociedad Gallega Reumatologia.** Behçet's Disease in Galicia: A multicenter study in no Mediterranean region (preliminary). Rev Esp Reumatol 1993;20(suppl 1):347. XVIII Congreso ILAR de Reumatologia. Barcelona. Julio 93.
- β **Graña, R De la Fuente, M Freire Glez, A Martínez Figueroa, A Martínez, A Moreno, A Atanes, F Galdo.** Lack of findings in MRI and evoked potentials to detect CNS lesions in Behçet's disease. La Rev Méd Interne 1993;14(suppl 1):77 VI Conference Internationale sur la Maladie de Behçet. 30.6-1.7.1993 Paris.
- β **Mendez Garcia MJ, García Porrúa C, Freire M, Reino S, Graña J, Atanes A., De Toro FJ, Galdo F.** Enfermedad de Behçet-Artritis Reumatoide. XVI Reunión de la Sociedad Gallega de Reumatología, Bayona, 1995.
- β **Galdo F, Rodríguez A, Graña J, Atanes A, Freire M, García Porrúa C, Méndez MJ.** Ankylosing spondylitis, young man idiopathic osteoporosis and Behçet's disease. A familial association. Clin Rheumatol 1994;13:395. Symposium Internacional sobre Vasculitis. Estambul, Turquía 1994.
- β **Couto F, Rubio E, Maestre, Graña J, Rey P, Facal L.** ACV juvenil como forma de presentación de la Enfermedad de Behçet. PRIMER PREMIO A LA MEJOR COMUNICACION ORAL. X REUNION DE LA SOCIEDADE GALEGA DE NEUROLOXIA. Lugo 12-13 mayo 1995.

INDICE

<i>Capítulo</i>	<i>Pág.</i>
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. ¿Existe el Síndrome Neuro-Behçet subclínico?	2
1.2. Neuro-Behçet: Resumen	4
2. REVISIÓN DE LA LITERATURA	
2.1. LA ENFERMEDAD DE BEHÇET	
2.1.1. Historia: Introducción	7
2.1.1.1. La Enfermedad de Behçet: de la Grecia de Hipócrates a la Galicia de Hoy	
2.1.1.1.1. Hipócrates: Primeras descripciones	7
2.1.1.1.2. Hulûsi Behçet (1889-1948)	19
2.1.1.1.3. La Enfermedad de la Ruta de la Seda	22
2.1.1.1.4. La Enfermedad de Behçet en España	24
2.1.1.1.5. La Enfermedad de behçet en Galicia	31
2.1.1.1.5.1. Las Raíces	31
2.1.1.1.5.2. Los Judíos	32
2.1.2. Definición	38
2.1.3. Epidemiología	39
2.1.4. Etiología y Patogenia	40
2.1.4.1. Factores genéticos	40
2.1.4.2. Virus	41
2.1.4.3. Bacterias	41
2.1.4.4. Inmunidad Humoral y Celular	42
2.1.4.5. Coagulación	43
2.1.4.6. Tóxicos y otros	44
2.1.5. Manifestaciones clínicas	
2.1.5.1. Aftosis oro-genital	44
2.1.5.2. Uveítis (Oftalmo-Behçet)	45
2.1.5.3. Lesiones cutáneas	46
2.1.5.4. Artritis	47
2.1.5.5. Vásculo-Behçet	47
2.1.5.6. Entero-Behçet	48
2.1.5.7. Neuro-Behçet	49
2.1.5.8. Lesiones del Aparato Respiratorio	49
2.1.5.9. Miscelánea	49
2.1.6. Laboratorio	49
2.1.7. Diagnóstico	50
2.1.8. Tratamiento	52
2.1.9. Figuras	54
2.2. NEURO-BEHÇET	
2.2.1. Epidemiología	58
2.2.2. Etiopatogenia	58
2.2.3. Manifestaciones clínicas	
2.2.3.1. Características generales	59
2.2.3.2. Trombosis de Senos Venosos/ Hipertensión endocraneana/DIVAS	61
2.2.3.3. Manifestaciones psiquiátricas	62
2.2.3.4. Afección del Sist. Nervioso Periférico y Músculo	63
2.2.4. Diagnóstico	
2.2.4.1. Líquido Cefalorraquídeo	63

<i>Capítulo</i>	<i>Pág.</i>
2.2.4.2.Alteraciones electroencefalográficas	64
2.2.4.3.Alteraciones en los Potenciales Evocados	64
2.2.4.4.Alteraciones en la TC	67
2.2.4.5.Alteraciones angiográficas	67
2.2.4.6.Alteraciones en la RM	68
2.2.4.7.Alteraciones en tomografías de emisión de positrones (PET/SPECT)	79
2.2.5. Diagnóstico diferencial	80
2.2.6. Evolución y pronóstico	80
2.2.7. Tratamiento	81
2.3. LA RESONANCIA MAGNÉTICA	
2.3.1. Historia	83
2.3.2. La RM y el SNC	84
2.4. POTENCIALES EVOCADOS	
2.4.1. Concepto	88
2.4.2. Potenciales Evocados Somatosensoriales	89
3. OBJETIVOS	92
4. MATERIAL Y MÉTODO	94
4.1. Estudio Preliminar (A)	94
4.2. Estudio Transversal (B)	95
4.2.1. Selección de los pacientes	95
4.2.1.1.Ausencia de manifestaciones neurológicas	95
4.2.1.2.Ausencia de factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral	95
4.2.1.3.Actividad de la enfermedad	95
4.2.2. Estudio con Resonancia Magnética	96
4.2.2.1.Técnica de la RM	97
4.2.2.2.Controles	97
4.2.2.3.Corte por edad: Mayores y menores de 45 años	97
4.2.3. Estudio mediante Potenciales Evocados	97
4.2.3.1.Técnica de los PESS	98
4.2.3.2.Controles	100
4.3. Estudio longitudinal (C)	103
4.4. Análisis Estadístico	104
5. RESULTADOS	105
5.1. Resultados del Estudio Preliminar (A)	105
5.2. Resultados del Estudio Transversal (B)	112
5.2.1. Selección de pacientes	112
5.2.2. Características clínicas	113
5.2.3. Actividad de la enfermedad	117
5.2.4. Hallazgos en RM y PESS	117
5.3. Resultados del Estudio Longitudinal (C)	133
5.3.1. Selección de pacientes	133
5.3.2. Características : Segunda RM	133
5.3.3. Hallazgos en la RM y correlación con los tratamientos	135
5.4. Figuras	136
6. DISCUSIÓN	139
6.1. La Enfermedad de Behçet en Galicia: Revisión de 109 casos (Estudio	

<i>Capítulo</i>	<i>Pág.</i>
preliminar -A-)	140
6.1.1. Epidemiología	142
6.1.2. Etiología y patogenia	145
6.1.3. Manifestaciones clínicas	149
6.1.4. Diagnóstico	171
6.2. Estudio mediante RM y PESS en pacientes sin Neuro-Behçet (Estudios Transversal y Longitudinal-B y C-)	
6.2.1. Edad de los pacientes	172
6.2.2. Anticuerpos anticardiolipina	172
6.2.3. Lesiones en la Sustancia Blanca	173
6.2.4. Estudios con RM en pacientes sin afectación neurológica	174
6.2.5. Potenciales Evocados	180
6.2.6. Uso combinado de RM y PESS	183
6.2.7. Tratamiento y Evolución	184
7. CONCLUSIONES	187
8. BIBLIOGRAFÍA	190

INTRODUCCIÓN

1

1. INTRODUCCION.-

1.1 ¿EXISTE EL SÍNDROME NEURO-BEHÇET SUBCLÍNICO?

La Enfermedad de Behçet (1) es un desorden inflamatorio multisistémico que afecta a adultos jóvenes, y que más frecuente en el Oriente y en las regiones sur-orientales del Mediterráneo.

La agresión del Sistema Nervioso Central (SNC) por esta enfermedad se conoce desde las primeras descripciones. El Dr. Berlin describió en 1944 en Tel-Aviv el primer paciente bien documentado con Neuro-Behçet en la literatura inglesa. En 1941, Knapp había descrito en una revista germana a una mujer joven con disartria, ataxia en los miembros superiores y alteraciones en la marcha con una evolución benigna. Las lesiones del SNC provocaron en el paciente de Berlin, cefalea, convulsiones y coma, y finalmente su fallecimiento en sólo 3 meses. La autopsia practicada al paciente permitió observar infiltrados perivasculares en el cerebro, meninges y escroto. La arteria central de la retina también estaba infiltrada por células mononucleadas. Ambos casos están incluidos en la perfecta revisión de la literatura que hace Donald L. Schotland en 1963 (2). En ella recoge los 37 primeros casos previamente descritos de Neuro-Behçet, entre ellos un caso de la literatura española, de Losada en 1958 (3). Wolf, coautor de este trabajo, publica en 1965 una nueva recopilación con 64 casos (4)

La afectación del SNC se produce entre el 10 y el 28% de los casos de Enfermedad de Behçet, según diversas series, y, generalmente, es posterior a las manifestaciones clásicas de la enfermedad en meses o años. Sin embargo puede ser la manifestación inicial en un 5% de los casos (4-8) . El término Neuro-Behçet, probablemente acuñada por Shimizu (5), hace referencia a los pacientes en que predomina la afectación neurológica.

Desde finales de los años 70 y en la década de los 80 se extendió el uso de la

Tomografía Computerizada (TC) para el estudio del SNC, y hay diversas publicaciones sobre su utilidad en el Neuro-Behçet (9). A los incuestionables beneficios se añadió alguna duda. Concretamente se observó que muchos pacientes tenían déficits clínicos mayores de los que se preveían en relación con las lesiones aparecidas en la TC. Se consideraba que la TC no era capaz de mostrar pequeñas lesiones por debajo de su resolución, generalmente producidas por alteraciones de los pequeños vasos y especialmente aquellas que asientan en el tronco cerebral, en donde de forma característica se localizan las lesiones del Neuro-Behçet como se sabía por estudios necrópsicos (10).

La baja resolución de la TC se subsana con la introducción a finales de los 80 de la Resonancia Magnética (RM) que rápidamente pasa a ser la técnica de elección para el diagnóstico y el seguimiento del Neuro-Behçet.

En 1986 se publica el primer caso de Neuro-Behçet estudiado con RM. Willeit y otros autores austríacos presentan un caso y comparan los hallazgos de la TC y la RM (11) con resultados parejos. Pasan 2 años sin nuevas publicaciones hasta que Vidaller y otros autores españoles del Hospital de Bellvitge presentan 2 casos también con estudios de TC y RM, y concluyen que la RM es más sensible que la TC para detectar las pequeñas áreas de infarto provocadas por la vasculitis de pequeño vaso de la Enfermedad de Behçet (12). Sin embargo, la RM muestra imágenes de lesión en el SNC sin clara correlación clínica en pacientes con Neuro-Behçet. Además, el progresivo mayor conocimiento de la enfermedad plantea una pregunta ¿Puede haber lesiones neurológicas subclínicas? El mejor pronóstico del Neuro-Behçet con un tratamiento precoz hace aún más dramáticamente interesante esta pregunta, a la que sin embargo sigue otra cuestión no menos inquietante, ¿debemos tratar las lesiones subclínicas de Neuro-Behçet ?

Diversos investigadores comienzan a utilizar la RM y los Potenciales Evocados (PE) para evaluar a estos pacientes. Especialmente un trabajo de Besana en 1989 marca la pauta al someter a estas técnicas a 8 pacientes con Enfermedad de

Behçet , cuatro con Neuro-Behçet y los otros 4 sin manifestaciones clínicas a nivel del SNC (13).

Es a consecuencia de esta publicación que se hace el diseño de este trabajo que ahora nos ocupa, para investigar la presencia de lesiones neurológicas subclínicas en pacientes con Enfermedad de Behçet, asintomáticos desde el punto de vista neurológico, mediante el uso combinado de la RM y los PE.

1.2 NEUROBEHÇET: RESUMEN.-

Las lesiones neurológicas son, con las vasculares, las que provocan mayor mortalidad. Su espectro clínico abarca lesiones de vías piramidales, alteraciones orgánicas mentales, parálisis de nervios craneales, meningitis aséptica, alteraciones sensitivas, signos extrapiramidales, cerebelosos, cefalea, hipertensión intracraneal benigna, neuropatía periférica, etc.

Ocurre aproximadamente entre el 4% y el 28% de los casos y puede ser la primera manifestación de la enfermedad en un 5%. En general se barajan dos mecanismos etiopatogénicos, uno isquémico, secundario a vasculitis sobre todo de vénulas, y otro desmielinizante a través de un proceso autoinmune (5).

La encefalitis de troncoencéfalo tal vez sea la lesión más característica (84,85,87), y para su diagnóstico se ha mostrado más sensible la Resonancia Magnética (RM) que la Tomografía Computadorizada (TC) (84). Las imágenes se caracterizan por hiperseñal en secuencias T2 (84,85).

La RM puede detectar imágenes subclínicas, que hay que tener en cuenta a la hora de instaurar un tratamiento agresivo.

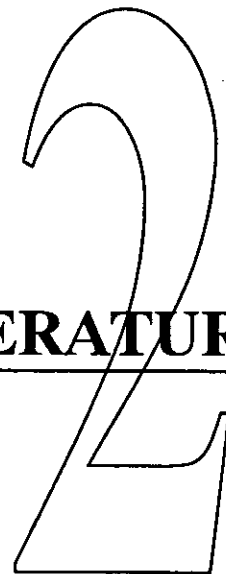
En el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) se demostraron bandas oligoclonales de

IgA e IgM (no IgG), en pacientes con Neuro-Behçet, que no se correlacionan con la actividad de la enfermedad (86). Datos similares se han encontrado en meningoencefalitis vírica o bacteriana, neurosífilis y Lyme, lo cual apoya la teoría infecciosa de la EB.

Los Potenciales Evocados (PE) son útiles para el diagnóstico y seguimiento del Neuro-Behçet, permiten detectar lesiones subclínicas y aumentan su rentabilidad si se asocian a la RM. Los PE auditivos parecen los más sensibles, aunque es recomendable la exploración multimodal (87).

Besana C et al (13) estudiaron la afección neurológica en ocho pacientes con Enfermedad de Behçet por medio de evaluación electrofisiológica (PE multinodales) y RM craneal, destacando su alto rendimiento diagnóstico y su utilidad para detectar lesiones subclínicas del SNC. **NO HAY SUFICIENTE INFORMACIÓN SOBRE LA UTILIDAD DE LA RM EN CASOS SIN MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS.**

REVISIÓN DE LA LITERATURA



2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1 LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

2.1.1 HISTORIA: Introducción.-

Lleva el nombre de Hulusi Behçet. Este dermatólogo turco fue el primero, en 1937, en desarrollar una hipótesis según la cual una infección vírica sería la responsable de las manifestaciones de la enfermedad, a la que definió como un complejo trisintomático compuesto por lesiones aftosas/ulcerosas oro-genitales y enfermedad ocular inflamatoria. Casos similares se encuentran descritos en los libros de epidemiología de Hipócrates.

2.1.1.1 LA Enfermedad de Behçet: de la Grecia de Hipócrates a la Galicia de hoy.

2.1.1.1.1 HIPÓCRATES: PRIMERAS DESCRIPCIONES.

A medida que se conocen mejor las enfermedades aumenta el número de procesos independientes o subtipos de aquellas que a través de sistemas diagnósticos nos permiten pronosticar y tratar mejor a los pacientes que las sufren. Este proceso evolutivo va dejando atrás inexorablemente viejos conceptos y amplía exponencialmente las posibilidades diagnósticas que antes se agrupaban bajo una misma etiqueta.

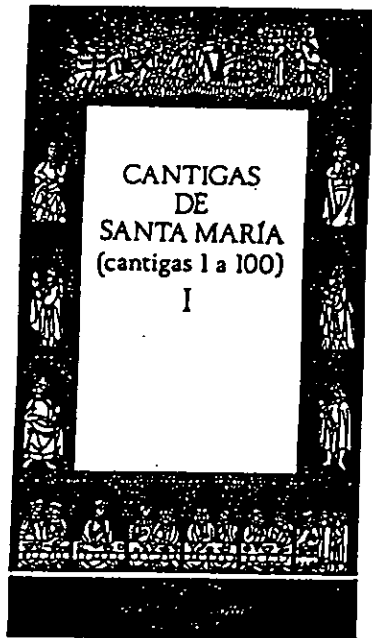
Tratar de reconocer una enfermedad “nueva”, de 50 años de edad, en los textos médicos de la antigüedad suena más a literatura-ficción que a realidad.

Sin duda es un sano esfuerzo intelectual, pero con más ribetes lúdicos que

científicos, tratar de interpretar la dolencia que se relata en “ESTA É COMO SANTA MARÍA SÂOU NA YGREJA EN LUGO HÛA MOLLER CONTREITA DOS PEES E DAS MÂOS” (Fig. 1, Cantigas de Santa María (cantigas 1 a 100), Alfonso X, el sabio).

Son similares las dificultades que encuentra S. E. Hansen (205), y así lo refleja en su reciente trabajo, para encontrar pacientes con artritis reumatoide en los libros de William Musgrave (1655-1721) (Fig. 2). Este autor de finales del siglo XVII e inicio del XVIII escribió su “Sistema de las Artropatías: De Arthritide Symptomatica (1703), De Arthritide Anomala sive Interna (1707), y De Arthritide Primigenia Regulari (acabada en 1721, impresa en 1726 y publicada en 1776)”, que a su vez reflejó también en sus trabajos el más famoso Thomas Sydenham. Hansen, no sin esfuerzo, cree encontrar una incidencia similar a la actual de artritis reumatoide en aquellos tiempos aunque reconoce la dificultad que entraña el análisis de sus resultados. Estas investigaciones aunque eruditas pueden parecer banales, sin embargo pueden alcanzar niveles determinantes si, por ejemplo, se consigue demostrar que la artritis reumatoide es una enfermedad traída del Nuevo Mundo (206) por los Descubridores, con la práctica demostración de la intervención de un agente infeccioso en su etiopatogenia.

Parecidos esfuerzos debió de superar el cirujano Francis Adams en 1849 cuando tradujo al inglés los libros de Epidemiología de Hipócrates (207). En el Libro III (Fig.3) se recoge “que, hay otras fiebres que serán descritas. Muchos tuvieron sus bocas afectadas por ulceraciones aftosas. Hubo también muchas inflamaciones sobre las partes genitales, y ulceraciones, forúnculos (phymata), externos como internos con respecto a las ingles”. Aquí Adams señala que “esta descripción aparentemente sólo puede referirse a bubones, tumores llenos de material, pestilentes”. Y sigue la traducción: “oftalmias acuosas de carácter crónico con dolores; excrecencias fungosas de los párpados, externas e internas, llamadas focos (fici), que destruyen la vista de muchas personas”. Aquí Adams vuelve a puntualizar “¡es imposible no



ESTA É COMO SANTA MARIA SĀOU NA SA YGREJA EN LUGO
HŪA MOLLER CONTREITA DOS PEEZ E DAS MĀOS.

*Da que Deus mamou o leite do seu peito,
non é maravilla de sĀar contreito.*

Desto fez Santa María miragre fremoso
ena sa ygrej' en Lugo, grand' e pladoso,
por hĪa moller que avia tolleito
o mais de seu corp' e de mal encolleito.
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

Que amba-las suas mĀos assi s' encolieran,
que ben per cabo dos ombros todas se meteran,
e os calcannares ben en seu derelto
se meteron todos no corpo maltreito.
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

Pois viu que lle non prestava nulla meezinna,
tornou-es' a Santa María, a nobre Reyana,
rogando-lle que non catasse despeyto
se ll' ela fexera, mais a seu proveito
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

ALFONSO X, EL SABIO

Parasse mentes en gulsas que a guarecesse,
se non, que fezezs' assi per que cedo morresse;
e logo se fezo levar en un leito
ant' a sa ygreja, pequen' e estreito.
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

E ela all jazendo fez mul bĀa vida
trĀes que ll' ouve merçe a Sennor conprida
eno mes d' agosto, no dĀa 'scolleito,
na sa festa grande, como vos retreito
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

SerĀ agora per min. Ca en aquele dĀa
se fez meter na ygreja de Santa María;
mais a Santa Virgen non alongou preyto,
mas tornou-ll' o corpo todo escoreyto.
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

Pero avĀo-ll' atal que all u sĀava,
cada un nembro per si mul de rig' estalava,
ben come madeira mul seca de teito,
quando ss' estendia o nervio odelto.
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

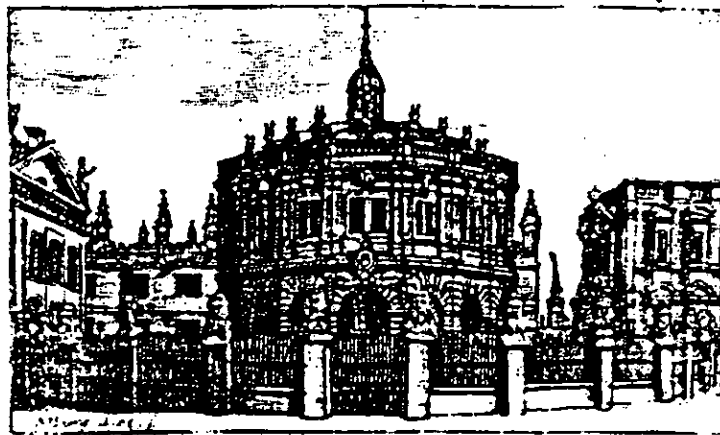
O bispo e toda a gente deant' estando,
veend' a quest' e oynd' e de riĀo chorando,
viron que miragre fol e non trascelto;
porende loaron a Virgen afelto.
Da que Deus mamou o leite do seu peito...

Fig. 1.- Cantigas de Santa María (cantigas 1 a 100), Alfonso X, el sabio

D E
ARTHRITIDE
PRIMIGENIA REGVLARI
DISSERTATIO.

Auctore
GVLIELMO MUSGRAVE
REG. SOCIET. utriusque Socio.

Καὶ μακρὴ μὲν ἔστι αὕτη ἡ νόσος, ἔτι ἐπιπλεῖ
θανατώδης δὲ ἔστω. *Hippocrat.*



O X O N.
E THEATRO SHELDONIANO.

Sumtibus JOAN. MARCH Bibliopolæ *Exoniensis*.
Prostat apud *Joan. Sprins* ad Insigne Campanæ in Vico Bri-
tannia minore; *Guil. & Joan. Inys* in Cœmeterio D Pauli
ab Occidente; & *Joan Osborne & T. Longman* ad Insigne
Navis in Patris nostri Ædium serie, Bibliopol. L O N D.

MDCCXXVI.

Fig. 2.- William Musgrave (1655-1721).

Ἦσαν δὲ καὶ ἄλλοι πυρετοί, περὶ ὧν γε-
 γράψεται. στόματα πολλοῖσιν ἀφθιδέα, ἐλκιδέα.
 ρεύματα περὶ αἰδοῖα πολλά, ἐλκώματα, φύματα
 ἔξωθεν, ἴσωθεν· τὰ περὶ βουβῶνας. ὀφθαλμῖαι
 ἰγραι, μακροχρόνιοι μετὰ πόνων. ἐπιφύσεις βλεφά-
 ρων ἔξωθεν, ἴσωθεν, πολλῶν φθείροντα τὰς ὀψίας,
 ἃ σῦκα ἐπονομαζοῦσιν. ἐφύετο δὲ καὶ ἐπὶ τῶν
 ἄλλων ἐλκείων πολλὰ καὶ ἐν αἰδοίοισιν. ἀνθρακες
 πολλὰ κατὰ θέρος καὶ ἄλλα, ἃ σήψ καλεῖται.
 ἰκθύματα μεγάλα. ἔρπητες πολλοῖσι μεγάλοι.

Fig. 3.- Hipócrates: Libro III de Epidemiología: "...que, hay otras fiebres que serán deescritas. Muchos tuvieron sus bocas afectadas por ulceraciones aftosas. Hubo también muchas inflamaciones sobre las partes genitales, y ulceraciones, forúnculos (*phymata*), externos como internos con respecto a las ingles.../...oftalmias acuosas de carácter crónico con dolores; excrecencias fungosas de los párpados, externas e internas, llamadas focos (*fici*), que destruyen la vista de muchas personas.../...Hubo muchos tumores fúngicos, entre otros muchos ejemplos, en las úlceras, especialmente de localización genital...)

reconocer esta descripción de la oftalmia purulenta!” Y sigue traduciendo “Hubo muchos tumores fúngicos, entre otros muchos ejemplos, en las úlceras, especialmente en las de localización genital”.

Feigenbaum, un estudioso de la Enfermedad de Behçet , llegó a la conclusión de que Hipócrates estaba describiendo un síndrome que después sería conocido como “de Behçet” (208). Sin embargo no pudo explicar las excrecencias palpebrales como parte de la Enfermedad de Behçet, y es difícil de aceptar sus explicaciones sobre cómo una enfermedad epidémica se transformó en esporádica.

Muy probablemente fueron descritos pacientes con Enfermedad de Behçet mucho antes de 1937.

En 1977, JANIN comunica el caso de una enfermedad que produce lesiones inflamatorias oculares con depósito de una sustancia densa en la cámara anterior del ojo.

En 1895, NEUMAN designa con el nombre de “DE AFTOSIS” la asociación de aftas orales y genitales acompañadas en ocasiones de signos cutáneos.

En 1906, REIS comunica la asociación de un eritema nodoso con una iridociclitis con hipopion.

En 1912, LIPSCHUTZ describe la úlcera aguda de la vulva.

En 1920, GILBERT; en 1923, PLANNER y REMENOVSKY (209), y en 1928, CAROLS y RUIS, insisten en la asociación de aftas orales y genitales. También BLÜTHE en su discurso inaugural de Heidelberg (210) y ADAMANTIADES (211) mencionan la asociación de aftas orales y genitales con iritis. Sin embargo, éstos y otros autores atribuyeron la enfermedad de sus pacientes

a procesos bien conocidos en la época como tuberculosis, sífilis o la enfermedad estafilocócica. Por eso parece razonable atribuir la descripción original del síndrome al Dr. Behçet ya que descartó estas etiologías y, Además de proponer un origen vírico, todavía no descartado ni confirmado, diseñó los rasgos de la entidad que lleva su nombre.

La descripción de Adamantiades en 1931, de un paciente con uveítis con hipopion, acompañada de ulceraciones oro-genitales, de una flebitis y de hidrartrosis de rodillas tuvo mucha repercusión e incluso hubo descripciones similares refiriéndose a la enfermedad de Adamantiades. Incluso hoy en día los autores griegos siempre se refieren a la enfermedad de Adamantiades-Behçet

Una vez aceptado el epónimo actual comienzan a aparecer descripciones en la literatura. En 1940, CAVARA, VALERIO y FRANCESSETTI incluyen en el síndrome las diversas lesiones cutáneas.

En la misma época, en 1941, TOURAINE (212) recoge los trabajos de Behçet, demuestra que esta entidad es una “ enfermedad general” y tiene el mérito de describir tres grandes formas de aftosis:

- Aftosis simple, únicamente de las mucosas (uni o bipolar).
- Aftosis cutáneo-mucosa con lesión cutánea de pseudofoliculitis, y
- “Gran aftosis generalizada de Touraine”, que no es otra que la Enfermedad de Behçet con manifestaciones generales y viscerales.

“Durante los últimos años tuve la oportunidad de seguir la evolución de un paciente que mostró un cuadro típico de este síndrome. Su peculiaridad consistió en que desarrolló alteraciones del Sistema Nervioso Central bruscamente que causaron la muerte del paciente”. Este es un fragmento de la descripción en 1944, de un paciente por el Dr. BERLIN (213) de Tel Aviv, el cual, Además de los hallazgos habituales sufrió una evolución catastrófica durante los

últimos tres meses de enfermedad que le llevó, entre cefaleas, convulsiones y coma, a la muerte. El LCR tenía 95 céls/dl con 55% de linfocitos. La autopsia permitió describir infiltrados perivasculares en el cerebro, meninges y escroto. La arteria central de la retina estaba infiltrada por células mononucleadas.

Además de enfatizar la importancia de la vasculitis en la patogenia de la Enfermedad de Behçet, Berlin hizo agudas observaciones sobre la naturaleza crónica y recidivante de la enfermedad. Más aún, él fue el que refirió que las inyecciones de solución salina en la conjuntiva producían un absceso, lo cual, visto retrospectivamente, es una descripción inicial de la “patergia”. Sin embargo, a quien se considera el primer descriptor de la hipersensibilidad cutánea al pinchazo de aguja aséptica (patergia) es a Blobner (214).

Otros autores que describieron precozmente manifestaciones neurológicas fueron KNAPP (1941), PALLIS (1956) y ALAJAOUINE (1961) (215-217).

Si en 1945 se pueden encontrar tan sólo 2 citas de la enfermedad en el Index Medicus, en 1955 se encuentran 5, en 1966 18, en 1975 48 y a partir de ahí las descripciones comienzan a ser numerosas y en crecimiento constante.

Nihat Dilsen presentó en la VIIª Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Behçet, celebrada en Túnez el 10 y 11 de octubre de 1996, una revisión histórica que después se publicó en Rev Rhum [Ed Fr], 1996;63:599-606. En la figura 4 se muestran sus tablas originales con las referencias citadas.

TABLEAU I. - Faits marquants dans l'histoire de la maladie de Behçet pendant la période pré-Behçet.

Année	Auteur/Investigateur	Observation/Résultat/Description
450 avant JC	Hippocrate [2]	Tableaux cliniques rappelant la maladie de Behçet (lésions buccales, génitales, cutanées et oculaires)
1871-72	Quaglino et Janin [2]	Iritis à hypopion récidivant ou à rechutes (IHR)
1895	Neumann [5]	Ulcérations buccales et génitales
1898	Mikulicz et Kūmel [3]	Ulcérations buccales récidivantes
1906	Reis [2]	IHR avec érythème noueux, furonculose et arthrite périphérique
1908	Bluthe [2]	Lésions oculaires, buccales et génitales
1912	Lipschütz [4]	Ulcus vulvae acutum
1919-20	Gilbert [2]	Iritis septica (ophtalmie lente)
1921	Gilbert [2]	IHR, pustules et furonculose
1923	Chauffard et coll. [4]	Stomatite, ulcérations vulvaires et démence
1923	Planner and Remenovsky [2]	Lésions buccales, génitales et oculaires
1924	Shigeta [6]	IHR et lésions cutanéomuqueuses génitales
1931	Adamantiades [2]	IHR, ulcérations buccales et génitales, phlébite et hydarthrose
1932	Matras [2]	Ulcérations orogénitales et arthrite périphérique
1934	Whitwell [2]	Ulcérations buccales et vulvaires récidivantes, embolies oculaires et cutanées

TABLEAU II. - La période Behçet.

Année	Auteur/Investigateur	Observation/Résultat/Description
1937	Behçet [1]	Triade IHR*, ulcérations buccales et ulcérations génitales
1937	Blobner [2]	Test d'hypersensibilité cutanée dans l'IHR*
1937	Behçet [2]	Epididymite récidivante
1941	Knapp [2]	Atteinte neurologique
1941	Schmitt [2]	Urétrite
1941	Jensen [2]	Colite hémorragique
1944	Berlin [2]	Premier cas autopsié
1944	Ephraim [2]	Arthrite et érythème noueux
1946	Adamantiades [2]	La thrombophlébite rétinienne et périphérique devient le quatrième signe cardinal
1946	Alm ve Öberg [2]	Théorie virale
1946	Curth [4]	Premiers critères diagnostiques
1948	Thomas [2]	Complications vasculaires

*IHR : iritis à hypopion récidivant.

Fig. 4.- Nihat Dilsen presentó en la VIIª Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Behçet, celebrada en Túnez el 10 y 11 de octubre de 1996, una revisión histórica que después se publicó en *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1996;63:599-606. Aquí se muestran sus tablas originales con las referencias citadas.

TABLEAU III. - Période post-Behçet.

Année	Auteur/Investigateur	Observation/Résultat/Description
1949	Grignolo [10]	Maladie de Behçet chez un malade souffrant de spondylarthrite
1951	France et coll. [2]	Atteinte artérielle et veineuse
1951	Kenet [2]	a) corticothérapie, b) atteinte laryngée
1952	Sezer [2]	Isolement d'un virus
1954	Thewes [2]	Orchite
1956	Pallis et Fudge [2]	Gangrène des extrémités digitales
1956	Sezer [2]	Cas familiaux (trois frères)
1957	Mc Menemey et Laurence [2]	Dégénérescence myocardique chez un malade autopsié
1957	Ardouin et coll. [2]	Neuropathie périphérique
1958	Stucchi et Volianweider [2]	a) collagénose, b) fibrillation auriculaire
1961	Dowling et al. [2]	Formes - complètes - et - incomplètes -
1961	Falck et Schmidt [2]	Accepté comme - rhumatisme inflammatoire -
1961	Soltz-Szots [2]	Lien avec l'infection à virus herpétique
1962	Louyot et coll. [2]	Traitement antipaludéen
1962	Guaraldi [2]	Manifestations psychiques
1963	Oshima et coll. [2]	a) théorie auto-immune, b) protéinurie bénigne et hématurie, c) début dans l'enfance
1963	Shimizu et coll. [2]	Premier travail épidémiologique
1964	Lewis [2]	Myopéricardite
1964	Miyake et coll. [2]	Atteinte rénale et hépatique
1964	Sherf et coll. [10]	Amylose
1965	Mounsey [10]	Anévrisme de l'aorte avec rupture
1966	Marchi [10]	Atteinte pulmonaire
1967	Garcin et coll. [10]	Myosite
1968	Rousselet et coll. [10]	Traitement par l'azathioprine
1969	Buckley et Gills [10]	Traitement par le cyclophosphamide
1969	Pivetti-Pezzi et coll. [6]	Traitement par le chlorambucil
1969	Cunliffe et Menon [10]	Traitement par la phenformine et l'éthylœstrenol
1969	Mason et Barnes [11]	Critères diagnostiques
1969	Hewitt et coll. [12]	Critères diagnostiques
1971	Hewitt et coll. [10]	Traitement contraceptif oral
1971	Shimada et coll. [10]	Augmentation de l'activité chimiotactique dans l'humeur acqueuse
1972	Kirk et Handley [10]	Traitement par des agents fibrinolytiques
1973	Ohno et coll. [10]	Augmentation de la prévalence de HLA B5
1973	Chajek et coll. [10]	Diminution de la fibrinolyse
1974	BD research Com. of Japan [6]	Critères diagnostiques
1974	Hubault et Hamza [13]	Critères diagnostiques
1974	O'Duffy [14]	Critères diagnostiques
1974	Moll et Wright [10]	Inclusion dans les - arthrites séronégatives -
1974	Rogers et coll. [10]	Lymphocytotoxicité pour les cellules épithéliales buccales
1974	Bernhardt et Haim [6]	Traitement par facteur de transfert
1975	Matsumura et Mizushima [6]	a) augmentation de l'activité chimiotactique des polynucléaires ; b) traitement par la colchicine
1975	Inaba et coll. [6]	Facteur sérique antimyéline, anticorps démyélinisants et destruction de la myéline par le sérum
1976	Tager [15]	Traitement par vaccin antipolyomyélitique
1977	Williams et Lehner [15]	Complexes immuns circulants
1977	Lehner [16]	Classification

Fig. 4 (cont. I)

TABLEAU III. - suite.

Année	Auteur/Investigateur	Observation/Résultat/Description
1978	Sawyer et coll. [15]	Traitement par salazopyrine
1978	Ohno et coll. [15]	Association avec HLA-Bw51
1978	Sampson [15]	Traitement par le lévamisol
1979	Wilton et Lehner [16]	Déficit de la fonction phagocytaire des polynucléaires
1979	Mascaro et coll. [3]	Traitement par la thalidomide
1979	Baudelot et coll. [15]	Traitement par plasmaphérese
1980	Brama et Fainaru [3]	Atteinte de l'oreille interne
1981	Fam et coll. [15]	Maladie de Behçet néonatale
1981	Sakane et coll. [17]	Altération de la fonction des lymphocytes T supresseurs
1982	Mizushima et coll. [17]	Augmentation de l'agrégation plaquettaire et médicaments antiagrégants plaquettaires
1982	James et Spiteri [15]	Traitement par la ciclosporine A
1983	Clausen et Bierring [3]	Lésions aortiques chez le foetus
1984	Sharque [3]	Traitement par la dapsone
1984	Okuyama et coll. [3]	Association avec HLA-DRw52
1986	Sahin et coll. [18]	Diminution des concentrations plasmatiques de PG1
1986	Hizli et coll. [18]	Augmentation des concentrations plasmatiques et tissulaires des prostaglandines PGE et PGF2alpha
1986	Lehner [18]	Complexes immuns à IgG1 spécifiques du virus herpétique de type 1
1986	Dilsen et coll. [18]	Spécificité du test d'hypersensibilité cutanée
1986	Dilsen et coll. [18]	Critères diagnostiques
1986	Ohno et Matsuda [18]	Diminution significative de HLA-DR1 et DQw1
1986	Koniçe et coll. [18]	Phase préaphteuse de la maladie de Behçet
1986	Tsamboas et coll. [16]	Traitement par interféron leucocytaire recombinant
1986	Kojima et coll. [15]	Imagerie par résonance magnétique du tronc cérébral
1986	Namba et coll. [15]	Infection streptococcique
1986	Suzuki et coll. [3]	Anomalies fonctionnelles des cellules B
1986	Mizoguchi et coll. [15]	Syndrome de Sweet dans la maladie de Behçet
1987	Yazici et coll. [15]	Facteur de von Willebrand dans la maladie de Behçet
1988	Mizushima [19]	Critères diagnostiques
1988	Tanaka [3]	Anticorps anticellules endothéliales
1988	Young et coll. [3]	Réaction des cellules CD4 et CD8 au virus de l'Herpès
1990	Int. Study Group for BD [20]	Critères diagnostiques
1990	de Smet et coll. [3]	Réaction immunitaire cellulaire aux antigènes rétinien
1990	Fortune et coll. [2]	Expression du récepteur gamma-delta des cellules T et prévalence de cellules T sensibilisées, activées et liées à des IgA
1990	Jobin et coll. [3]	Immunité humorale et cellulaire à l'antigène S
1991	Direskeneli et coll. [21]	Concentrations de TNF, de sIL-2r et de sCD-8
1991	Kansu et coll. [21]	Anomalies fonctionnelles des cellules endothéliales
1991	Nakamura et coll. [21]	Potentiels évoqués dans le neuro-Behçet
1991	Ökten [21]	Traitement par la pénicilline
1991	Zheng et coll. [2]	Anticorps anti-PPD
1991	Hamuryudan et coll. [15]	Jumeaux monozygotes concordants pour la maladie de Behçet
1991	Lehner et coll. [15]	Association avec la protéine de choc thermique 65kd, <i>S. sanguis</i> et les anticorps correspondants
1991	Mochizuki et coll. [15]	Traitement par FK 506
1991	Takeuchi et Takeuchi [15]	Anomalies chromosomiques dans les lymphocytes
1992	Mizuki et coll. [15]	Association avec HLA-B51 et absence d'association avec les allèles de classe II

Fig. 4 (cont. II)

TABLEAU III. - Fin.

Année	Auteur/Investigateur	Observation/Résultat/Description
1992	Nakamura et coll. [15]	Augmentation de la production de TNF par les monocytes in vivo
1992	Suzuki et coll. [15]	Augmentation des cellules T gamma-delta et des cellules NK dans le sang périphérique
1992	Yasuura et coll. [15]	Technique - respectant l'aorte - de résection d'un anévrisme de la partie distale de la crosse aortique
1993	Mege et coll. [22]	Augmentation spontanée de la production TNFα d'origine monocyttaire, d'IL-6 et d'IL-8 dans les formes évolutives de maladie de Behçet
1993	Erdem et coll. [15]	Imagerie par résonance magnétique avec injection de gadolinium
1993	Dilsen et coll. [23]	Facteurs de risque pour l'atteinte d'organes vitaux
1993	Gül et coll. [23]	Corollaires immunohistopathologiques de la réaction d'hypersensibilité cutanée
1993	Inaba et coll. [23]	Molécules d'adhésion leucocytaires au sein de lésion oculaires actives
1993	Koç et coll. [23]	Concentration d'endothéline 1,2
1993	Nussenblatt et coll. [23]	Tolérance orale induite par l'antigène S rétinien
1993	Pervin et coll. [15]	Expression d'épitopes des cellules T des peptides du choc toxique mycobactérien et de son homologue humaine 65 kd par des lignées cellulaires à durée de vie courte
1994	Stanford et coll. [24]	Des peptides réagissant avec les protéines du choc thermique chez des sujets souffrant de maladie de Behçet produisent une uvéite chez le rat Lewis
1994	Fujikado et Imagawa [25]	Angiographie par résonance magnétique pour le diagnostic de la thrombose des sinus duraliens
1994	Nakamura et coll. [26]	Potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral
1995	Aydintug et coll. [27]	Augmentation des concentrations de sICAM-1 dans la maladie de Behçet évolutive
1995	Mizuki et coll. [28]	Polymorphismes d'un microsatellite situé entre le TNF et HLA-B
1995	Takeno et coll. [29]	La molécule HLA-B51 elle-même pourrait être responsable de l'hyperfonctionnement des neutrophiles

- Behçet H. - Über rezidivierende, aphtöse durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalen. *Dermatol. Wochenschr.*, 1937, 105, 1152-1157.
- Monacelli M., Nazzaro P. - Behçet's Disease. Basel, S. Karger, 1966.
- Plotkin G.R., Calabro J.J., O'Duffy J.D. - *Behçet's Disease: a contemporary synopsis*. Mount Kisco, New York, Futura Publ., 1988.
- Curth H.O. - Recurrent genito-oral aphthosis and uveitis with hypopion (Behçet's syndrome): report of two cases. *Arch. Dermatol.*, 1946, 54, 179-196.
- Rougier M., Kuffer R., Laugier P. - L'aphtose. *Schweiz Rundsch. Med. (Praxis)*, 1979, 68, 298-306.
- Shimizu T., Ehrlich G.E., Inaba G., Hayashi K. - Behçet's disease (Behçet's syndrome). *Semin. Arthritis Rheum.*, 1979, 8, 223-260.
- Dilsen N., Koniçe M., Övül C. - *Behçet's Disease. Proceedings of an International Symposium on Behçet's Disease, Istanbul, 29-30, September 1977*. International Congress Series n°467. Amsterdam, Oxford, Excerpta Medica, 1979.
- Behçet H. - A propos d'une entité morbide due probablement à un virus spécial donnant lieu à une infection généralisée se manifestant par des poussées récidivantes en trois régions principales. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphil.*, 1939, 46, 674-687.
- Incedayi C.K. - Behçet hastaligi. *Deri ve Frengi Arşivi*, 1968, 5, 783-805.
- Ben Ayed H., Hamza M. - *La maladie de Behçet: problèmes actuels*. Tunis, Imprimerie Officielle, 1976.
- Mason R.M., Barnes C.G. - Behçet's syndrome with arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1969, 28, 95-103.
- Hewitt J., Escande J.P., Lauret P., Perlemuter L. - Critères de prévision du syndrome de Behçet. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphil.*, 1969, 76, 565-568.
- Hubault A., Hamza M. - La maladie de Behçet en 1974. In: Sèze S. de, Ryckwaert A., Kahn M.F., Vitale C., *L'actualité rhumatologique 1974 présentée au praticien*, pp. 43-55. Paris, Expansion Scientifique Française, 1974.
- O'Duffy J.D. - Critères proposés pour le diagnostic de la maladie de Behçet et notes thérapeutiques. *Rev. Méd.*, 1974, 36, 2371-2379.
- Bang D., Lee E.S., Lee S. - *Reference index related to Behçet's disease*. Seoul, Design Mecca Co., 1995.
- Lehner T., Barnes C. - *Behçet's syndrome: clinical and immunological features*. London, Academic Press, 1979.
- Inaba G. - *Behçet's disease: pathogenetic mechanism and clinical feature. Proceedings of the International Conference on Behçet's Disease, held in Tokyo, October 23-24, 1981*. Japan, Medical Research Foundation Publication n°18. Tokyo, University of Tokyo Press, 1982.
- Lehner T., Barnes C.G. - *Recent advances in Behçet's disease. International Congress and Symposium Series. N° 103*. London, Royal Society of Medicine Services, 1986.
- Mizushima Y. - Revised diagnostic criteria for Behçet's disease in 1987. *Ryumachi*, 1988, 28, 66-70.
- International Study Group for Behçet's Disease. - Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 1990, 335, 1078-1080.
- O'Duffy J.D., Kokmen E. - Behçet's disease: basic and clinical aspects. New York, Marcel Dekker, 1991.
- Mege J.L., Dilsen N., Sanguedolce V., Gül A., Bongrand P., Roux H., Ocal L., Inanc M., Capo C. - Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor α, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J. Rheumatol.*, 1993, 20, 1544-1549.
- Wechsler B., Godeau P. - *Behçet's disease. Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's Disease, held in Paris, 30th June, 1st July 1993*. Amsterdam, Excerpta Medica, 1993.
- Stanford M.R., Kasp E., Whiston R., Hasan A., Todryk S., Shinnick T., Mizushima Y., Dumonde D.C., van der Zee R., Lehner T. - Heat shock protein peptides reactive in patients with Behçet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 97, 226-231.
- Fujikado T., Imagawa K. - Dural sinus thrombosis in Behçet's disease. *Jpn J. Ophthalmol.*, 1994, 38, 411-416.
- Nakamura Y., Takahashi M., Ueyama K., Mitsui Y., Tanaka H., Nishimoto K., Yagi Y., Kitaguchi M. - Magnetic resonance imaging and brain-stem auditory evoked potentials in neuro-Behçet's disease. *J. Neurol.*, 1994, 241, 481-486.
- Aydintug A.O., Tokgöz G., Ozoran K., Düzgün N., Gürler A., Tutkak H. - Elevated levels of soluble intercellular adhesion molecule - 1 correlated with disease activity in Behçet's disease. *Rheumatol. Int.*, 1995, 15, 75-78.
- Mizuki N., Ohno S., Sato T., Ishihara M., Miyata S., Nakamura S., Naruse T., Mizuki H., Tsuji K., Inoko H. - Microsatellite polymorphism between the tumor necrosis factor and HLA-B genes in Behçet's disease. *Hum. Immunol.*, 1995, 43, 129-135.
- Takeno M., Kariyone A., Yamashita N., Takiguchi M., Mizushima Y., Kaneoka H., Sakane T. - Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behçet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum.*, 1995, 38, 421-433.

Fig. 4 (cont. y III)

2.1.1.1.2 HULÛSI BEHÇET (1889-1948)

Hulûsi Behçet (fig. 5) nació un 20 de febrero de 1889 en Estambul, Turquía. Mustafá Kemal Atatürk, fundador del moderno estado turco, fue quién dió el apellido Behçet al padre de Hulûsi (218). Behçet acabó la carrera de medicina en 1910, graduándose en la Escuela Médica Militar de Gulhane. Comenzó a trabajar como residente en el Hospital Militar de Gulhane como residente en la clínica de Dermatología y Sifilología. En 1914 se trasladó al Hospital Militar de Eskisehir donde trabajó como director asistente hasta el final de la Primera Guerra Mundial. En el verano de 1918 viajó a Budapest para completar su formación y posteriormente al Hospital de la Caridad de Berlín.

H. Behçet regresó a Estambul en 1919 y trabajó en su propia consulta hasta 1923 que fue cuando fue contratado como director del Hospital de enfermedades Venéreas de Haskoy. Seis meses después se trasladó al Hospital de Guraba como especialista en dermatología. Este hospital fue incorporado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Estambul en 1933 y Behçet fue nombrado profesor de Dermatología y Sifilología y elegido Director Clínico del Departamento.

Después de separarse de su mujer, Behçet, un hombre con un carácter difícil, pasó sus últimos años solo, viviendo y trabajando en su oficina, fumaba incesantemente, tuvo enfermedad pulmonar inducida por el tabaco y finalmente falleció de un infarto de miocardio el 8 de marzo de 1948.

Se había convertido en una de las figuras más significativas de la Medicina Turca y fue recompensado de forma póstuma con el Premio a la Labor Científica (Scientific Achievement Award) en 1975 por el TUBITAK (Fundación Turca de Ciencia y Tecnología).

El trabajo original más famoso de Behçet (1) fue el resultado de las largas



—Prof. Hulusi Behçet.

Fig. 5.- Hulûsi Behçet nació un 20 de febrero de 1889 en Estambul, Turquía

investigaciones que comenzó en 1924 con el examen de un paciente que presentaba estomatitis aftosa recidivante, ulceraciones genitales, eritema nodoso y alteraciones visuales desde hacía 40 años que lo habían llevado a la ceguera. El paciente había recibido diversos diagnósticos entre ellos tuberculosis y sífilis, pero Behçet consideró la posibilidad de que una sola entidad de origen vírico fuera la responsable de su enfermedad. Conoció una segunda paciente en 1930, esta vez con úlceras orales y genitales, e inyección conjuntival y uveítis. Realizó numerosas biopsias y test microbiológicos en las lesiones de ambos pacientes. Consiguió demostrar cuerpos de inclusión en las biopsias de las ulceraciones utilizando como tinciones el Azul Victoria de Herzberg y la tinción de Giemsa. En 1936, cuando observó un tercer caso similar, comenzó a convencerse de que se enfrentaba a un proceso independiente, una nueva entidad. Este último paciente había sido enviado desde el Departamento de Odontología de la Universidad de Estambul con el diagnóstico erróneo de pénfigo vulgar.

Behçet publicó sus primeras observaciones en 1936 en una publicación turca titulada “*Deri Hastalıkları ve Frengi Arsivi*” (Archivos de enfermedades de la Piel y Sifilología), de la cual él era en aquel momento editor. También presentó su trabajo en una reunión nacional. En 1937, su famoso trabajo fue publicado en la publicación germana “*Dermatologische Wochenschrift*” (1). Sin embargo pocos dermatólogos se mostraron dispuestos a aceptar ese proceso como una entidad nueva (219), y los síndromes oculo-muco-cutáneos de Reiter y de Stevens & Johnson fueron confundidos con el Síndrome de Behçet. No obstante, parecía claro que las descripciones previas de pacientes con hallazgos clínicos similares probablemente tenían también el Síndrome de Behçet (209-211). De esta manera, en algunas ocasiones recibe también el nombre de Síndrome de Adamantiades. En los tres años siguientes recoge cuatro casos más y afirma que el complejo tri-sistomático era una sola enfermedad (220).

Behçet publicó posteriormente más de 200 artículos en la literatura médica

turca, Inglesa, Alemana y Francesa, y dió numerosas conferencias. También publicó un libro titulado “Diagnóstico de la Sífilis y otras alteraciones cutáneas en la clínica y la práctica”. En 1936 fue elegido miembro de la junta editorial de las revistas *Dermatologische Wochenschrift* y *Medizinische Welt*. En 1939 fue premiado con el título de “Profesor Ordinario” por la Universidad de Estambul, un título habitualmente reservado para los profesores como reconocimiento a su fructífera dedicación a la ciencia. Además de su propio síndrome, el profesor Behçet fue también un experto en enfermedades como la Leishmaniasis cutánea.

La etiología del síndrome de Behçet sigue siendo un enigma en nuestros días a pesar del enorme progreso que se ha experimentado en los últimos 50 años.

2.1.1.1.3 LA ENFERMEDAD DE LA RUTA DE LA SEDA

Hemos visto que Hulûsi Behçet (1889-1948) profesor de dermatología en Estambul, fallecido hace casi 50 años, dejó para la posteridad un síndrome epónimo multisistémico que cada vez es más ampliamente descrito en todo el mundo.

La Enfermedad de Behçet se produce con mayor frecuencia en Japón y en los países mediterráneos, pero también tiene un pico de incidencia en los países que ocupan el área geográfica entre los citados inicialmente. Todos ellos se sitúan entre los 30 y los 45° de latitud norte y están poblados por razas asiáticas y euroasiáticas. S. Ohno, en su comunicación “La Enfermedad de Behçet en el mundo” (*Recent Advances in Behçet's disease. International Congress and Symposium series No. 103, Royal Society of Medicine Services, London, 1986, pp 181-186.*) apuntó que esta distribución geográfica coincidía con la Ruta de la Seda. Si la Enfermedad de Behçet fuera rebautizada como “La enfermedad de la Ruta de la Seda” su nombre tendría un cierto significado epidemiológico.

La vieja Ruta de la Seda fue abierta durante el mandato de la Dinastía Han en el año 200 AC. Antioquía, Mosul, Bagdad, Hamadán, Alamut de los Hashashins, Teherán, Samarcanda, Kashgar, CacHemira, Yumen, Lanzhou, Xianyang. Esta peligrosa senda fue la que siguió Marco Polo, Genghis Khan, los peregrinos chinos, y en tiempos más recientes el aventurero presidente americano Teddy Roosevelt. El 1 de mayo de 1936 este famoso camino fue rebautizado con el nombre de “Autopista del Karakorum” como si fuera un portal de amistad para los turistas que viajan entre China y Pakistán. El diseño y construcción de esta autopista que une China y Pakistán a través de la orografía más difícil del mundo llevó 20 años (1966-1986). Sus 1233 km de largo, con una altura media de 762 metros unen las carreteras chinas con Pakistán, Irán, Turquía y Europa. Pasa muy cerca también de las ex-repúblicas soviéticas y de la CacHemira hindú. Cualquiera que viaje por esta moderna vía debería recordar, aunque fuera sólo un momento, la Ruta de la Seda original, así llamada porque constituía el camino a seguir por las caravanas de mercaderes chinos que conducían a sus camellos gimiendo bajo inmensas cargas de seda a través de la cordillera del Karakorum, casi el techo del mundo.

Pero, ¿cuál es la relación entre la distribución geográfica y la enfermedad multisistémica tan frecuentemente observada en él? Es posible que haya un factor inmunogenético común que pudiera asociarse con el HLA B51, factores infecciosos ambientales, incluso vectorizados por animales como el cerdo o su carne. Podría ser también debido al suelo de la región que a causa del clima tiene unas condiciones únicas.

Ohno apunta que había alrededor de 15.000 pacientes en Japón, 700 en China, alrededor de 350 tanto en Corea como en Irán, y 1.000 en Turquía. Actualmente estas cifras han aumentado en tres o cuatro veces debido principalmente a las mejoras en las condiciones sanitarias, que permiten una detección más amplia y precoz, y al mejor conocimiento de la enfermedad. Aunque se postula un contexto inmunogenético alrededor del HLA B51, éste no se observa en los japoneses que

viven en San Francisco o en Hawaii. La Enfermedad de Behçet sigue comunicándose en Taiwan, Arabia Saudí y Kuwait, pero no en Rusia, Australia ni en la mitad meridional de Africa.

2.1.1.1.4 LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN ESPAÑA

Resulta estimulante descubrir la cantidad de esfuerzo y de trabajo que se ha transformado en letra impresa sólo con el germen de una de esas enfermedades que en las facultades de Medicina se mencionan de pasada por su rareza.

La enfermedad o síndrome de Behçet (EB), probablemente tan antigua como la Humanidad y ya intuida en la Antigüedad por Hipócrates en el tercer libro del Epidimion (208,221), comenzó a ser reconocida como tal a principios de este siglo como el complejo triple sintomático descrito total o parcialmente por Blöthe (210), Planner (209) y Adamantiades (211).

Hulüsi Behçet, director del departamento de Dermatología y Sifilología de la Universidad de Medicina de Estambul desde 1933 aprovechó los conocimientos adquiridos en su estancia en Berlín unos años antes para publicar en 1937 el artículo que uniría su nombre al de la enfermedad que allí describía (1).

Eran tiempos de guerra en España y posteriormente en Europa y por eso hay un vacío de varios años en la literatura sobre la enfermedad.

Sin embargo el interés que genera aumenta con el paso del tiempo y se suceden numerosas reuniones internacionales sobre ella, y en nuestro país no deja de prestársele atención.

Para nosotros, fue la presencia más numerosa de lo previsto en nuestro medio

el motor de nuestro interés, y fruto de él la realización de dos symposiums sobre la enfermedad en nuestro hospital en los años 89 y 90. Esta última, Además de reunir a un selecto grupo de especialistas con uno de los expertos mundiales, el Prof. Yazici (fig. 6), permitió la creación del Grupo Ibérico de la EB, en estrecha colaboración con especialistas portugueses con experiencia en más de 200 casos (251,252) y publicar un libro con las conferencias de la reunión (253).

La celebración del II Symposium sobre Enfermedad de Behçet dentro del V Congreso Mediterráneo de Reumatología en Madrid en Octubre de 1990 nos brindó la oportunidad de revisar la presencia de esta enfermedad en nuestro país y publicamos un artículo de revisión (27).

Recabar publicaciones es siempre un trabajo arduo que se complica aún más cuanto más se remonte la búsqueda en el tiempo. Los sistemas informáticos permiten agilizar esta tarea, pero no engloban todas las referencias.

Nosotros Hemos utilizado el sistema CD-ROM para consultar el Índice Médico Español para localizar los artículos publicados en nuestro país y el MEDLINE para encontrar artículos de procedencia española en revistas extranjeras, y Hemos revisado las referencias bibliográficas de los artículos reunidos. De esta manera conseguimos 158 referencias, pero somos conscientes de que se nos han escapado algunas. En cualquier caso conseguimos las publicaciones más importantes y la muestra es de sobra representativa.

De los 158 artículos, 77 eran Observaciones Clínicas, 31 Series, 24 Cartas al Director, 21 Revisiones Bibliográficas y 5 Editoriales.

La relación entre el número de artículos publicados y los años, así como el número de series en cada año se muestra en la figura 1.



Fig. 6a.- El Prof. Dr. Hasan Yazici con D. Fernando Pérez-Ontañón, Dr. D. Fausto Galdo y Dr. D. Iñigo Hernández. Fig. 6b.- Dres. Muniaín, Bosch, Graña, Salorio, Sánchez-Román, Rosa y Llopis, en el Symposium Internacional sobre la Enfermedad de Behçet celebrado en junio de 1990 en A Coruña.

Las revistas que mayor número de artículos sobre este tema han publicado son la Revista Clínica Española, Medicina Clínica (Barcelona) y la Revista Española de Reumatología.

La revisión de los 158 trabajos reunidos permite recoger un total de 564 casos de Enfermedad de Behçet publicados en nuestro país. Muchos de ellos están presentes a la vez en Observaciones Clínicas, Revisiones parciales y Series, por lo que el número de casos reales, publicados, es algo menor. Sin embargo hay un gran número de casos comunicados en congresos sin publicación posterior y también se aprecia un menor interés a partir de 1988 en publicar series de revisión clínica. Todo ello hace pensar que el número real de casos duplique el publicado o, en cualquier caso, sea mucho mayor.

En los 564 casos encontramos 3,5 varones por cada mujer, y la edad media fue de aproximadamente 35 años.

No todas las series estudian la forma de presentación ni el tiempo entre el inicio de la enfermedad y su diagnóstico, por lo que no se puede dar un dato exacto, aunque generalmente comienza con Aftas Orales, solas o en unión a Eritema Nodoso, uveítis o Artritis; y desde el inicio suele pasar bastante tiempo, incluso varios años hasta el diagnóstico (21).

De las series más importantes obtuvimos la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas: Aftas Orales 100%, Ulceras Genitales 80%, Manifestaciones Oculares (no siempre se precisa uveítis) 63%, Lesiones Cutáneas (incluido el Eritema Nodoso) 71%, Test de Patergia 40%, Artritis 60%, Lesiones Vasculares (arteriales y venosas) 35%, Manifestaciones Digestivas 31% y Manifestaciones Neurológicas 31%. En artículos de uno o dos casos se encuentran formas especiales de la enfermedad. De ellos podríamos destacar 4 casos de Amiloidosis (234,235,273,278), 4 casos pediátricos (236,237,238,256), 1 caso de

Aneurisma Axilar (239), 2 de aneurismas femorales y revisiones de las manifestaciones vasculares (34,259,284), 1 caso de Infarto Agudo de Miocardio como primera manifestación (240), 3 casos de afectación pulmonar severa (261,280,282), 10 artículos -en dos de ellos con varios pacientes- sobre manifestaciones neurológicas (262,164,268,32,269,182,276,283,285,287). A partir de 1990 se publicaron varias series con aspectos terapéuticos, especialmente sobre manifestaciones oculares (254,274) y varios artículos de investigación etiopatogénica (45,255,29,271,279,281,288,289). El resto de las publicaciones son una miscelánea de manifestaciones clínicas (258,263,264,266,267,270,272,275,277,286,290). Merece la pena destacar la presencia de un sólo artículo sobre la epidemiología de la Enfermedad de Behçet- en este caso correspondiente al área de nuestro hospital- (28).

Los estudios analíticos estándar no son útiles para establecer el diagnóstico, ya que sólo aparecen alteraciones leves inespecíficas como la elevación de la VSG. Estudios más complejos como los de las alteraciones de la coagulación (229) o la quimiotáxis de los neutrófilos (244) tampoco han proporcionado una característica patognomónica de la EB.

Por ello se precisan Criterios Clínicos para el diagnóstico, y los más utilizados fueron, indistintamente, los de Mason & Barnes (72), O'Duffy & Goldstein (7) y los del Comité, Japonés de estudio de la Enfermedad de Behçet (241). Hay varios trabajos que discuten sobre la valoración de los criterios diagnósticos (257,260,265).

Un dato considerado por Dilsen (242) como criterio diagnóstico, es la presencia del Antígeno de Histocompatibilidad (HLA) B5. Sólo dos trabajos estudian la relación EB-HLA con detenimiento. En Tenerife, González (231) encuentra un 43,7% de B5 en sus pacientes sobre un 12% en los controles. Nosotros, en Galicia (19), observamos el B5 en el 53,3% de los pacientes, frente a un 20,4% en la

población, lo que suponía un riesgo relativo, estadísticamente significativo, de 4,38.

Desde el punto de vista terapéutico, la experiencia en España no difiere de la del resto del mundo en cuanto a la ausencia de un tratamiento definitivamente eficaz. Tal vez valga la pena destacar en este sentido la experiencia con Ciclosporina-A que aporta Díaz-Llopis (245,254,274).

A la vista de los resultados, el paciente tipo español con Enfermedad de Behçet tiene un perfil clínico similar al descrito en el resto del mundo, si bien sufre una menor incidencia del test de patergia y el HLA B5 que en Turquía, y una menor incidencia de ceguera y mayor de enteropatía que en Japón (5,6,264,266,270,277,286). La similitud se corresponde con la situación geográfica de España y la especial distribución Mediterránea de la enfermedad.

Toda la costa oriental ibérica es la zona con mayor incidencia de la enfermedad. La relación con los asentamientos fenicios y posteriormente judíos parece inmediata, pero hasta ahora las características raciales o genéticas de la enfermedad parecen sólo un aspecto parcial de su etiopatogenia.

Contrasta con esta distribución la prevalencia de la región gallega, en donde conocemos al menos 150 casos diagnosticados. Aunque los rasgos étnico-culturales de Galicia apuntan hacia los pueblos de origen europeo con asentamientos en el sur de Gales y en Irlanda, no hay que olvidar el contacto comercial fenicio ni las importantes juderías de muchas ciudades gallegas.

Las publicaciones sobre Enfermedad de Behçet en Galicia las inicia el Prof. Noya en 1974 (243) con una revisión bibliográfica y Castillo (225) presenta su serie con la interesante aportación de una trombosis portal. El interés de este grupo de Neurólogos en la Enfermedad de Behçet no es de extrañar debido a la gravedad de sus lesiones en el SNC. Así, aunque la mayoría de las series son estudiadas por

Reumatólogos e Internistas, los Neurólogos y también los Oftalmólogos, publican numerosos casos con afección ocular o neurológica, preocupados sin duda por la gran morbilidad de estas lesiones.

En el resto de España la atención a la enfermedad fue en aumento siguiendo la corriente internacional y fruto de ello es el conocimiento que hay de ella hoy en día. El tratado de Medicina Interna de Pedro Pons (246) y la publicación de varios casos clínicos a finales de los 50 y en los 60 (247,248) son las primeras referencias que conocemos.

En 1973 Rubiés Prat (249) publica una revisión de la clínica y el tratamiento y a partir de ahí se suceden las comunicaciones de casos hasta la primera serie de Mitjá en 1976 (222) con la que podemos decir que comienza la historia moderna de la Enfermedad de Behçet en España.

En nuestra opinión, la literatura española sobre la Enfermedad de Behçet es abundante si bien peca de exceso en cuanto a las revisiones clínicas y de defecto en lo que se refiere a estudios multicéntricos de grandes series y sobre todo, estudios epidemiológicos que permitan conocer la prevalencia de la enfermedad en nuestro país y otros aspectos parciales como la incidencia real del HLA B5 y la reacción de patergia, datos tan importantes como para ser considerados criterios diagnósticos por otros autores (242,250).

Queda pues, camino por andar y son necesarias continuas iniciativas para profundizar en el conocimiento de esta curiosa enfermedad.

2.1.1.1.5 LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN GALICIA

Con este mismo título presentamos el Dr. D. Fausto Galdo y yo, dos trabajos corales de muy grato recuerdo. El primero fue un suplemento especial de la antigua GALICIA CLINICA protagonizado en exclusiva por miembros de la Sociedad Gallega de Reumatología y que abríamos con una editorial sobre las peculiaridades de la Enfermedad de Behçet en los gallegos. El segundo, de más gratificante recuerdo por el gran esfuerzo que ocultaba, fue la introducción al libro de ponencias del II Symposium Internacional sobre la Enfermedad de Behçet y I Reunión del Grupo Ibérico de estudio sobre la Enfermedad de Behçet , del que fui coordinador.

Una de las conclusiones que se sacan al releer estos trabajos es que todavía están vigentes en su mayor parte, ya que los avances en el conocimiento de la enfermedad no han disipado los interrogantes sobre su peculiar distribución geográfica.

Sin embargo sí hay alguna aportación. Y ésta es la respuesta al desafío que planteábamos en forma de estudio multicéntrico entre los hospitales de nuestra comunidad y del que a continuación mostraré los resultados.

2.1.1.1.5.1 Las Raíces.-

A pesar de ser una enfermedad descrita clásicamente como mediterránea, la Enfermedad de Behçet no es rara ni nueva en Galicia. Desde 1974 son varios los trabajos entre comunicaciones y publicaciones con origen en nuestra región (14,19,21,225,243,291-94). Actualmente podríamos considerar un censo aproximado de 250 pacientes.

Cabe preguntarse el por qué de esta incidencia en nuestro país si

consideramos que los grupos étnicos afectados con mayor proporción están bien definidos, fundamentalmente turcos, árabes y japoneses.

Galicia, históricamente aislada por sus características geográficas de finisterrae, por el controvertido telón de grelos de los modernos atlantistas, fue hollada sin embargo de forma progresiva por infinidad de razas. El intento de Castelao y la Generación Nos de reivindicar una raíz celta resistente en los gallegos modernos es difícil si no imposible de defender con los conocimientos actuales. Sí resisten profundos ingredientes culturales mezclados y remezclados que dan al gallego su carácter peculiar, y su hecho diferencial con país, lengua y cultura propios que le dan su derecho de nación. Hay sin duda un fuerte tronco celta de influjos mágicos y arraigo a la tierra y una desconfianza a flor de piel que contrasta con su espontánea hospitalidad que bien podría ser fruto de los continuos contactos con pueblos extranjeros, desde las relaciones comerciales marítimas con fenicios y bretones, o las menos comerciales visitas de normandos y vikingos, las invasiones romanas, europeas, islámicas, y la presencia judía. El carácter genético diferencial del gallego está pues sin demostrar, y probablemente los gallegos actuales no constituimos un núcleo racial definido y distinto de los otros pueblos del suroeste europeo.

2.1.1.1.5.2. Los Judíos.-

Cuando tocamos este tema en nuestras conversaciones, Fausto Galdo siempre hace un comentario especial sobre los judíos. Es su teoría de entrada del “gen-Behçet” en Galicia. Sin duda los judíos conservan bien su pureza genética y su origen se centra en una zona geográfica de alta incidencia de la enfermedad, sin embargo no es una raza especialmente afectada aunque hay series amplias de origen israelí, y uno de los trabajos de referencia obligada firmado por Chajek y Fainaru en un *Medicine* de Baltimore de 1975 tiene ese origen (6), al igual que la primera

descripción de las manifestaciones neurológicas de Berlin (Tel Aviv, 1944) (213).

No hay que buscar mucho para encontrar señales judías en Galicia. Hay numerosas juderías bien conservadas y como muestra la de Rivadavia.

José Ramón Onega publica "Los Judíos en el Reino de Galicia" fruto del I Congreso internacional sobre la España olvidada: Los Judíos, celebrado en Zamora en junio de 1981. Hay capítulos de título muy sugerente y de sorprendentes razonamientos etimológicos que hablan de "Noticias sobre la pretendida fundación hebrea de Galicia", "Descendientes de Noé pueblan Galicia", "El año 2332 AC y 84 después del Diluvio... llegó Túbal (nieto de Noé)... a Setúbal (Seth, vocablo caldeo que significa postura y asiento) en la desembocadura del Tajo procedente de los campos de Sennar, entre el Tigris y el Eufrates...", "¿El hebreo primer idioma hablado en Galicia?", "La diáspora del siglo I y la deportación de Judíos al occidente", "Prisciliano - gallego noble y rico, erudito y elocuente, sufridor del hambre y de la sed, sabedor de las artes mágicas y fundador de una corriente herética que predicaba el ascetismo en contra de la vida licenciosa de los clérigos- y el judaísmo", "Primeras noticias documentadas sobre los judíos gallegos- siglos IX y X-", y como curioso broche a este comentario se muestra el Himno Jacobeo en latín, griego y hebreo (fig. 7).

No resulta pues descabellado buscar una explicación genética a la presencia de la Enfermedad de Behçet en Galicia. Hay muchos gallegos con esta enfermedad en su forma clásica, pero también tienen sus diferencias. Así aunque la presencia del HLA B5 es alta y significativa no lo es tanto como en Turquía o Japón. Pero sí es mucho mayor que la que muestran los países anglosajones (19). Nuestros pacientes tienen una incidencia más baja de positividad con el test cutáneo de patergia y menor incidencia de lesiones oculares severas, pero en contraste sufren una mayor presencia de lesiones articulares (20).

SIGLO XI. HIMNO JACOBEO EN LATÍN,
GRIEGO Y HEBREO

PROSA SANCTI JACOBI

latinis grecis et ebraicis verbis a domino papa Calixto abbreviata.

Alleluia.¹

Gratulemur et letemur summa cum leticia;
 Letabunda et *cemcha* (jocunda)² gaudeat ysperia,
 In gloriosi Jacobi almi prefulgenti *nizaha* (victoria)³,
 Qui *hole* (scandena)⁴ celos *haiom* (hodie)⁵ in celesti *niehtar* (coronatur)⁶
[gloria.]
 Hic Jacobi Zebedey *ahiu* (frater)⁷ *mevorah* (benedicti)⁸ Johanna
 Supra *iamah* (mare)⁹ Galilee a salvatore *nicra* (vocatur)¹⁰;
 Quo jubente, cunctis eppretis, fidem alme Trinitatis,
 Velut *mezaper* (predicator)¹¹ *emuna* (veritatis)¹², predicat[*in*]¹³ *bihuza*
[(iudea)].¹⁴
 Jacobus *ysqui[r]ros* (fortis)¹⁵ gracia

— נברת מן היום — עלה¹ מן נצח, forma rabínica de נצח — נצחה — שבחה — הלל-יהוה¹
 אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷ אֶחָיו⁷
 Añadido por el amanuense en el texto. Estaría originalmente encima de *bihuza*, unido á *iudea*, dando así la traducción exacta — ביהודה¹⁴ — Ἰουδαίᾳ¹⁴. El copiante escribió *ysquirros*; no sabía griego ni hebreo, y de consiguiente la composición del himno ha de estimarse posterior á la redacción del códice.

Fig. 7.- Himno Jacobeo en Latín, Griego y Hebreo.

Dat Legis testimonia;
 Christum pandit per secula
 Eundo per *cosmi climata*¹ (mundi partes).
*Mesnia*² Incarnatio
 Et sub Pilato passio
 Est apostoli *devar* (sermo)³ *quezossa* (sancta).⁴
 Et Christi resurrectio,
 Mirabilis ascensio,
 Est ejus predicatio *rama* (alta).⁵
 Dei *omer* (dicit)⁶ *magnalia*,
 Prophetarum preconia
 Edducit in testimonia.
 Et David vaticinia
 Sunt illi concordancia;
 Aperte *magiz* (nunciat)⁷ hic omnia.
 Tunc *quezoloz* (magna)⁸ *miracula*
 Faciebat,
 Preclara prodigia;
Sezim razim rozef (demonia mala ejiciebat)⁹
 Christi *athleta*¹⁰
Zarha (splendens)¹¹ atque gracia.
 Hic *nazan* (dedit)¹² se martirio
 Sub Herodis imperio maligno,
 Pro summi Regis nato,
*Athanato*¹³,
 Sed jam letatur in gloria.
 Cujus *gleba*¹⁴ est translata
 A patria Iherosolimitana,
 In Gallicia optima,
 Nunc in qua
 Divina agit miracula.
*Sarcophagium*¹⁵ *cujus* sacrum
 Egri petunt, salutemque capiunt.

¹ κόσμον αλλαγτα. — ² משיח. — ³ דברי. — ⁴ קדושה (santidad). — ⁵ רכה. — ⁶ אמר. — ⁷ מוכר. — ⁸ מוכר. — ⁹ מוכר, forjado de צרף (lucir).
 Tal vez el original decía *zarah* ó *zoréah* con la significación de *aurora* ó *lucero*. —
¹⁰ מוכר. — ¹¹ ἀθανάτω. — ¹² Cuerpo con la tierra sepulcral y sagrada. Véase Cicerón,
 2 de leg., c. 22. — ¹³ σαρκοφάγον.

Cuncte gentes, lingue, tribus
 Illuc *vunt* (vadunt)¹ clamantes *sus eia ultreia* (sursum perge, vade ante).²
 Et diversa sacrificant munera
 Confitentes sua digne vitia.
 Boanergos³ qui nuncuparis,
 Tonitruui natus vocaris;
*Supplantator*⁴ nominaris
 A nobis supplantata vitia.
 Qui vidisti in Thabor monte
 Transformatum Natum in Patre,
 Fac nos Ihesum perspicere
 In poli *ieholam* (eterna)⁵ gloria.
 O Jacobe, Christicole,
 Sis protector *amaha* (plebi tue)⁶,
 Ut cum Christo, tecum una,
 Letemur in secula. *Amen.*⁷

«Este himno es un excelente repertorio de la fonética hebrea y griega, vigente en nuestra península durante los siglos XI y XII.

»La Galicia, fecunda madre de la civilización y literatura española durante la Edad Media, no ha revelado todavía sino muy poca parte de su historia hebrea. ¡Cuántas escrituras á ese propósito se podrían encontrar en los inexplorados tumbos de los monasterios, catedrales y municipios! ¡Cuántas inscripciones en los que fueron cementerios, hospitales y sinagogas de florecientes aljamas!»

(Publ. padre Fidel Fita: «Los judíos...», *Bol. Real Academia de la Historia*, t. XXII, págs. 178 a 180.)

¹ Castellano *van*, francés *vont*.—² El comentador expuso *eia, eia*, por *perge* ó *vade*; pero es claro que esta exclamación característica de la marcha de los cruzados comprende las tres interjecciones *sus! eal ultra* (adelante).—³ Βοανηργής, אַמֶן גַּם עֵסֶךְ לַעוֹלָם לְדוֹר וָדוֹר.

La etiología de la enfermedad sigue siendo desconocida y los estudios epidemiológicos aportan pocos datos aunque la mayoría de los investigadores parecen inclinarse hacia una infección de evolución crónica o subaguda (¿herpes? ¿Estreptococo?) capaz de desencadenar un proceso autoagresivo en los individuos predispuestos. La acumulación de los casos en las zonas próximas al mar tal vez tenga algo que ver con esto.

2.1.2 DEFINICIÓN.-

Es una enfermedad multisistémica de naturaleza desconocida. Tiene una distribución mundial, aunque con mayor presencia en los países del Mediterráneo Oriental, sobre todo Turquía, y en el Lejano Oriente, especialmente en Japón.

Se caracteriza por una tríada sintomática clásica: Aftas orales, Úlceras genitales y uveítis, de carácter recidivante. Además puede acompañarse de Eritema Nodoso, Foliculitis, Flebitis, Trombosis arteriales o venosas, Artritis, Meningoencefalitis o Enteritis, y otras manifestaciones menos frecuentes.

Su base etiopatogénica parece consistir en una vasculitis con afinidad por capilares y vénulas, con frecuente formación de trombos venosos.

2.1.3 EPIDEMIOLOGÍA.-

Se conoce como la " enfermedad de la Ruta de la Seda", por su predominio entre el Mediterráneo Oriental y el Lejano Oriente. Sin embargo, los numerosos casos de Enfermedad de Behçet (EB) descritos en otras partes del mundo, confirman su distribución mundial.

Los datos sobre prevalencia varían ampliamente. La cifra más elevada corresponde a Turquía, con 80 casos por 100.000 habitantes. En Japón se calcula alrededor de los 13 casos. En Estados Unidos, entre los 4 ó 5 casos, y en el Reino Unido 0,64 casos por 100.000 habitantes. En nuestro país, en un estudio hecho en La Coruña, la prevalencia es de 5,6 casos por 100.000 habitantes, y la tasa de incidencia anual de 0,53 para varones y 0,32 para ambos sexos, por cada 100.000 habitantes (28).

El inicio de la enfermedad suele acontecer en la tercera década de la vida, con un rango entre 24,7 y 35,2 años, aunque se han descrito casos desde 1 a 80 años de edad. En los niños la Enfermedad de Behçet es similar a la de los adultos aunque con menor incidencia de uveítis y complicaciones vasculares. La relación varón/mujer es variable de 2,3/1, a 1/1 según las series (28).

Otros datos epidemiológicos de interés que se han relacionado con la enfermedad son: familia numerosa, orden de nacimiento tardío, antecedentes de amigdalitis frecuentes y amigdalectomía, aftosis y catarros en la infancia, viajes a países endémicos e inicio precoz de contactos sexuales (55,56).

Desde el punto de vista pronóstico, Yazici encuentra en Turquía que cuanto más precoz es la enfermedad peor es su evolución. Además, los varones tienen mayor tendencia a desarrollar enfermedad ocular grave, mientras que las mujeres presentan eritema nodoso con más frecuencia (57). Existe una serie de factores que se asocian con peor pronóstico visual: las lesiones cutáneas, artritis, uveítis posterior y otras

complicaciones, que incluyen afección del SNC, gastrointestinal y vascular se acompañan de pérdida visual. En cambio el sexo femenino, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad y la uveítis anterior se acompañan de preservación de la visión y, por lo tanto se consideran factores protectores o de buen pronóstico visual (58).

2.1.4 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.-

La Enfermedad de Behçet es de etiología desconocida. Su patogenia se trata de explicar mediante la acción de factores ambientales tóxicos o infecciosos, que desencadenan fenómenos de autoinmunidad sobre un individuo predispuesto genéticamente.

2.1.4.1 Factores genéticos.-

La asociación entre los antígenos de histocompatibilidad (HLA) B5 y B51 y la Enfermedad de Behçet está ampliamente demostrada, tanto en Turquía y Japón (59,60) como en países del área mediterránea incluido España (19), y también se ha descrito en varios países asiáticos y en México. Sin embargo, no se ha podido evidenciar en la población anglosajona (61).

Se ha intentado correlacionar la presencia de estos antígenos con las diversas manifestaciones de la enfermedad. Aunque no es constante sí se puede decir que la presencia del HLA B5 y B51 se asocia con mayor incidencia y gravedad de uveítis. El reciente desarrollo de un modelo animal (ratón transgénico), y que en este modelo el gen HLA B51 se asocia con un aumento de la respuesta neutrofílica apoya esta susceptibilidad (62). Otras posibles correlaciones, aunque poco contrastadas, serían: HLA B12 y/o DR2 con los tipos mucocutáneo y artrítico, B27 y tipo artrítico, DR7 y

tipos ocular y neurológico, DRw52 y tipo neurológico y DRw53 y tipo ocular (63).

Otros datos que sugieren la existencia de una predisposición genética Además de los marcadores HLA son: las comunicaciones ocasionales de casos familiares, la agregación étnica y la presencia de la enfermedad en gemelos homocigotos.

2.1.4.2 Virus.-

Hay diversos datos indirectos que sugieren una infección vírica en la Enfermedad de Behçet. La mayoría de los trabajos publicados estudian el virus Herpes Simple tipo 1 (HSV-1). Los títulos de anticuerpos IgG contra este virus son altos en pacientes con Enfermedad de Behçet y algunos de éstos presentan genomas del virus. Mediante la reacción de cadena de la polimerasa (PCR) se ha detectado DNA del HSV-1 en pacientes con Enfermedad de Behçet aunque también se detectó en pacientes con Aftosis Oral Recidivante (64). Por otro lado, mientras los linfocitos de los pacientes con Enfermedad de Behçet no permiten la replicación del HSV, la acción supresora del virus Epstein-Barr sobre los linfocitos T produce la activación de los linfocitos B en la Enfermedad de Behçet activa (65).

2.1.4.3 Bacterias.-

En la actualidad la teoría más firme acerca de la etiología de la Enfermedad de Behçet es la implicación de un agente infeccioso que cause la enfermedad en un huésped susceptible. El Estreptococo protagoniza los trabajos en este apartado. Las cepas aisladas en pacientes con Enfermedad de Behçet son a menudo distintas a las habituales. De ellas, el Estreptococo Sanguis tiene una fuerte actividad biológica. Existe una marcada homología en la secuencia de aminoácidos de proteínas de shock caliente (HSP) humanas y microbianas. Esto sugiere que diversos agentes infecciosos, por mimetismo molecular en sus péptidos-HSP con el tejido humano, puedan iniciar una

respuesta inmune en pacientes con Enfermedad de Behçet. El antígeno estreptocócico sanguis, KTH1, estimula las células T en pacientes con Enfermedad de Behçet dando lugar a un aumento de la producción de Interleucina 6, y ello puede explicar el aumento de la quimiotaxis de los Neutrófilos, característica de esta enfermedad (66). Hay diversos hallazgos que apoyan el posible papel etiopatogénico de este germen en la Enfermedad de Behçet. Ya Hemos mencionado los episodios de amigdalitis y amigdalectomía por su carácter epidemiológico, a los que se añade el inicio o el brote de la enfermedad en relación con extracciones o manipulaciones dentales y con periodontitis, a menudo debidas a infección estreptocócica. La incidencia de reacciones cutáneas a los antígenos estreptocócicos es significativamente alta, y pueden desencadenar la actividad de la enfermedad.

2.1.4.4 Inmunidad Humoral y Celular.-

Se han publicado numerosas alteraciones inmunológicas en la Enfermedad de Behçet, de las que destamos:

- **Alteraciones en la Inmunidad humoral:** Se ha señalado una disminución del número de linfocitos B inactivados en la Enfermedad de Behçet activa; un aumento del número de linfocitos B diferenciados con capacidad de secreción de inmunoglobulinas de forma policlonal que provocan un aumento de IgA, IgG e IgM; la presencia de inmunocomplejos circulantes en la Enfermedad de Behçet activa y de autoanticuerpos contra mucosa oral, mucosa oral fetal y cardiolipina.; así como el aumento en la quimiotaxis de los neutrófilos; y la ausencia de anticuerpos antinucleares (26).

- **Alteraciones en la Inmunidad celular:** Aunque se ha hallado un respuesta normal a los test cutáneos, se han descrito una disminución del cultivo mixto de linfocitos y disminución de la respuesta mixta de linfocitos a células B autólogas; también una disminución del número total de linfocitos T periféricos y de la relación cooperador/supresor; así como disminución de la actividad NK (natural killer) (26).

Aunque son evidentes los fenómenos autoinmunes es difícil establecer su papel. La Enfermedad de Behçet es una enfermedad más grave en varones, tiene pocos autoanticuerpos, mala respuesta a los esteroides y ausencia de asociación con otras enfermedades autoinmunes como el Síndrome de Sjögren (67), lo que sugiere que estos mecanismos autoinmunes son poco importantes en la patogenia de esta enfermedad.

La alteración celular que quizá caracteriza la Enfermedad de Behçet es el aumento en la migración de los neutrófilos, demostrada en vivo y en vitro. Para Jorizzo, los neutrófilos serían las células predominantes en las lesiones iniciales y parte importante de su teoría patogénica que denomina "vasculitis pustular". En ella se reúnen una serie de alteraciones citadas: presencia de inmunocomplejos circulantes, aumento de la migración de neutrófilos, depósito de complemento e inmunoglobulinas y una histología vasculítica con infiltración neutrofílica inicial. Este mecanismo patogénico, aunque es más evidente en las lesiones cutáneas y mucosas, puede explicar también las lesiones oculares y viscerales de la enfermedad (68).

2.1.4.5 Coagulación.-

El sustrato histológico fundamental de la Enfermedad de Behçet parece ser una vasculitis con tendencia a la formación de trombos. Las razones de la facilidad para formar trombos no están claras. La elevación en el plasma de los niveles de Lipoproteína A parece ser predictora de un defecto de la actividad fibrinolítica, que induciría la trombosis (69). En otro estudio se encontraron elevados los anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA) en relación con la actividad de la enfermedad, y el antígeno del factor de Von Willebrand en períodos de remisión, lo que implica un daño endotelial continuo de acuerdo con la naturaleza vasculítica de esta enfermedad (70). Por otro lado la presencia en estos pacientes de concentraciones elevadas en sangre de Endotelina-1, un potente vasoconstrictor de 21 aminoácidos, sugiere que puede jugar un papel importante en el desarrollo y el mantenimiento de lesiones vasculares en la

Enfermedad de Behçet (71). Los anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico, VDRL y anticuerpos anticardioplipina) están documentados, pero su relación con la patología trombotica es controvertida.

2.1.4.6 Tóxicos y otros.-

Entre los factores relacionados con la Enfermedad de Behçet que no se han citado en los apartados previos hay que recordar: los compuestos organofosforados y organoclorados y los de cobre inorgánico, la ingesta de nueces, las lipoproteínas, factores hormonales, virus de la hepatitis B y retrovirus RNA (26).

2.1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.-

2.1.5.1 Aftosis oro-genital.-

La lesión característica es la aftosis oral, pero no es específica de la Enfermedad de Behçet y su diagnóstico diferencial incluye entre otras entidades, la Estomatitis Aftosa Recidivante morfológicamente indistinguible y con puntos etiopatogénicos en común, la Estomatitis Herpética, diversas enfermedades como el Síndrome de Stevens-Johnson o la enfermedad Intestinal Inflamatoria y diversos tóxicos y medicamentos como el Metotrexate o las Sales de Oro.

Las aftas orales en general son dolorosas, pequeñas y bien circunscritas, de tamaño variable entre 2 y 12 mm de diámetro. Se localizan en cualquier lugar de la mucosa oral con preferencia por los labios, lengua, encías y paredes bucales. Suelen durar de 7 a 10 días, curar sin cicatriz y reaparecer a intervalos variables. Son la manifestación inicial de la enfermedad en aproximadamente el 70% de los pacientes, y se calcula que entre un 5 y un 10% de los casos pueden no presentarlas, con la

consiguiente dificultad para su clasificación. Los brotes de la enfermedad con manifestaciones generales suelen acompañarse de episodios de aftosis oral (5,6,72).

Hay publicados cinco pacientes en los que se encontró la asociación de úlceras orales y genitales con inflamación de cartílago que se denominó síndrome MAGIC (Mouth and Genital ulcers with Inflamed Cartilage) (73).

Las úlceras genitales tienen el aspecto y la evolución similar a las orales aunque menos dolorosas y menos frecuentes. Suelen aparecer después de éstas y curar generalmente con una cicatriz residual. Al contrario que las aftas orales, son mucho más específicas de la enfermedad. Pueden ser la primera manifestación y afectan al 80-85% de los pacientes. Se localizan en cualquier parte de los genitales y en zonas próximas como periné, ano, ingles, etc. Además de úlceras pueden observarse vesículas, nódulos, foliculitis, pústulas y máculas eritematosas. Duran entre 10 días y 4 semanas, de número y tamaño variable, generalmente de 1 a 15 úlceras, de pocos milímetros a varios centímetros. Pueden pasar desapercibidas en las mujeres por lo que es necesaria una revisión ginecológica rutinaria (5,6,72).

2.1.5.2 Uveítis (Oftalmo-Behçet).-

La afección ocular de la Enfermedad de Behçet es una de las más graves por sus secuelas. Se produce pérdida de visión a los 3 años de su inicio y el 50% de los pacientes con afección del segmento posterior están ciegos entre los 4 y 8 años de evolución (74). La frecuencia de aparición de uveítis oscila entre el 45% y el 85% de los casos.

Puede haber lesión del segmento anterior en forma de uveítis anterior recidivante o iridociclitis con hipopion, o del segmento posterior en forma de inflamación de la úvea posterior o coriorretinitis o bien con vasculitis necrotizante-obliterativa que afecta a venas y arterias que suele dejar zonas de atrofia retiniana. Para

su diagnóstico precoz es necesaria la Angiografía Fluoresceínica. En términos generales, las lesiones suelen ser bilaterales, recidivantes en semanas, meses o años, y su presencia coincide con la exacerbación de otras manifestaciones de la enfermedad (74,75).

2.1.5.3 Lesiones cutáneas.-

Las principales lesiones cutáneas son la foliculitis y el eritema nodoso. Este último es indistinguible por su aspecto, histología y evolución del eritema nodoso de otro origen. La foliculitis y las lesiones pápulo-pustulares son las más características. Comienzan como pequeñas áreas eritematosas dolorosas que en pocos días evolucionan, bien a la curación o bien a pústulas que ocasionalmente se pueden ulcerar. La frecuencia es alta, próxima al 80% ó 90%. Otras manifestaciones cutáneas pueden ser: vesículas, forúnculos, púrpura, urticaria, etc. Histológicamente se aprecia con frecuencia una vasculitis en vénulas, capilares y arteriolas con infiltrado vascular y perivascular de células plasmáticas, mononucleares y neutrofilos (5,76).

Un fenómeno característico de esta enfermedad es la reacción de patergia (55). Refleja una respuesta mucocutánea de hiperirritabilidad o hiperactividad inducida por un traumatismo del que resultan pápulas o pústulas asépticas. Para realizar el test se utiliza una aguja estéril (0,9mm), se pincha la piel de la cara anterior del antebrazo hasta 1 cm de profundidad, se gira y se saca. Se repite hasta 3 veces y se lee a las 24-48 horas. Aunque puede ocurrir en el pioderma gangrenoso es bastante específica de la Enfermedad de Behçet. Yazici propone el uso de una solución de Urato monosódico para provocar la reacción patérgica (77). Este fenómeno no está sólo confinado a la piel sino que se puede reproducir en otros tejidos (úvea y sinovial). Su intensidad es variable si bien su presencia se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Es positivo en un 60-70% de pacientes en Turquía y Japón y es raro observarlo en los pacientes del Norte de Europa y USA (55,78).

2.1.5.4 Artritis .-

La forma de inicio habitual es la monoartritis aunque la forma oligoarticular predomina en los brotes posteriores. Es de evolución subaguda, intermitente y no deformante. Se produce en el 26% al 100% de los casos, con una media del 50% (6,72,79). Se localiza en las grandes articulaciones de las extremidades inferiores - rodillas y tobillos -, y con menor frecuencia en carpos, pequeñas articulaciones de manos y pies, etc. Las articulaciones sacroilíacas pueden estar afectas pero con baja incidencia, de ahí que actualmente no se considere la Enfermedad de Behçet una espondiloartropatía (80).

La artritis es transitoria si bien en algunos casos se hace persistente y evoluciona de forma crónica, sobre todo en grandes articulaciones. La histología de la sinovial se corresponde con inflamación aguda y crónica inespecífica. Es frecuente encontrar zonas ulceradas en la superficie sinovial.

Desde el punto de vista radiológico no hay hallazgos característicos. Nosotros encontramos alteraciones en forma de erosiones y proliferación ósea en áreas de inserción osteotendinosa como expresión de entesitis, con predominio de pies y carpos, en el 24% de los casos. Las erosiones son raras y escasas las publicaciones que las comentan. Su incidencia se calcula entre el 6% y el 20% de los casos (79).

2.1.5.5 Vásculo-Behçet.-

Las manifestaciones vasculares no están incluidas en los criterios diagnósticos, sin embargo a veces las trombosis venosas y arteriales son la primera manifestación clínica de la Enfermedad de Behçet. Las venosas son las más frecuentes, de forma particular la tromboflebitis superficial. En menor grado lo es la trombosis venosa profunda. Las oclusiones pueden afectar a venas de todos los tamaños y cursar como tromboflebitis recidivante superficial o profunda de tipo migratorio. Los síndromes

clínicos de obstrucción de las venas cavas superior e inferior son menos frecuentes, aunque pueden ser una manifestación precoz y asociarse a embolia pulmonar (5). Bartlett et al (81) en una revisión de la literatura de las complicaciones vasculares de la Enfermedad de Behçet observan que las trombosis venosas se producen en un 33% de los pacientes, y las arteriales (aneurismas) en un 7%. La aorta abdominal seguida de la femoral y la pulmonar son las que se afectan de forma mas frecuente. Los hallazgos histopatológicos de las lesiones arteriales consisten en un engrosamiento de las capas íntima y media, con fragmentación de las fibras elásticas, infiltrado perivascular linfocítico de los vasa vasorum, engrosamiento de la adventicia y fibrosis perivascular, lo cual apoya la naturaleza de vasculitis sistémica de la Enfermedad de Behçet.

Estas complicaciones son una causa importante de morbi-mortalidad de los pacientes. Las causas de muerte en la Enfermedad de Behçet son generalmente por lesión vascular, como isquemia intestinal o Hemorragia por rotura de un aneurisma, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz.

2.1.5.6 Entero-Behçet.-

Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer hasta en el 50% de los pacientes y consisten fundamentalmente en dolor abdominal y diarrea. Estos síntomas pueden explicarse por una enfermedad Inflamatoria Intestinal y el diagnóstico diferencial es difícil. Afortunadamente los hallazgos de endoscopia y la respuesta al tratamiento nos ayudan en este sentido. En el caso de enfermedad de Crohn las úlceras son lineales, serpiginosas y con pseudopólipos, y en la Enfermedad de Behçet son largas y profundas con tendencia a la perforación. En cuanto al tratamiento los corticoides son más eficaces en el Crohn que en el Behçet (82). La mayoría de los pacientes presentan úlceras que pueden localizarse en todo el tracto digestivo, desde los labios al ano. Tienen predilección por el íleon (75%) aunque también aparecen en el ciego (42%), colon ascendente (13%), colon transverso (13%), colon descendente (7%), sigma (5%) y recto (3%). Estos son datos de la literatura japonesa que reflejan la mayor

incidencia de las lesiones gastrointestinales en ese país (5,83).

2.1.5.7 Neuro-Behçet.-

La afección neurológica, por ser el tema que nos ocupa, será expuesta ampliamente al final del capítulo.

2.1.5.8 Lesiones del Aparato Respiratorio.-

La afección pulmonar se debe a arteritis con formación de aneurismas. Su frecuencia es del 5% y su presencia ensombrece el pronóstico. La disnea, Hemoptisis, dolor pleurítico y tos son los primeros síntomas. La Hemoptisis es un signo de mal pronóstico y fatal en el 40-80% de los casos. Los hallazgos radiológicos incluyen derrame pleural, infiltrados difusos y opacidades redondeadas que representan respectivamente Hemorragia y aneurismas arteriales (88).

2.1.5.9 Miscelánea .-

Otras manifestaciones clínicas descritas que conviene recordar son: glomerulonefritis, amiloidosis secundaria y epididimitis.

2.1.6. LABORATORIO.-

No hay ningún marcador biológico patognomónico de la Enfermedad de Behçet.

Las alteraciones en las determinaciones de laboratorio son inespecíficas.

En los casos de enfermedad activa se puede encontrar elevación de los reactantes de inflamación. Los estudios del Factor Reumatoide y Anticuerpos Antinucleares son negativos, y el complemento es normal. El líquido articular es habitualmente de características inflamatorias aunque en los casos crónicos puede tener un recuento celular bajo con predominio de células mononucleadas.

2.1.7. DIAGNÓSTICO.-

El diagnóstico de la Enfermedad de Behçet es únicamente clínico y requiere la utilización de unos criterios elegidos de forma consensuada.

El Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet publicó sus criterios, validados en una amplia población (tabla 2.1) (89).

Estos son criterios de clasificación e intentan unificar las normas de inclusión de pacientes en estudios clínicos. Las distintas combinaciones de manifestaciones clínicas, la exclusión de otros diagnósticos posibles y el sentido común nos permitirán etiquetar a estos pacientes. La demostración de infiltración perivascular neutrófila en las lesiones cutáneas puede aumentar la especificidad de estos criterios (90).

La lista de entidades con las que hay que hacer diagnóstico diferencial sería enorme, ya que cada manifestación clínica tomada aisladamente tiene numerosos diagnósticos posibles. Tal vez las enfermedades que haya que tener más en cuenta sean: Síndrome de Reiter, Espondilitis Anquilosante, Colitis Ulcerosa y enfermedad de Crohn, y Síndrome de Stevens-Johnson.

TABLA 2.1 .- CRITERIOS DEL GRUPO INTERNACIONAL DE ESTUDIO (GIE) DE LA EB.

ULCERAS ORALES RECIDIVANTES

(Aftas menores, aftas mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o el paciente, con un mínimo de 3 episodios durante un período de 12 meses).

Más 2 de los siguientes:

ULCERAS GENITALES RECIDIVANTES

(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 CUTANEAS

(Eritema nodoso observado por un médico o por el paciente, pseudofoliculitis, o lesiones papulopustulosas, o nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes post-adolescentes no tratados con corticosteroides)

ANALISIS DE PATERGIA POSITIVO

(Evaluado por un médico a las 24-48 horas)

(Hallazgos aplicables sólo en ausencia de otras explicaciones clínicas)

2.1.8 TRATAMIENTO.-

Debe individualizarse en cada paciente y ajustarlo a la gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones mucocutáneas responden a dosis bajas de prednisona, pero para prevenirlas o en tratamientos de larga duración es preferible utilizar Colchicina (0,5-1 mg/día) (91) o Talidomida (100-300 mg/día) (92).

La artritis se controla bien con antiinflamatorios no esteroideos. En casos crónicos son útiles las inyecciones intraarticulares de corticoides o de isótopos. La colchicina y la talidomida, aunque son más eficaces para las lesiones mucocutáneas también tienen un efecto estabilizador sobre la artritis.

La uveítis anterior se trata con colirios de corticoides, pero la uveítis posterior y la vasculitis retiniana requieren dosis altas de corticoides para su control, y sin garantía de preservación de la agudeza visual. En este caso es preciso utilizar fármacos inmunosupresores o inmunorreguladores.

El clorambucil es un fármaco eficaz para tratar la uveítis posterior a dosis de 0,1 a 0,2 mg/kg/día y permite la reducción de los corticoides (93). Sus mayores problemas son la esterilidad y el riesgo de leucemia. La azatioprina (2,5 mg/kg/día) se mostró superior al placebo y capaz de conservar la agudeza visual, aunque no de mejorarla (94). La ciclosporina A es muy eficaz en el tratamiento de la uveítis. Se recomienda iniciar el tratamiento con 5-7 mg/kg/día y reducir posteriormente a 2-4 mg/kg/día. Es más potente que el clorambucil pero no inactiva definitivamente la enfermedad por lo que el tratamiento debe mantenerse indefinidamente (95,96).

La ciclosporina a dosis de 5 mgr/Kg/día fue comparada con pulsos de Ciclofosfamida (1 gr i.v./mes) en pacientes con enfermedad ocular activa. Aunque el

grupo de la ciclosporina había mejorado la agudeza visual a los 6 meses, con respecto al grupo de la ciclofosfamida, esta diferencia no fue significativa a los 2 años de seguimiento (97).

Recientemente se ha utilizado en el tratamiento de la uveítis no infecciosa, un agente inmunosupresor, análogo a la ciclosporina, aislado del *Streptomyces Tsukubaensis*, el FK506 ó Tracolimus, que inhibe la producción de la Interleucina 2 y la inducción experimental de uveítis autoinmune en ratas. Se trataron en este estudio 8 pacientes con Enfermedad de Behçet y mejoraron la agudeza visual 5. Su nefrotoxicidad y neurotoxicidad obliga a la monitorización del tratamiento(98).

Las manifestaciones gastrointestinales suelen responder bien a los esteroides, y en casos rebeldes se demostró la eficacia de la talidomida.

La afección pulmonar se trata con corticoides o inmunosupresores estando contraindicados los anticoagulantes (88).

Las manifestaciones vasculares pueden necesitar una combinación de esteroides y anticoagulación, y en caso de vasculitis puede ser precisa la ciclofosfamida.

La afección del sistema nervioso central requiere corticoides a dosis elevadas, y el clorambucil, a dosis similares a las utilizadas en la uveítis, es el tratamiento de elección de las complicaciones neurológicas severas . La Trombosis del seno dural puede recanalizarse con el uso añadido de anticoagulantes(99).

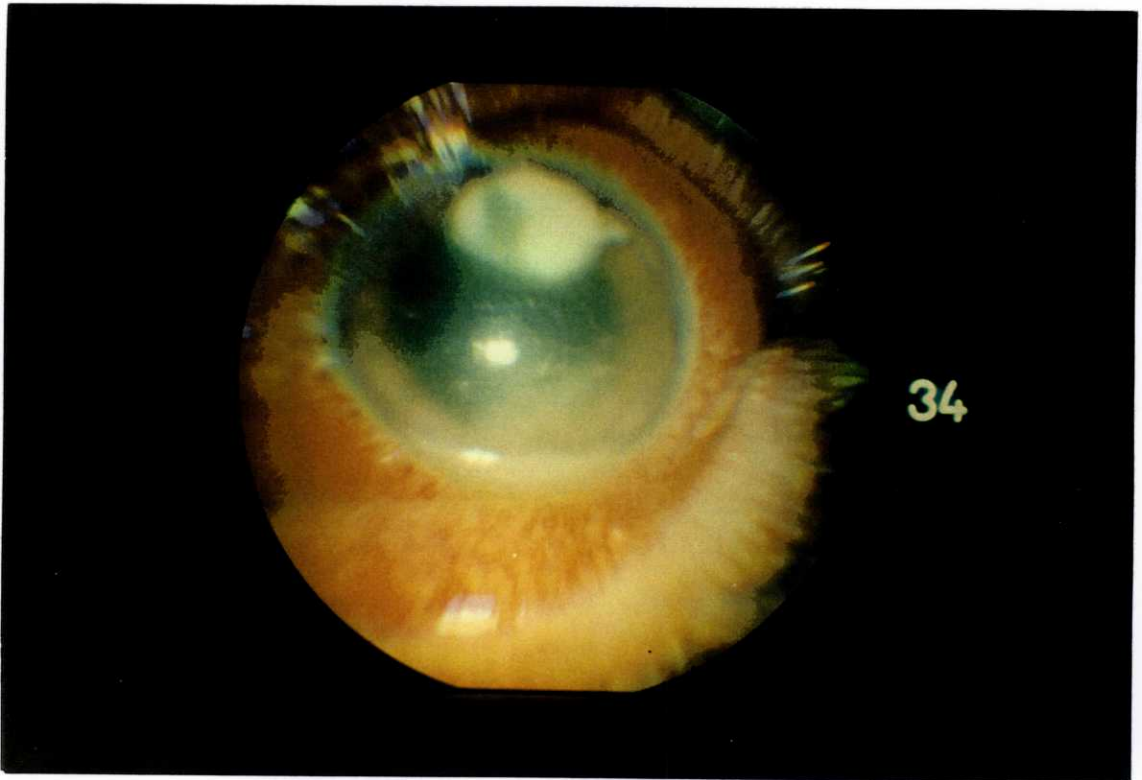


Figura 2.1: Manifestaciones principales de la Enfermedad de Behçet:

2.1a: Aftas orales (recidivantes)

2.1b: Uveítis con Hipopion

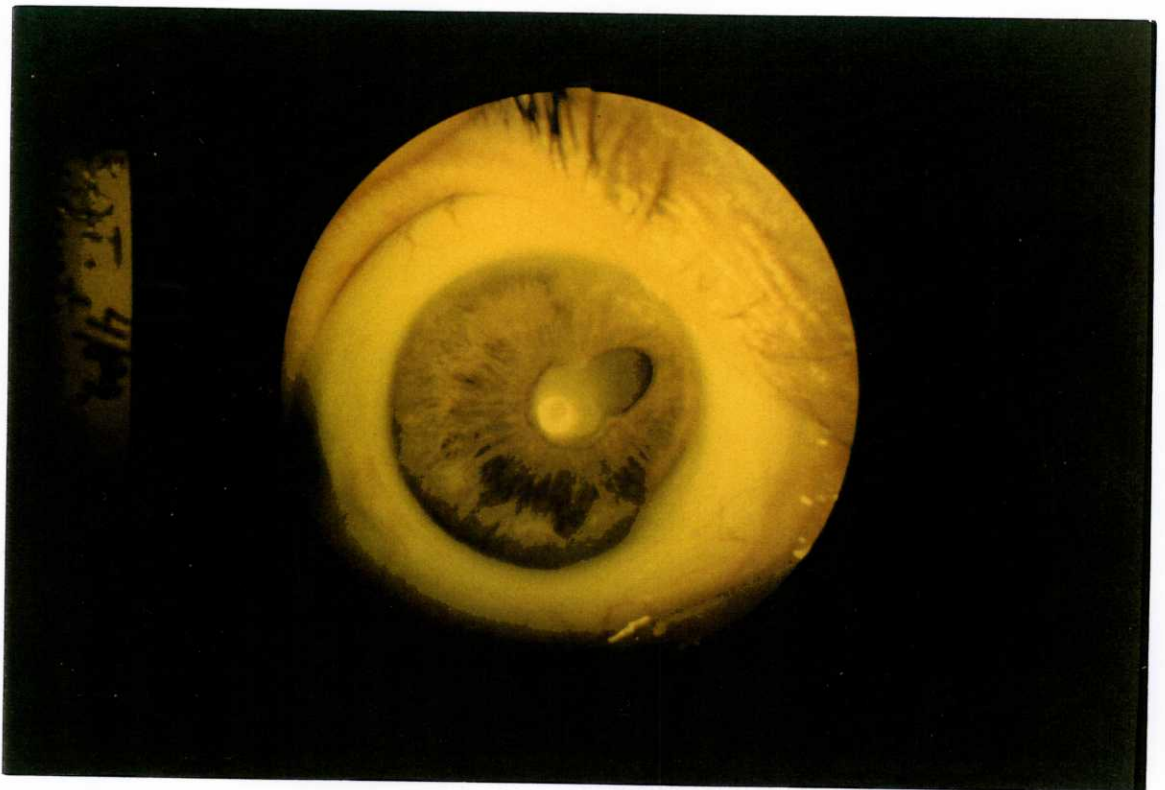
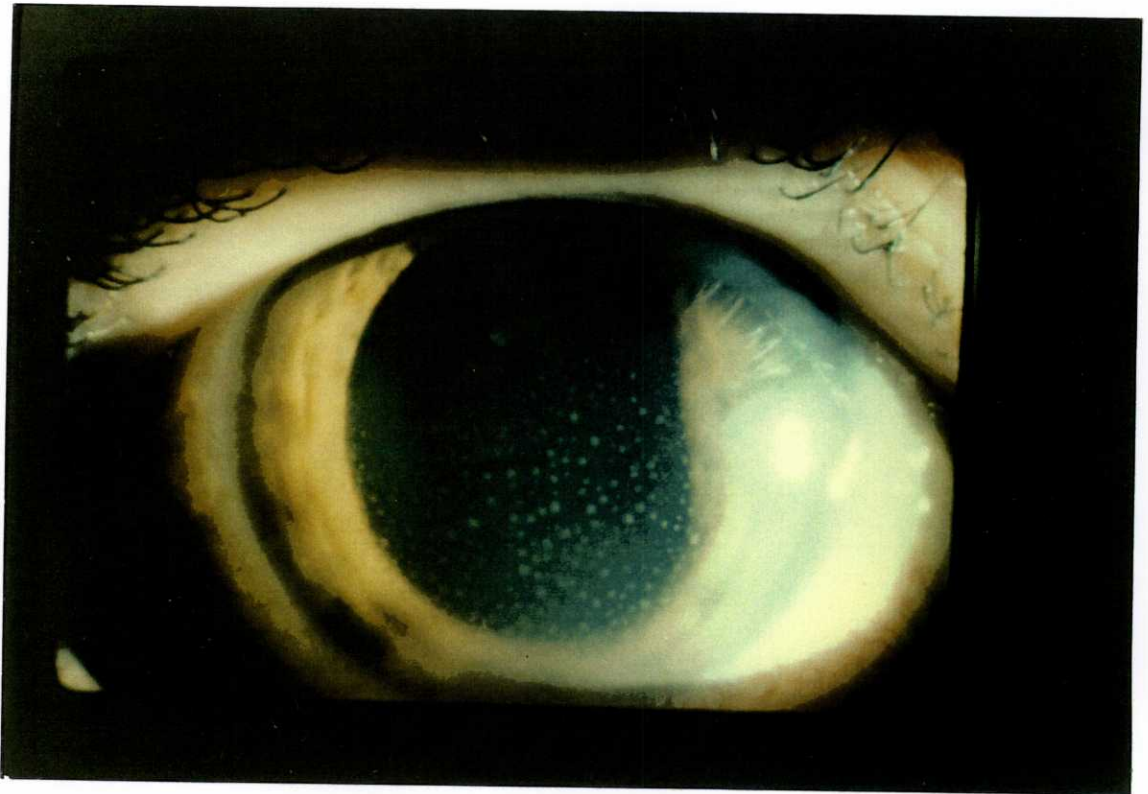


Figura 2.2.- Uveítis:

2.2a.- Fenómeno Tyndall positivo

2.2b.- Sinequias por adherencias en el iris tras iridociclitis



Figura 2.3.- Ulceras genitales

Figura 2.4.- Folliculitis/Patergia

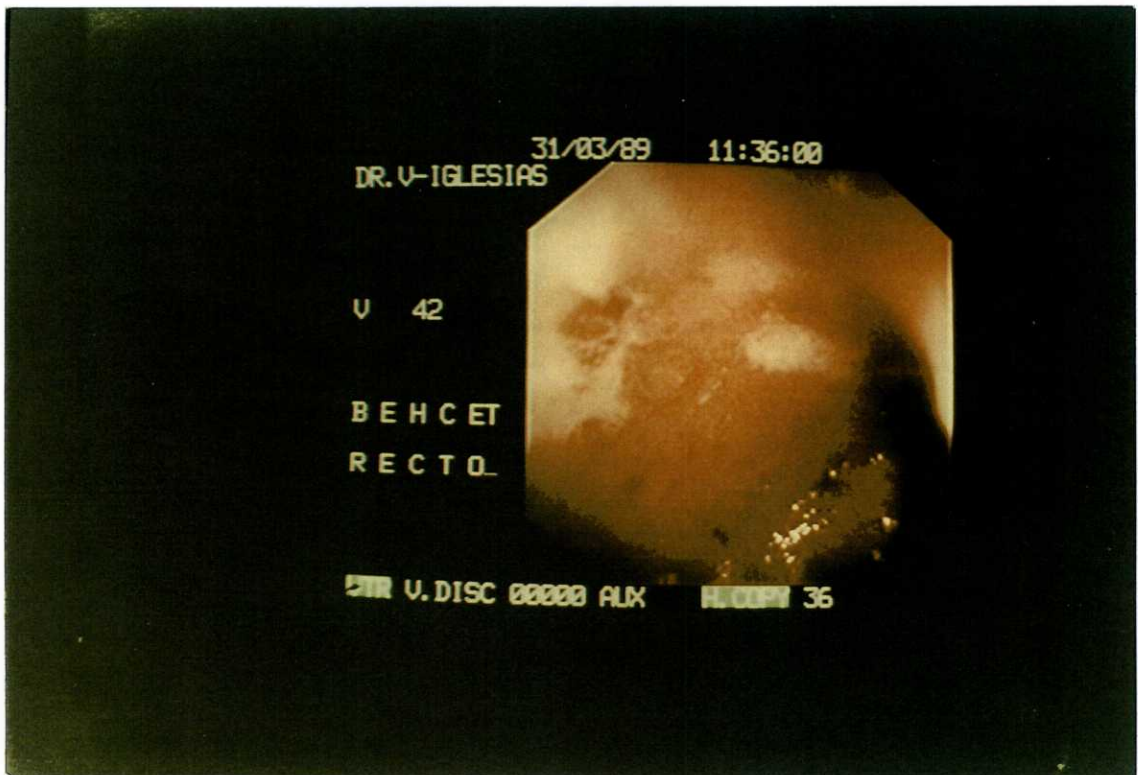
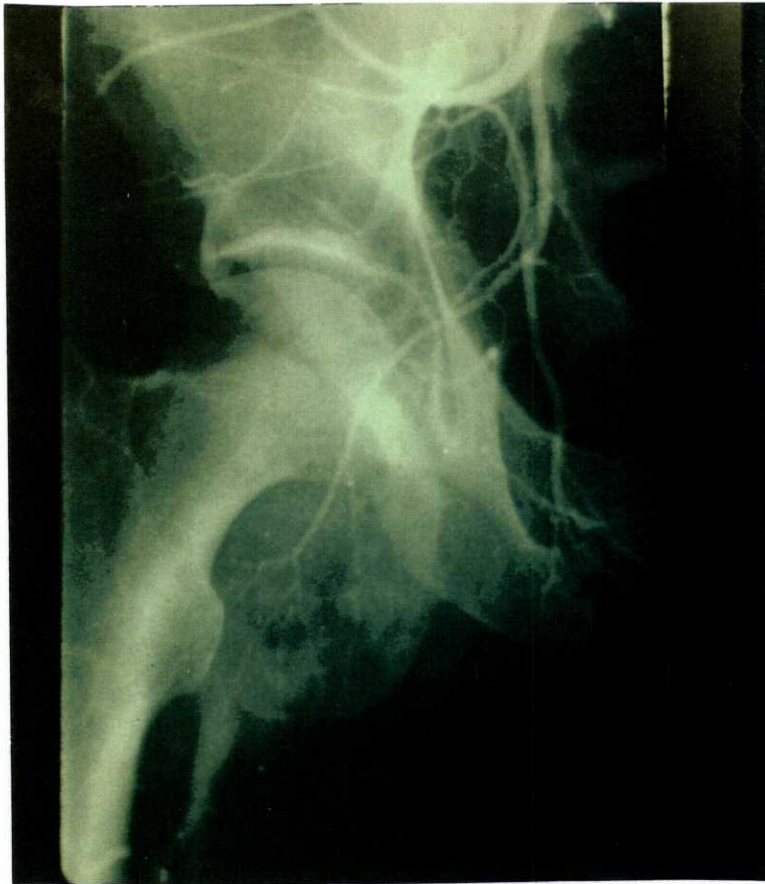


Figura 2.5.- Arteriografía: Aneurisma Femoral dcho.

Figura 2.6.- Video-rectoscopia: Lesiones aftosas en mucosa rectal.

2.2 NEURO-BEHÇET.

2.2.1 EPIDEMIOLOGÍA.-

La afección neurológica está presente en el 4%-48% de los casos según las series (85,100,101) y suele guardar relación con las fases sistémicas de la enfermedad, sobre todo con la presencia de aftas. En ocasiones (5%) constituye la primera manifestación (4,102). Aunque en general se ha venido aceptando que su presencia comporta un mal pronóstico tanto vital como funcional (2,4,105), los resultados de series más actuales permiten ser más optimistas al respecto. Predomina en la cuarta década de la vida y especialmente entre varones (tres veces más). Aunque se han comunicado seis familias con varios miembros afectados (106), no existe una clara predisposición familiar. El intervalo entre el inicio de la enfermedad y la aparición de la afección neurológica es variable (2 semanas-27 años), pero en general inferior a los cinco años (101,107).

2.2.2 ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia de la Enfermedad de Behçet es desconocida. Entre las hipótesis etiológicas barajadas están la infecciosa (64,65,66), la coagulopática (69,70), la genética (62) y la autoinmune (68). Clásicamente se apuntan como más relevantes dos mecanismos patogénicos distintos en el Neuro-Behçet, uno isquémico secundario a vasculitis y otro desmielinizante a través de un proceso autoinmune.

Se especula que el sustrato patológico es una vasculitis que afecta preferentemente a los pequeños vasos, con infiltración meníngea y perivascular de linfocitos, engrosamiento y trombosis de arterias y venas pequeñas, y zonas de necrosis-infarto diseminadas por el encéfalo, especialmente por la sustancia blanca

subcortical (113-116). Es rara la necrosis fibrinoide de los vasos. En nueve casos de Neuro-Behçet estudiados clinicopatológicamente por Totsukas S et al (116), se comprobó que el lugar en donde, de manera predilecta había lesiones, era en troncoencéfalo, luego en médula espinal, Hemisferios cerebrales y cerebelo. Las lesiones consistían en una infiltración perivascular de linfocitos, histiocitos y microglías, también se observó la presencia de diapedesis, degeneración de células nerviosas y oligodendroglias, nódulos gliales, ruptura de la mielina y del axón, células con gránulos grasos y proliferación glio-mesenquimal ocasional. El estudio ultraestructural no detectó partículas víricas.

2.2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.-

2.2.3.1 Características generales.-

En el 30% de los casos, el inicio es solapado y progresivo, en días-semanas, pero es más frecuente (70%) el inicio agudo, a veces brutal, con un curso típico a brotes, separados por períodos de remisión, rara vez espontáneos (108), de días a meses de duración, durante los cuales el paciente puede quedar asintomático o, lo que es más frecuente, mostrar secuelas neurológicas permanentes (107).

Las manifestaciones neurológicas son muy variadas (polimorfos), puesto que, de forma focal o difusa, se puede afectar cualquier región del sistema nervioso central (SNC), con preferencia por el tronco cerebral y los núcleos de la base (2,6,32,107,109-112).

Clínicamente destacan por su frecuencia: la cefalea difusa, meningitis aséptica recidivante, meningoencefalitis (117), encefalitis aislada, hipertensión endocraneana benigna (115,117,118), síndromes de tronco cerebral, signos cerebelosos, parálisis craneales, Hemi o tetraparesias/plejias, crisis comiciales

focales o generalizadas, parálisis pseudobulbar, síndromes extrapiramidales, papiledema con o sin trombosis de los senos derales (119,120), trastornos esfinterianos, alucinaciones, hipoacusia y síndromes vertiginosos (muchas veces centrales) (121), cuadros meningo-encéfalo-mielo-polirradiculares (122), síndromes confusionales orgánicos, coma, etc. En la tabla 2.2 se recoge una miscelánea de manifestaciones neurológicas descritas en pacientes con Enfermedad de Behçet.

TABLA 2.2 .- MISCELÁNEA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DESCRITAS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET (pág.28).-

- Corea (148)
 - Hematoma espinal subaracnoideo (149)
 - Hemorragias múltiples intracraneales recurrentes e irreversibles (150-152)
 - Síndrome de Weber (153)
 - Hemiparesia alternante (154)
 - Mioclono palatino (155,156)
 - Cuadro confusional subagudo febril asociado a Hemiparesia, pleocitosis leve, hipotiroidismo terciario transitorio e imagen expansiva en la TC (150)
 - Episodios confusionales recurrentes (157)
 - Hay descritos dos casos de signo de LHemmitte en la EB (159)
 - Signos angiográficos de vasculitis extensa del SNC (160)
 - Neurobehçet con diabetes insípida (161)
 - Síndrome de Parinaud (162)
 - Parálisis fascicular del tercer par craneal (163)
-

2.2.3.2 Trombosis de los Senos Venosos/ Hipertensión Endocraneal Benigna/ DIVAS.-

Al lado del clásico Neuro-Behçet, recientemente se ha llamado la atención sobre la posible aparición de accidentes vasculares cerebrales, especialmente del tipo de la trombosis venosa cerebral (107,123-126). Su reconocimiento es importante porque precisan de tratamiento específico. Estos trastornos pueden asociarse entre sí dando lugar, a veces, a un falso cuadro de Esclerosis Múltiple. Rara vez dejan secuelas definitivas aunque algunas de estas afecciones (en el 80% se trata de una meningoencefalitis), comprometen el pronóstico vital.

A pesar de que las complicaciones neurológicas suelen aparecer tras 1-2 años del diagnóstico de la Enfermedad de Behçet, es llamativa, sin embargo, la frecuencia con que la Hipertensión Endocraneana Benigna constituye la primera manifestación o una manifestación precoz de la enfermedad (127-132), y es también llamativa la elevada frecuencia con que ha sido necesaria la colocación de válvulas de derivación para controlar el cuadro ante la mala respuesta a los tratamientos convencionales (punciones y glucocorticoides). Si no se controla da lugar a papiledema crónico, atrofia óptica y ceguera (119,130). En algunos casos con Hipertensión Endocraneana Benigna, pero no en todos (109,112-114,129,131-136), se ha comprobado, mediante arteriografía convencional o digital por sustracción (DIVAS), la existencia de trombosis de las venas durales. Para algunos, la DIVAS sería preferible a la arteriografía ya que, entre otras cosas, suprime el riesgo de la aparición de aneurismas atribuido a las punciones arteriales en la Enfermedad de Behçet, es una técnica no invasiva, de bajo costo y que puede hacerse en régimen ambulatorio y utilizarse para el seguimiento de estos pacientes (113,131,133). Hay falsos positivos inducidos por las reducciones posicionales del flujo venoso hacia las yugulares, simulando una oclusión de los senos intracraneales, que pueden minimizarse efectuando múltiples tomas con la cabeza en diferentes posiciones. El curso natural de la Trombosis Venosa de los senos durales es mal conocido; la trombosis puede ser

permanente, puede recanalizarse (131,136), pueden aparecer nuevas vías de drenaje (especialmente si la trombosis es gradual en vez de abrupta) o evolucionar hacia una malformación arterio-venosa dural (137-139). Sin embargo, estudios postmortem en pacientes en los que se demostró en vida la existencia de trombosis de los senos mediante angiografía, sugieren que la persistencia de la trombosis es lo más habitual (137-139). Para aquellos casos en los que no tiene lugar la recanalización, la hipertensión persistente y su repercusión ocular pueden eventualmente obligar a practicar una derivación quirúrgica del líquido cefalorraquídeo (LCR). La patogenia de la Hipertensión Endocraneana Benigna de aquellos casos sin trombosis es difícil de explicar: ¿pequeñas trombosis venosas corticales que pasan desapercibidas al estudio angiográfico?, ¿depósitos de inmunocomplejos circulantes en los plexos coroideos como ocurre en otras enfermedades de naturaleza inmunológica? Es decir, la Hipertensión Endocraneana Benigna sería secundaria a una alteración del sistema venoso intracraneal o a otras alteraciones que pueden dificultar la reabsorción del LCR (130).

2.2.3.3 MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

Se ha prestado poca atención a las alteraciones psiquiátricas que pueden aparecer en el curso de la Enfermedad de Behçet (140-146). Es frecuente la psiconeurosis y, a veces, hay síntomas de labilidad afectiva y deterioro mental (2,140). En ocasiones las manifestaciones psiquiátricas constituyen una manifestación precoz de la Enfermedad de Behçet (141). En el estudio de Koptagellal G et al (142), se comprobó que la estructura de la personalidad era generalmente patológica con un ego débil, tendencias regresivas, alteraciones de la imagen corporal, elevada ansiedad, dificultades en la adaptación social y evaluación de la realidad, así como incapacidad para una expresión adecuada y para el manejo de afectos y emociones. En una familia (106), 10 de los 15 miembros afectos de Enfermedad de Behçet (cuatro generaciones), en ausencia de manifestaciones

neurológicas, presentaban trastornos psiquiátricos asociados, precisando tratamiento para la depresión (una mujer del grupo se suicidó). Algunos brotes graves de Enfermedad de Behçet, con o sin manifestaciones neurológicas, pueden estar relacionados con estrés emocionales psicosociales significativos (142,145). Sim M et al (146) han relacionado la gravedad de la Enfermedad de Behçet con factores neuropsiquiátricos. Goolamali et al (147) han comunicado la aparición de una esquizofrenia aguda en uno de sus pacientes.

2.2.3.4 Afección del Sistema Nervioso Periférico y Músculo.-

La afección del sistema nervioso periférico es excepcional y polimorfa, con sólo unos pocos casos comunicados de polineuritis, polirradiculoneuritis, afección radicular L5 o S1, meningorradiculitis y multineuritis (163-169). En el caso de Takeuchi A et al (165) con multineuritis, la biopsia del nervio sural reveló degeneración axonal y lesión capilar. En el caso de Walker LJ et al (169), la multineuritis fue la primera manifestación de la enfermedad.

La afección muscular, generalmente de tipo miosítico, difusa o localizada, es igualmente excepcional (170-178).

2.2.4 DIAGNÓSTICO.-

2.2.4.1 Líquido Cefalorraquídeo.-

En la mayoría de pacientes con Neuro-Behçet, el LCR está alterado (90%-95%). Los hallazgos más constantes son una hiperproteíorraquia ligera, inferior a los 100 mg/dl en dos tercios de los casos, con gammaglobulinas normales o discretamente elevadas, a diferencia de la Esclerosis Múltiple (6,109,110), y una

pleocitosis discreta, generalmente inferior a 60 células, no pasando prácticamente nunca (menos del 10% casos) de 500 células/mm³, unas veces de predominio polimorfonuclear y otras, las más, linfocitario o mixto (6). Evidentemente la presión del LCR estará elevada en los casos con Hipertensión Endocraneana Benigna. Algunos autores han comunicado elevaciones de la IgG, IgA y C3 (179) o de IgA e IgM (110) en el LCR, en relación con la actividad del Neuro-Behçet. Hirohata S (110) halla un aumento del índice de IgM en relación con la actividad del Neuro-Behçet, como consecuencia de un aumento de la síntesis intratecal de IgM (este índice lo calcula así: "IgM del LCR" x "albúmina sérica" / "IgM sérica" x "albúmina del LCR") y disminuye cuando las manifestaciones neurológicas se normalizan. La determinación de este índice puede ser, según los autores, de utilidad para evaluar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, Sharief et al (86) encuentran una elevación de todos los índices de todas las Igs sin relación con la actividad de la enfermedad.

2.2.4.2 Alteraciones electroencefalográficas.-

El electroencefalograma (EEG) es patológico en el 40%-70% de los casos, pero las alteraciones son inespecíficas y carecen de significado pronóstico (109,180).

2.2.4.3 Alteraciones en los Potenciales Evocados.-

La determinación de los potenciales evocados (PE) da resultados patológicos de forma precoz, constante y fiable en pacientes con Neuro-Behçet (181). Son numerosos los autores que hallan alteraciones en los PE visuales o tronculares en pacientes con Enfermedad de Behçet asintomáticos y que consideran que pueden ser de utilidad para el seguimiento y control del Neuro-Behçet (182). Los PE somato-sensitivos y auditivos son de valor para detectar la afección neurológica en el Neuro-

Behçet y en la Esclerosis Múltiple, pero permiten la distinción entre ambas enfermedades: En el Neuro-Behçet las alteraciones predominan a nivel del troncoencéfalo mientras que en series japonesas de Esclerosis Múltiple(forma neuromielítica) predominan a nivel de la médula (183,184). Los PE visuales muestran alteraciones concordantes con los trastornos visuales (184).

Los estudios mediante potenciales evocados en pacientes con Enfermedad de Behçet sin afectación neurológica son muy escasos. Hechos explícitamente en pacientes sin Neuro-Behçet hay sólo 2 publicaciones. La ya comentada de Besana et al (13) y un amplio estudio de 54 pacientes (17 sin Neuro-Behçet) de Arabia Saudí (458).

En el primer estudio los resultados son muy poco específicos. Los autores encuentran tres pacientes con hallazgos neurofisiológicos subclínicos que consideran relacionados con Neuro-Behçet. Uno de los pacientes presentó alterado el registro de los PE Auditivos: prolongación de la latencia entre los picos I-III (2.58 ms- valores normales < 2.50). Los PESS del mediano fueron normales en todos los pacientes. Los PESS tibiales mostraron prolongación de la latencia en dos casos con Neuro-Behçet y ausencia en otro a nivel P40 cortical, la respuesta N24 espinal fue normal al igual que los PE Visuales. Los PE Visuales con patrón invertido mostraron alteraciones leves en cinco casos, tres con Neuro-Behçet. Por lo tanto, si tenemos en cuenta que los PEV pueden estar interferidos por la afectación ocular de la Enfermedad de Behçet, los resultados no son muy concluyentes aunque las alteraciones en los PE Auditivos sí podrían considerarse una forma subclínica de afectación neurológica.

El segundo estudio recoge los resultados de una serie de 54 pacientes con Enfermedad de Behçet (37 con alguna forma de Neuro-Behçet) explorados mediante PE Auditivos (44 pacientes), PE Visuales de patrón inverso (39 pacientes), PESS del mediano (27 pacientes) y PESS tibiales (25 pacientes). Los PE Auditivos fueron

anormales en 16 pacientes (52%) con Neuro-Behçet y en 4 (31%) sin Neuro-Behçet . El hallazgo más frecuente fue una disminución de la amplitud de la onda V, prolongación de las latencias entre los picos I-III o III-V, u ondas III y/o V ausentes o imprecisas. Once pacientes (40%) con manifestaciones neurológicas y 3 pacientes (25%) sin, presentaron PE Visuales alterados. En el 75% de los casos se apreció ausencia de potenciales y disminución de la amplitud con o sin prolongación de la latencia P100. El resto presentó sólo prolongación de la latencia P100. Los PESS del mediano estuvieron alterados en 8 pacientes (38%), todos ellos con Neuro-Behçet. Cuatro pacientes (21%) presentaron alteraciones en los PESS tibiales. La alteración característica en la determinación de los PESS fue la disminución de la amplitud con o sin un ligero enlentecimiento en la conducción central. Los PESS fueron normales en todos los pacientes sin Neuro-Behçet. En total, el 84% de los pacientes con Neuro-Behçet y el 38% de los pacientes sin manifestaciones neurológicas presentaron alguna alteración en una o más modalidades de PE (458). De todos los pacientes sin Neuro-Behçet sólo le hacen RM a tres y en los tres casos fue normal.

Con estos hallazgos los autores consideran que el Neuro-Behçet subclínico existe. Es decir que lesiones suficientemente pequeñas para escapar al reconocimiento clínico o bien situadas en zonas silentes del SNC pueden ser descubiertas en pacientes tanto con como sin afectación neurológica de forma similar a lo que ocurre en la Esclerosis Múltiple. El hallazgo más frecuente que encuentran en sus pacientes es la reducción de la amplitud de los potenciales, mientras que el enlentecimiento de la conducción era en general leve. Esto se opone a los hallazgos característicos de la Esclerosis Múltiple, en donde prevalece el enlentecimiento de la conducción (459,460). El trabajo de Nakamura et al (461) también encuentra hallazgos similares aunque postulan que el enlentecimiento de la conducción en los PESS peroneos es más frecuente en el Neuro-Behçet que en la Esclerosis Múltiple. En los estudios de nuestros pacientes se encontró, sin embargo, una prolongación de las latencias de forma más llamativa que la reducción de la amplitud de los potenciales.

Llama la atención que mientras los PESS proporcionan una sensibilidad bastante alta en la Esclerosis Múltiple(462,463) la sensibilidad que se obtiene en la Enfermedad de Behçet es considerablemente baja. Y sobre todo en lo que se refiere a los PESS del mediano y tibiales, que no mostraron ninguna alteración en todos los pacientes sin Neuro-Behçet referidos en los estudios previos.

2.2.4.4 Alteraciones en la Tomografía Computadorizada.-

La tomografía computadorizada (TC), a la que algunos atribuyen poco valor diagnóstico (101) puede ser estrictamente normal o mostrar alteraciones muy diversas e inespecíficas: imágenes hipodensas que toman o no el contraste, situadas preferentemente en ganglios de la base y tálamo, sin efecto masa y que en algún caso se han confundido con granulomas tuberculosos o abscesos cerebrales (102,185-187); áreas pequeñas diseminadas de hipercaptación del contraste, probablemente en relación con lesiones de vasculitis; zonas espontáneamente hiperdensas en caso de infarto Hemorrágico; ventrículos pequeños y edema cerebral en caso de hipertensión endocraneal aislada secundaria a Trombosis Venosa del seno dural. En algunos casos, tras la administración de contraste, se visualizan lesiones que antes no eran evidentes. Las alteraciones de la TC, especialmente la captación de contraste, se correlacionan bien con la actividad de la enfermedad neurológica (9), pero en algunos pacientes los déficits clínicos son mayores de lo esperado.

2.2.4.5 Alteraciones angiográficas.-

La angiografía cerebral es casi siempre normal en caso de mielomeningoencefalitis, pero es de interés en caso de Trombosis Venosa cerebral, permitiendo objetivar la oclusión de las venas cerebrales o de los senos duros. Su

utilidad en los casos con Hipertensión Endocraneana Benigna ya ha sido comentada más arriba.

2.2.4.6 Alteraciones en la Resonancia Magnética.-

La resonancia magnética (RM) es más sensible que la TC para el despistaje de lesiones encefalíticas y para el estudio del tronco cerebral donde predomina con frecuencia la afección en el Neuro-Behçet. Son numerosos los autores que creen que la RM es especialmente útil para la localización de las lesiones inflamatorias agudas en la Enfermedad de Behçet. La RM parece tener un rendimiento mayor que la TC para detectar lesiones neurológicas en la Enfermedad de Behçet y suele correlacionarse mejor con el examen neuropatológico (84,188,189,190). El 44% de los 36 pacientes con Enfermedad de Behçet de Banna M et al (85) presentaron manifestaciones neurológicas. La TC sólo fue de utilidad en un caso en nueve enfermos la RM detectó focos de hiperseñal en T2 en el troncoencéfalo, ganglios de la base y Hemisferios cerebrales, por este orden. A diferencia de las placas asociadas con la Esclerosis Múltiple, las lesiones de la Enfermedad de Behçet no muestran predilección por las regiones periventriculares. La RM también es preferible a la angiografía en casos de sospecha de trombosis de seno dural, excepto en casos de trombosis venosa cortical pura (192). En casos de afección del SNC, con la RM se obtiene una hiposeñal en T1/hiperseñal en T2. Al Kawi MZ et al (191) dividen las imágenes que obtienen en pacientes con Enfermedad de Behçet mediante RM, en tres tipos: a) durante la fase aguda de la enfermedad aparecen áreas dispersas que dan señal de elevada intensidad en T2, especialmente en las estructuras centrales del cerebro, pedúnculos cerebrales y base pontina; b) durante la fase de recuperación comprueban una mejoría de la mayoría de imágenes anteriores, pero persisten algunas áreas con hiperseñal en la sustancia blanca de tronco cerebral superior y en las áreas subcorticales periféricas. Ocasionalmente los hallazgos sugieren microHematomas; c) durante la fase crónica del proceso hay atrofia de las estructuras

de la fosa posterior con disminución de la intensidad de la señal, todo ello sugestivo de depósito de Hemosiderina.

Besana C et al (13) estudiaron la afección neurológica en ocho pacientes con Enfermedad de Behçet por medio de evaluación electrofisiológica (PE multimodales) y RM craneal, destacando su alto rendimiento diagnóstico y su utilidad para detectar lesiones subclínicas del SNC. **NO HAY SUFICIENTE INFORMACIÓN SOBRE LA UTILIDAD DE LA RM EN CASOS SIN MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS.**

Al igual que con la TC, en algunos casos la remisión clínica se ha acompañado de una normalización de las alteraciones detectadas con la RM (11), aunque a veces se tarda mucho tiempo (192,193), En realidad, hay comunicados varios casos de Neuro-Behçet en los que se ha comprobado cómo las lesiones detectadas mediante la TC, RM o tomografía por emisión de positrones (PET), eran potencialmente reversibles y que la mejoría radiográfica iba paralela con la clínica (9,129,190,194). Hay comunicado un caso de Neuro-Behçet con una imagen de masa en cerebro medio en la RM, que disminuyó notoriamente tras cuatro meses de tratamiento esteroideo (195).

Las imágenes obtenidas en el Neuro-Behçet mediante RM pueden mejorarse mediante la infusión de contraste (gadolinium-DTPA). De hecho, algunas lesiones inflamatorias activas en el Neuro-Behçet sólo pueden demostrarse mediante la infusión de Gd-DTPA. Las lesiones que no se visualizan mejor tras la infusión corresponden probablemente a viejos focos inactivos. Se ha sugerido (196) que la RM complementada con la infusión de Gd-DTPA puede ser de utilidad para la detección de lesiones inflamatorias activas en el Neuro-Behçet y para la evaluación de la eficacia del tratamiento.

La RM comienza a utilizarse para la evaluación neurológica en la

Enfermedad de Behçet en 1986 (11). Los autores revisan un caso de Enfermedad de Behçet con afectación neurológica y los resultados que obtienen mediante TC y RM. El paciente, una mujer de 35 años, presentó de forma brusca discinesia, cefalea, inestabilidad y pérdida parcial de la visión del ojo derecho. La TC sin contraste fue normal pero con contraste evidenció una lesión de 12 mm de diámetro localizada en la parte superior izquierda del tronco cerebral. La RM en T1 fue normal, pero en T2 se apreció una zona de hiperseñal en la localización señalada en la TC. Mediante una secuencia invertida se apreció un área de baja señal en dichas localizaciones. Las alteraciones hipodensas en la TC ya habían sido descritas (102,185,186) pero no el uso de la RM. Los autores sugerían que el realce de la lesión sólo con contraste en la TC podía ser debido a la rotura de la barrera Hematoencefálica con relación a la neurovasculitis que se produciría en la Enfermedad de Behçet. La desaparición de la lesión tanto en la TC como en la RM tras tratamiento con prednisolona y azatioprina hace pensar que en las fases iniciales, con un tratamiento precoz, no se produce necrosis ni quedan secuelas cicatriciales.

Este primer trabajo con RM demuestra su utilidad y su mayor sensibilidad con respecto a la TC sin contraste pero las lesiones del Neuro-Behçet no están categorizadas y se consideran inespecíficas por sí solas. Unos autores españoles publican un segundo y un tercer caso explorado tanto con TC como con RM (12). Un varón de 32 años presentó bruscamente fiebre, cefalea, vómitos, confusión, rigidez de nuca y oftalmoplejia. La TC con y sin contraste fue normal. La RM mostró una lesión de 5 mm en la protuberancia compatible con isquemia. Otro varón de 40 años con episodios previos de afectación neurológica y con Hemiparesia y disartria residuales ingresó por erupción cutánea, artritis, epididimitis y empeoramiento de los síntomas neurológicos. Tanto la TC como la RM mostraron lesiones bilaterales a nivel de la cápsula interna. Los dos pacientes mejoraron con prednisolona pero no se describen ni TC ni RM de control. Los autores realzan la capacidad de la RM para detectar pequeñas lesiones invisibles para la TC. Ellos creían que el suyo era el segundo trabajo con RM, pero en su revisión bibliográfica no encontraron dos

publicaciones previas, especialmente un interesante estudio que trata de clasificar las lesiones neurológicas de las vasculitis y diferenciarlas de las de la Esclerosis Múltiple.

Este trabajo de Miller y cols. (430) es el verdadero segundo estudio de la enfermedad de Behçet con RM en donde se aportan 5 casos con Neuro-Behçet y los 2 primeros casos de Enfermedad de Behçet sin Neuro-Behçet con exploración RM del encéfalo.

Miller parte de la frecuente asociación de las manifestaciones neurológicas con los síndromes vasculíticos y hace especial referencia al Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que las presenta el 40% de los casos (431,432), y a la Enfermedad de Behçet, en el 18% de los casos (6). Los hallazgos clínicos en ambas enfermedades sugieren un daño multifocal del SNC y su curso suele ser episódico con brotes y remisiones. Como la población afectada corresponde a adultos jóvenes al igual que la Esclerosis Múltiple, ambos procesos son incluidos en el diagnóstico diferencial de esta enfermedad. Normalmente los datos clínicos acompañantes permiten establecer el diagnóstico correcto pero éste se complica cuando las manifestaciones son predominantemente neurológicas. Las alteraciones en la RM en la Esclerosis Múltiple están bien caracterizadas, y la mayoría de las veces consisten en lesiones múltiples periventriculares (433,434). Sin embargo, estas lesiones pueden aparecer en la enfermedad vascular cerebral, generalmente en pacientes mayores y con enfermedad arteriosclerótica. El LES produce grandes infartos cerebrales, múltiples lesiones en la sustancia blanca y cambios focales en la sustancia gris (435,436), mientras que la Enfermedad de Behçet produce principalmente lesiones focales a nivel del tronco del encéfalo (11,12). Diez pacientes de este estudio mostraron lesiones periventriculares similares a las descritas en la Esclerosis Múltiple (3 Neuro-LES, 2 Neuro-Behçet y 1 Panarteritis Nodosa, y cuatro pacientes con vasculitis pero sin afectación neurológica: 3 LES, 2 Enfermedad de Behçet y 1 paciente con Síndrome de Cogan). Sin embargo había algunos hallazgos que permitían la

distinción entre Esclerosis Múltiple y Vasculitis:

1. Los cambios periventriculares de los pacientes con vasculitis son en general más leves, mientras que en la Esclerosis Múltiple son más irregulares y extensos.
2. Tres de los pacientes tenían pequeñas lesiones Hemisféricas sin lesiones periventriculares, lo cual no había sido registrado en los 114 pacientes con Esclerosis Múltiple definida revisados por los autores (434).
3. En 2 pacientes con LES se visualizó una lesión típica de infarto en el territorio de una arteria cerebral lo cual sugiere claramente un origen vascular.
4. En otros 2 casos se apreciaron múltiples lesiones corticales o lesiones de atrofia cortical también sugestivas de enfermedad vascular.

El edema produce hiperseñal T2 en la RM, y en la Esclerosis Múltiple el edema es muy probablemente una causa importante del aumento de señal que producen, también en T2, las placas agudas. Hay evidencias apoyadas por estudios anatomopatológicos experimentales y en humanos que indican que la gliosis astrocítica, por incremento de la cantidad de citoplasma por unidad de volumen de la sustancia blanca produce una señal anormal en la RM (434), lo cual se relaciona con la Esclerosis Múltiple. Los cambios hasta ese momento descritos en el LES y la Enfermedad de Behçet consistían en infartos, Hemorragia, pérdida de fibras mielínicas, necrosis y gliosis (105,437,438). Estos cambios podrían producir un incremento del contenido de agua del tejido y por lo tanto aumentar la señal en T2 en la RM por varios mecanismos: edema e infiltración celular en el infarto agudo, extravasación de sangre en la Hemorragia aguda y gliosis astrocítica en los infartos crónicos. Finalmente los autores concluyen que, a pesar del número limitado de pacientes con estudio mediante TC y RM, la RM detecta más lesiones y siempre detecta las lesiones que aparecen en la TC.

Una reciente comunicación presentada en la 7ª Conferencia Internacional de Túnez hizo referencia al diagnóstico diferencial específico de las lesiones

encontradas en la RM de pacientes con LES, Esclerosis Múltiple y Enfermedad de Behçet (455). Dos neurorradiólogos “ciegos” valoraron las RM de 34 pacientes con Neuro-Behçet , 22 con Esclerosis Múltiple y 7 con Neuro-LES. El tronco cerebral y/o los ganglios basales fueron las áreas más afectadas en todos los casos agudos de Neuro-Behçet (12 de 34); el 75% de las lesiones eran grandes y confluentes y la mayoría se extendían del tronco cerebral al diencefalo y ganglios basales. Mientras que en los casos crónicos de Neuro-Behçet las lesiones predominantes estaban en el tronco cerebral y ganglios basales (36%), en la sustancia blanca Hemisférica (35%) y el 27% restante no mostraba lesiones parenquimatosas (los autores no refieren si las habían tenido previamente o eran casos de Neuro-Behçet sin lesiones en la RM). En los pacientes con Neuro-Behçet las lesiones de la sustancia blanca Hemisférica estaban distribuidas de forma semejante entre las zonas periventriculares y no periventriculares, mientras que los casos de Esclerosis Múltiple tenían una distribución mucho más predominantemente periventricular, y las del LES eran no periventriculares en su mayoría. La atrofia del tronco cerebral se apreció en el 21% de los casos de Neuro-Behçet , con una especificidad del 96,5%. En ausencia de atrofia cortical su especificidad fue del 100%. El diagnóstico “ciego” de los neurorradiólogos fue correcto en el 100% de los casos agudos de Neuro-Behçet y el 95.5% de los casos de Esclerosis Múltiple, mientras que solo acertaron el 40% de los casos de Neuro-Behçet crónico. La mayoría de estos casos fueron interpretados como Esclerosis Múltiple. Sus conclusiones eran que las lesiones extensas del tronco cerebral y ganglios basales son diagnósticas de Neuro-Behçet agudo, pero sin embargo, las lesiones de la sustancia blanca Hemisférica son indistinguibles de las de la Esclerosis Múltiple. Estas afirmaciones refuerzan la opinión de que la encefalitis de tronco puede ser un criterio diagnóstico “mayor”, y realzan el interés de este estudio ya que las imágenes que presentan nuestros pacientes corresponderían a las de Neuro-Behçet crónico, y por lo tanto podrían confundirse con lesiones “tipo Esclerosis Múltiple”.

A pesar de los pocos estudios publicados hasta este momento, los hallazgos

en la RM del Neuro-Behçet parecen clasificarse en: Lesiones del tronco cerebral, y lesiones Hemisféricas subcorticales y periventriculares. En 1989, Kataoka y cols. (84) tratan de perfilar el subtipo "tronco cerebral" del síndrome Neuro-Behçet. Presentan dos casos estudiados con TC y RM, y hacen un seguimiento de los pacientes en las fases aguda y crónica del proceso. La primera conclusión que sacan es que la TC no permite hacer una evaluación seriada cómoda del tronco cerebral en estos pacientes, siendo la RM muy superior. Los estudios realizados mediante TC ya habían demostrado que en la fase aguda de esta enfermedad había aumento de tamaño y baja densidad asociada a realce marginal transitorio en el tronco cerebral y el diencéfalo, y durante la fase crónica había atrofia del tronco cerebral, disminución de la densidad sin resalte y aumento del tercer y cuarto ventrículos debido a la atrofia. El realce de las lesiones de baja densidad se veía sólo durante las fases agudas o las exacerbaciones, y el efecto persistía durante varios meses probablemente dependiendo de la intensidad del proceso "inflamatorio" en cada caso. La RM muestra varias características del síndrome con las exploraciones secuenciales. En la fase aguda muestra sobre todo lesiones de hiperseñal amplia en el tronco cerebral en T2. En la fase crónica hay una señal baja en T2. La RM muestra lesiones más extensas que la TC (84,192,439). Las lesiones que encuentran en sus casos no pueden ser explicadas por la afectación de un territorio vascular y consideran, sobre la base de los hallazgos histológicos antes comentados, que las lesiones se deben a una reacción inflamatoria de distintos vasos y especialmente del sistema venoso (84).

Kazui y cols.(196) demuestran en 1991 la utilidad del uso de Gadolinio-DTPA para localizar las lesiones activas y para hacer el seguimiento de éstas. Las lesiones más activas o precoces se realzan con Gadolinio, mientras que las lesiones más antiguas no se realzan. Incluso con Gadolinio aparecen lesiones invisibles para la TC con contraste y la RM sin contraste. Ya que el Gadolinio indica ruptura de la barrera Hemato-encefálica los resultados de los autores apoyan que su infusión permite detectar focos inflamatorios activos con destrucción de dicha barrera (196).

También comunican, como ya vimos antes, que con el tratamiento esteroideo muchas lesiones desaparecen y otras dejan de realizarse con Gadolinio.

En la tabla 2.3 se muestran los hallazgos de los 10 primeros pacientes estudiados mediante resonancia magnética.

Finalmente, en 1991 un grupo de autores de Arabia Saudí publica dos trabajos (85,191) en los que revisan su experiencia aportando 16 casos más a los ya publicados y perfilan definitivamente las características de las lesiones del Neuro-Behçet que se detectan con la RM.

Consideran a ésta muy superior a la TC ya que las áreas del neuroeje habitualmente afectadas son difíciles de explorar para la TC. Además la RM es capaz de distinguir zonas de edema e inflamación utilizando diferentes exposiciones.

Las lesiones características consisten en pequeños focos de hiperseñal en T2, que son iso o hipointensos con respecto a la señal del tejido cerebral en T1. Las lesiones pueden ser circulares, lineales, smilunares o irregulares y se localizan más a menudo en el tronco cerebral, especialmente alrededor de los pedúnculos cerebrales y en la protuberancia. El tálamo y los ganglios basales son la segunda localización, y lesiones similares se pueden ver en los Hemisferios cerebrales, médula espinal o cerebelo. Probablemente representan infiltración por células inflamatorias, desmielinización y edema, que pueden disminuir en respuesta a corticoides solos, o en combinación con fármacos inmunosupresores. Aunque se ha documentado su total reversibilidad, estos autores sólo encuentran una disminución en el tamaño y en la intensidad de la señal. Con la evolución, algunos de los focos tienden a adquirir una señal de baja intensidad en T2, que puede estar relacionada con depósitos de Hemosiderina resultantes de la diapedesis y Hemorragia de los focos de inflamación aguda y necrosis (191).

Tabla 2.3.- Los 10 primeros casos de Neuro-Behçet estudiados mediante RM .-

Autor (referencia) año	Nº de paciente Manifestaciones clínicas	Hallazgos RM
Willeit (11) 1986	1. Discinesia, cefalea, inestabilidad, pérdida parcial de visión en OD	Hiper captación (T2) en porción superior izda. del tronco cerebral (12mm)
Miller (430) 1987	2. Síndr. de tronco cerebral agudo	Hiper captación en protuberancia izda., mesencéfalo dcho., radiación óptica-cápsula interna dcha., putamen-cáps. Interna dcha., asta frontal izda.
	3. Episodio de vértigo y ataxia transitorios	Hiper captación periventricular irregular, lesiones discretas en la sustancia blanca parietal izda.
	4. Mielopatía transversa subaguda (D2)	Cambios periventriculares múltiples, leves e irregulares.
Fukuyama (192) 1987	5. Síndr. de tronco cerebral	Lesiones en tronco cerebral
Vidaller (12) 1988 -español-	6. Fiebre, cefalea, vómitos, confusión, rigidez de nuca, oftalmoplejía	Hiperseñal de 5mm en protuberancia
	7. Hemiparesia y disartria como secuelas. Empeoramiento.	Hiperseñal en cáps. Interna bilateral
Kataoka (84) 1989	8. Cefalea, diplopía, debilidad progresiva izda.	Hiperseñal en la sustancia blanca de la protuberancia dcha.
	9. Debilidad progresiva del lado dcho.	Hiperseñal desde la protuberancia superior al diencéfalo con afectación del tronco cerebral, ambos pedúnculos, pedúnculo cerebeloso superior, tectum mesencefálico y brazo post. Cáps. Int. De predominio dcho.
Kazui (197) 1991	10. Fiebre, cefalea, disartria, diplopia	Lesiones de baja intensidad en cápsulas internas, ganglios basales, corona radiada bilateral (T1); lesiones más extensas de hiperseñal en el lado dcho. De la protuberancia, ambas cápsulas internas, ganglios basales y corona radiada. Estas últimas se realizaban con Gadolinio-DTPA. El Ga evidenció lesiones que no se veían en T2 pero no resaltó otras lesiones que sí se veían.

Uno de estos autores revisa nuevamente sus casos en 1993 (440). Los hallazgos en la RM de 52 pacientes le permiten dibujar un esquema que se reproduce a continuación (Fig. 2.5) en donde muestra la localización de las lesiones.

Las lesiones del Neuro-Behçet detectadas en la RM pueden disminuir aunque su total desaparición está escasamente documentada (11,197). El grupo de neurorradiólogos e internistas del Hospital Pitie-Salpetriere de París revisaron específicamente 10 casos para ver como evolucionaban sus lesiones (453). En todos los casos la primera RM mostró múltiples áreas de señales hiperintensas en T2, sin efecto masa, distribuidas en la sustancia blanca y los ganglios basales. En 5 casos con un total de 23 hiperseñales las lesiones disminuyeron: 10 de 12 lesiones del tronco cerebral, 2 de 5 lesiones de los ganglios basales y 3 de 6 de las lesiones de la sustancia blanca Hemisférica disminuyeron de forma significativa. Entre todas ellas, una lesión confluyente de la protuberancia y otra de la cápsula interna desaparecieron totalmente; sin embargo ninguna de las RM de control (hasta 2 años de evolución) regresó totalmente a la normalidad. En 6 casos (uno está incluido en los 2 grupos, ya que después de evolucionar favorablemente y disminuir sus lesiones tuvo un nuevo brote con una lesión invariable) con 22 hiperseñales no hubo mejoría. Las lesiones iniciales se distribuyeron en el tronco cerebral (n=7), ganglios basales y tálamo (n=6), y en la sustancia blanca Hemisférica (n=9). En general su tamaño era muy pequeño (n=15), algunas de aspecto nodular de menos de 5 mm de diámetro (n=4) y unas pocas eran más extensas (n=3). Las RM de control fueron idénticas en 5 casos y un paciente tuvo un ligero incremento de una lesión periventricular sin manifestaciones clínicas.

Una comunicación presentada en la 7ª Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Behçet celebrada en octubre de 1996 en Túnez por un grupo de autores griegos describió un caso con desaparición de las lesiones previas mientras que otros 4 casos más persistían con lesiones en la RM (454).

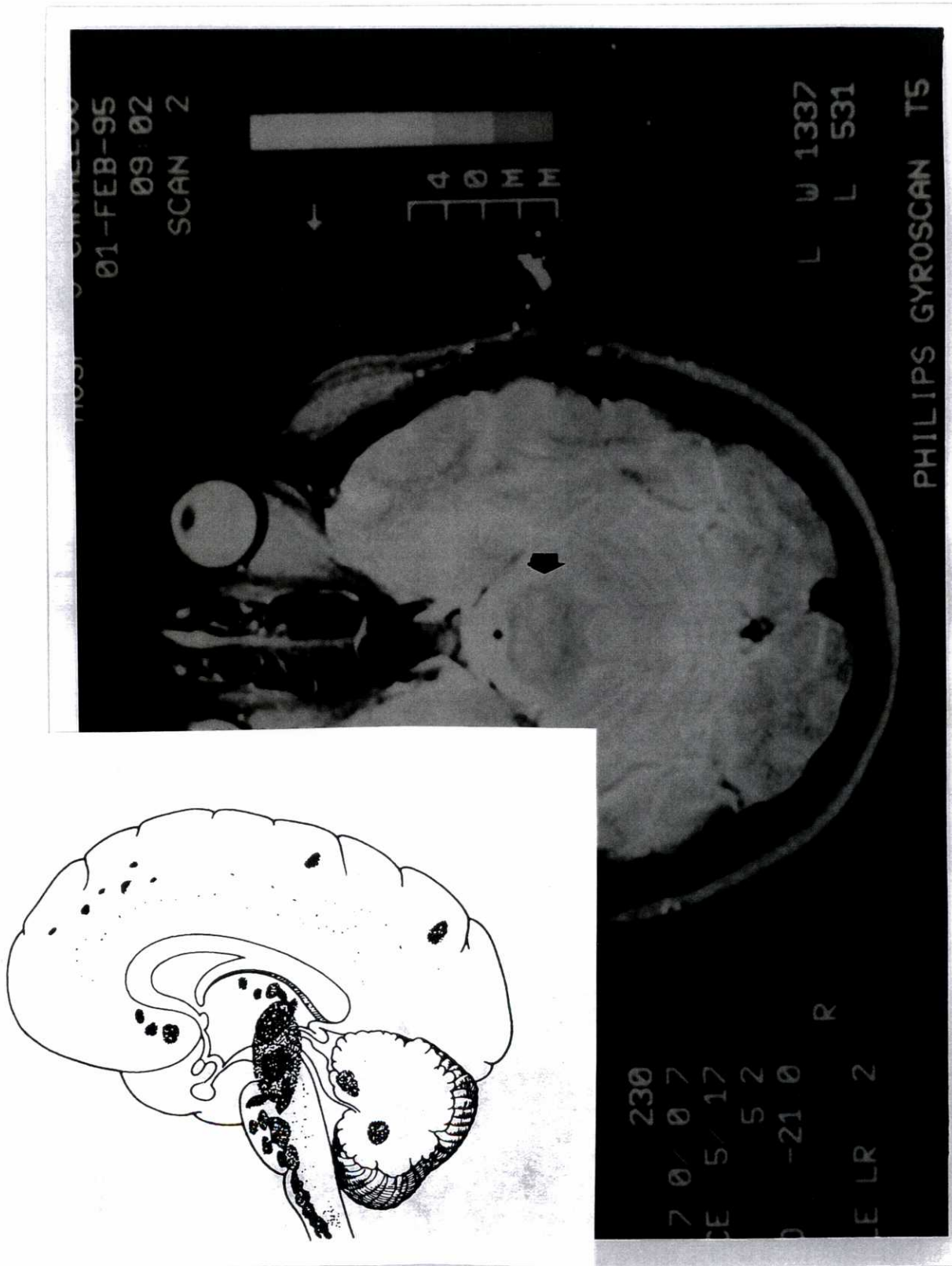


Figura 2.5.- RM encefálica/T2.- Areas de hiperseñal en región bulbo-protuberancial en paciente con Neuro-Behçet clínico (Encefalitis de Tronco Cerebral).

En el dibujo: Representación esquemática de las áreas afectadas con mayor frecuencia en el Neuro-Behçet y su localización en la RM (ref. 440).

Ya comentamos que en la fase aguda las lesiones tienen un importante edema y probablemente sea por eso por lo que pueden disminuir con tratamiento esteroideo (195). Algunas publicaciones describen la regresión de las lesiones como, por ejemplo, un caso con casi completa desaparición de una lesión de la cápsula interna (195) u otro con una ligera señal residual periacueductal después de una extensa lesión en la protuberancia (85), sin embargo sólo se ha reseñado la recuperación *ad integrum* con una RM estrictamente normal en dos ocasiones (11,197) después de tratamiento con esteroides y azatioprina y esteroides solos, respectivamente. En el estudio francés comentado anteriormente (453) 2 lesiones desaparecieron totalmente al cabo de un año de seguimiento: una extensa lesión de la cápsula interna y una gran área de hiperseñal en la protuberancia. Sin embargo tampoco encontraron ningún paciente con una RM de control estrictamente normal, a pesar de que los pacientes habían mejorado; si bien los autores no comentan si quedaron con secuelas o no.

2.2.4.7 Alteraciones en tomografías de emisión de positrones (PET/SPECT).-

Se carece de suficiente información y experiencia con la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada por emisión de protón único (SPECT) cerebral, aunque al igual que la RM parecen ser útiles para el diagnóstico de las lesiones de Neuro-Behçet (194,197). Así, mientras la RM es una técnica útil para detectar las lesiones del SNC en el Neuro-Behçet y para monitorizar su estado clínico y respuesta al tratamiento, la PET y SPECT son técnicas útiles para comprender mejor los aspectos hemocirculatorios y metabólicos de la enfermedad. Sus principales limitaciones son que carecen de especificidad y en la actualidad todavía está en estudio su sensibilidad.

2.2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.-

La afección del SNC en la Enfermedad de Behçet debe diagnosticarse precozmente, lo que puede conseguirse si se presta suficiente atención a los otros criterios de la misma y especialmente a la aftosis bipolar. En el diagnóstico diferencial deben entrar la Esclerosis Múltiple, los tumores cerebrales, la compresión medular, la Hipertensión Endocraneana Benigna idiopática, las parálisis aisladas de los nervios craneales, la meningitis crónica, la neurosarcoïdosis, neurosífilis y accidente cerebral vascular (ACV) entre otros. En algunos casos el diagnóstico diferencial con procesos infecciosos puede ser muy difícil, lo que ocasiona un retraso en el comienzo del tratamiento en espera de los resultados de estudios bacteriológicos exhaustivos que resultan negativos. Sólo teniendo presente la posibilidad de una Enfermedad de Behçet y buscando sistemáticamente la aftosis bipolar, uveítis, etc. podrá precisarse la verdadera naturaleza de aquellas manifestaciones neurológicas. Conviene recordar que mientras la meningoencefalitis suele ir precedida de las otras manifestaciones de la Enfermedad de Behçet, la Hipertensión Endocraneana Benigna es, a veces, la primera manifestación y no será hasta más tarde cuando la evolución ulterior confirmará la Enfermedad de Behçet.

2.2.6 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.-

Muchos de los casos publicados de Enfermedad de Behçet con evolución mortal eran portadores de complicaciones neurológicas. La mortalidad del Neuro-Behçet se ha visto reducida actualmente desde el 21%-41% (2,4) de las series antiguas hasta el 5%-12% de las actuales (6,100). En la serie de Chajek T (6) con 41 pacientes con Enfermedad de Behçet, doce desarrollaron manifestaciones neurológicas y sólo dos presentaron secuelas permanentes mientras que los diez restantes se recuperaron por completo. Bousser MG (107), con veinticuatro casos, no

registró ninguna muerte, aunque la frecuencia de formas graves fue del 39% y, excepto en dos pacientes en los que la afección neurológica fue de entrada grave y no regresiva, los demás han seguido una evolución a brotes desarrollando un cuadro clásico de afección motora central con signos pseudobulbares, parálisis de nervios craneales y signos cerebelosos. En la serie de Serdaroglu P (101), con 46 casos, tras un seguimiento medio de 12 ± 4 meses, sólo tres pacientes empeoraron de su sintomatología neurológica. Con todo, el peso de la evidencia de un curso imprevisible hace que el pronóstico a formular sea reservado.

2.2.7 TRATAMIENTO.-

No hay tratamiento definitivamente eficaz ni específico de la Enfermedad de Behçet, habiéndose utilizado múltiples fármacos con la intención de controlar el proceso. Los resultados que se obtienen hay que valorarlos con precaución, dada la imprevisible evolución de la enfermedad, la falta de marcadores de actividad y pronóstico satisfactorios y el hecho de que la mayor parte de los estudios son retrospectivos y/o incluyen a pocos enfermos.

Las formas graves de Neuro-Behçet suelen ser todas mielomeningoencefalitis y se tratan con glucocorticoides en dosis de 1 mg/kg/d y puede asociarse colchicina y aspirina (107). Puesto que los brotes neurológicos tienden a recidivar, especialmente cuando los esteroides se reducen, actualmente el tratamiento propuesto para estas manifestaciones es el inmunosupresor siendo con el clorambucil con el que se tiene más experiencia (0,1-0,2 mg/kg/d). También se han utilizado bolus de ciclofosfamida (750 mg/m²/mes) con relativos buenos resultados y mejor tolerancia que la administración oral. Es difícil opinar sobre la eficacia de la plasmaféresis (107). El papel eficaz de la talidomida asociada a los glucocorticoides y clorambucil en el tratamiento de Neuro-Behçet ha sido comunicado en algún caso (198). Hay también comunicado algún caso de meningoencefalitis en la Enfermedad de Behçet que ha

remitido espontáneamente (108).

El tratamiento de la Hipertensión Endocraneana Benigna no está claro. Bousser MG (199) y Borer H (132) consideran que deben tratarse precozmente con glucocorticoides y anticoagulantes. La afección pulmonar concomitante puede constituir una contraindicación relativa al tratamiento anticoagulante prolongado. Recientemente Wechsler B et al (136) han comunicado 25 casos, entre 250 pacientes con Enfermedad de Behçet, con Trombosis Venosa cerebral probada angiográficamente y con Hipertensión Endocraneana Benigna como manifestación clínica más frecuente. El tratamiento consistió en una combinación de heparina y glucocorticoides (19 enfermos), heparina sola en tres y glucocorticoides solos en otros tres. Los síntomas neurológicos mejoraron rápidamente en todos ellos. Diecinueve de los 25 recibieron anticoagulación a largo plazo y otros dos únicamente aspirina. En dos pacientes inicialmente no tratados la enfermedad recidivó. En los tratados no apareció ni atrofia óptica ni recidiva. La recanalización total o parcial del seno ocluido fue frecuente. Después de tres años de seguimiento el pronóstico de la trombosis del seno dural era satisfactorio. Para aquellos casos en los que no tiene lugar la recanalización, la hipertensión persistente y su repercusión ocular pueden eventualmente obligar a practicar una derivación quirúrgica del LCR.

2.3 LA RESONANCIA MAGNÉTICA

2.3.1 HISTORIA

Una excelente revisión del tema se encuentra en el trabajo de J Gili (200).

La historia de la Resonancia Magnética (RM) empieza en 1946 cuando Félix Bloch en la Universidad de Stanford, y Edward Purcell, en la Universidad de Harvard, demuestran que ciertos núcleos pueden absorber energía de la radiofrecuencia y generar a su vez una señal de radiofrecuencia bajo campos magnéticos intensos, que puede ser captada por una antena receptora. Ambos autores recibieron el Premio Nobel en 1952. La frecuencia a la cual absorbían energía se llamó frecuencia de resonancia y el experimento, fenómeno de resonancia magnética nuclear.

El estudio de la señal detectada mostraba una variación en concordancia con las distintas estructuras moleculares en las que se encontrasen los núcleos estudiados y desde entonces la resonancia magnética nuclear viene aplicándose al análisis de la estructura molecular. En 1971, R.V. Damadian sugirió la posibilidad de discriminar entre tejido normal y neoplásico en ratas, mediante el estudio de la señal captada con RM de los núcleos de hidrógeno de los tejidos, y en 1972 hizo la primera patente para un aparato capaz de detectar tejidos cancerosos mediante RM.

Paul Lauterburg, en 1973, publicó el que sería el avance definitivo en el uso de esta técnica. Realizó la primera tomografía de dos tubos llenos de agua haciéndolos girar sobre un eje perpendicular a la dirección de un gradiente magnético previamente establecido y obteniendo a través de un análisis de las frecuencias de resonancia diversas proyecciones espaciales del objeto que mediante un proceso matemático de reconstrucción permitieron conseguir una imagen tomográfica. En 1979 obtuvo las primeras tomografías de una cabeza humana y en 1981 fue instalado

el primer prototipo de tomógrafo por resonancia magnética en el Hospital Hammersmith de Londres.

2.3.2 RESONANCIA MAGNÉTICA Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.-

La RM comenzó a utilizarse en humanos para explorar el interior de la cavidad craneal como ya hemos mencionado anteriormente. Pronto se pudo comprobar que ofrecía más posibilidades que la Tomografía Computerizada (TC) y especialmente en la fosa posterior no tenía los problemas generados por los artefactos de origen óseo. Sin embargo, se presentó un problema. La RM era capaz de mostrar con mayor expresión lesiones que visualizaba la TC pero además mostraba otras imágenes de difícil o imposible correlación clínica. Estas imágenes de hiperintensidad que a menudo se localizan bien periventriculares o subcorticales son objeto de diversos estudios. Inicialmente denominadas cantos (rims), tapones (caps) u objetos brillantes no identificados (UBO), aparecen en los estudios realizados a pacientes con enfermedad vascular cerebral y se intenta categorizarlos (201). Las señales de canto (rim) se mostraron frecuentes en los controles y aumentaba su presencia con la edad, pero si eran señales amplias o con morfología de tapón o UBO entonces se asociaban a patología y aparecían con mucha mayor frecuencia en los pacientes con ictus y hemorragias que en los controles. Los UBO y los tapones se asociaban con historia de hipertensión, mientras que los rim lo hacían con la diabetes. En este mismo estudio los autores no encuentran relación entre estas lesiones y enfermedades como la de Alzheimer, demencia multiinfarto y enfermedad de Binswanger.

Fazekas y cols (202) estudian postmortem a seis pacientes entre 52 y 63 años que tenían hiperseñales puntiformes en la sustancia blanca. Histológicamente encuentran áreas de mielinización reducida con atrofia del neuropilema alrededor de arterias fibroialinizadas además de diferentes estados de daño perivenoso. Este

último variaba desde una transformación espongiiforme del neuropilema y focos dispersos de desmielinización hasta extensas áreas perivenosas con severa rarefacción de las fibras de mielina. Concluyen que las lesiones hiperintensas en el cerebro de personas de edad se corresponden más con daño perivascular menor que con verdaderas lesiones de infarto.

El tema se extiende y Uhlenbrock y cols (203) hacen una extensa discusión sobre la utilidad del T1 de la RM para distinguir entre Esclerosis Múltiple, Lesiones de la sustancia blanca y la encefalopatía arteriosclerótica subcortical. Las placas de la Esclerosis Múltiple se localizan predominantemente en la región subependimaria, mientras que las lesiones “vasculares” de la sustancia blanca están localizadas principalmente en la orilla de las ramas cerebrales medias superficiales y los vasos largos medulares perforantes profundos en el centro semioval. Las lesiones infratentoriales son mucho más frecuentes en la Esclerosis Múltiple. Del mismo modo las lesiones confluentes en los ventrículos laterales se acompañan frecuentemente de lesiones similares alrededor del tercer ventrículo, acueducto de Silvio y cuarto ventrículo, lo cual es muy infrecuente en la encefalopatía subcortical arteriosclerótica. En la Esclerosis Múltiple muchas de las lesiones visibles en T2 tienen una composición celular o intracelular que las hace visibles también en T1 como zonas con intensidad de baja señal y límites más o menos distintos. Pero las lesiones “vasculares” de la sustancia blanca y de la encefalopatía subcortical escleroatrófica representan fundamentalmente desmielinización y por lo tanto se ven en T2 pero su correspondencia en señal de baja intensidad en T1 es excepcional. En algunas raras excepciones hay lesiones de baja señal que representan infartos lacunares o dilatación de los espacios de Virchow-Robin.

Las anomalías de la sustancia blanca que se detectan con la RM se resumen en la tabla siguiente:

Condición	Hallazgos RM
Esclerosis Múltiple	Lesiones periventriculares, asimétricas y multifocales
Encefalomiелitis aguda diseminada	Pueden ser idénticos a la EM. En muchos casos simétricos.
Senilidad	Extensión menor que en la EM. No afectación de la fosa posterior
Enfermedad de Behçet	Afectación importante del tronco
Enfermedad cerebrovascular	Lesiones amplias en territorios arteriales que incluyen corteza. También pequeñas lesiones. Afectación difusa periventricular y subcortical.
Encefalitis HIV	Lesiones punteadas en la sustancia blanca que pueden afectar a los ganglios basales. Patrón difuso en el síndrome de demencia-Sida. En general son lesiones en sustancia blanca parcheadas o confluentes que respetan la corteza y la sustancia blanca subcortical.
Hidrocefalia	Señal incrementada difusa y uniforme periventricular
Leucodistrofias	Lesiones en sustancia blanca con distribución y localización

	extremadamente variable pero generalmente extensas y simétricas.
Jaqueca	Ocasionales y escasas áreas de señal incrementada
Neurosarcoidosis	Pueden ser idénticas a la EM, pero con mayor afectación basal y meníngea. Provoca lesiones difusas parenquimatosas o masas intracerebrales, así como dilatación de los espacios perivasculares.
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Lesiones múltiples de gran tamaño con afectación de la región subcortical (diag. dif. con Encefalitis HIV).
Lupus Eritematoso Sistémico	Muchas lesiones subcorticales. Pueden afectar territorios arteriales

2.4 POTENCIALES EVOCADOS

2.4.1 CONCEPTO

Para una excelente revisión sobre el tema, consultar la referencia 204.

Una respuesta evocada (denominada en ocasiones potencial evocado o provocado) es el registro de la actividad eléctrica producida por grupos neuronales situados en la médula espinal, tronco encefálico, tálamo o hemisferios cerebrales, tras la estimulación de alguno de los sistemas sensoriales a través de estímulos visuales, auditivos o táctiles. La amplitud de estos potenciales, registrada en el cuero cabelludo y utilizando electrodos electroencefalográficos habituales oscila entre menos de 0.5 y 20, μV . Debido a su voltaje extremadamente pequeño, no se suelen reconocer en el trazado del EEG por la actividad de fondo del propio EEG que suele tener 50 μV o más de amplitud. Por tanto, se deben aplicar técnicas especiales que requieren la utilización de ordenadores sencillos para extraer el trazado de la respuesta evocada en la que estamos interesados y separarla de la actividad continua de fondo del EEG. Estas técnicas se denominan «promedio» debido a que el proceso implica la repetición de 100 a 1000 estímulos con el registro de la actividad eléctrica durante un intervalo de tiempo breve tras cada estímulo. La actividad electroencefalográfica aleatoria y de fondo que, en cualquier momento después del estímulo, es en ocasiones negativa y a veces positiva en su polaridad tiende a desaparecer tras la repetición suficiente. No obstante, la respuesta evocada permanece constante frente al estímulo y, para cualquier momento determinado tras la estimulación, siempre tiene la misma señal eléctrica y la misma configuración. Por tanto, la respuesta evocada aumenta con la repetición, mientras que la actividad media de fondo se hace más pequeña. Es importante utilizar amplificadores especiales, aplicar los electrodos a la superficie del cuero cabelludo con mucho cuidado y realizar los estímulos en los momentos precisos con un mínimo de artefactos eléctricos acompañantes. Estas respuestas evocadas constituyen una

extensión sensible y objetiva del examen neurológico clínico del sistema sensorial que está siendo estudiado, aunque no son específicas desde el punto de vista etiológico y deben ser cuidadosamente integradas en la situación clínica por el neurólogo familiarizado con la utilización clínica de la prueba. Es el neurólogo el que debe decidir si está indicada la realización de otros procedimientos para diferenciar las causas posibles de la alteración en la conducción.

2.4.2 POTENCIALES EVOCADOS SOMATOSENSORIALES (PESS).

Los potenciales evocados somatosensoriales (PESS) están producidas por pequeños estímulos eléctricos indoloros realizados en fibras sensitivas de gran calibre en nervios mixtos de la mano o la pierna. La descarga aferente se registra a muchos niveles a medida que asciende por las vías somatosensoriales, y se puede registrar una serie de ondas que reflejan la actividad en los troncos nerviosos periféricos, en los haces de la médula espinal, en los núcleos delgado y cuneiforme, las estructuras protuberanciales, cerebelosas o ambas, el tálamo, las radiaciones talamocorticales y los campos sensitivos primarios de la corteza cerebral.

Las lesiones de estas vías a cualquier nivel alteran las ondas subsiguientes, lo que permite la localización y la obtención de datos confirmadores

Las respuestas evocadas se pueden utilizar para una única valoración de los pacientes (descartar la presencia de lesiones en las diferentes vías ya comentadas) o bien como un método cuantitativo para el seguimiento de la evolución de un paciente con objeto de comprobar una mejoría o un deterioro funcional a medida que transcurre el tiempo; también pueden ser útiles para vigilar el tratamiento y en otras circunstancias. Otro campo en el que pueden tener utilidad es el control indirecto de la función del nervio óptico, el tronco encefálico o la médula espinal durante las intervenciones neuroquirúrgicas que implican la realización de manipulaciones en

estas estructuras. Debido a que los PESS no se afectan por la anestesia general ni por los barbitúricos a dosis elevadas, también pueden ser útiles para el seguimiento de la función del SNC en los pacientes que permanecen en coma. Las respuestas evocadas auditivas y somatosensoriales de mayor latencia se vienen estudiando desde hace varios años. Estas respuestas son básicamente corticales se afectan de forma muy importante por la somnolencia, la falta de atención y otras variables difícilmente controlables, y no han demostrado tener utilidad en la clínica. Tampoco son útiles las respuestas evocadas visuales producidas por destellos estroboscópicos. Estas últimas son muy útiles para la valoración de las vías visuales en lactantes y niños pequeños que no cooperan en grado suficiente como para observar el patrón «en tablero de ajedrez» y en los adultos que están siendo intervenidos quirúrgicamente o que permanecen en coma.

3

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Se indican a continuación los objetivos clasificados dentro de cada fase del estudio.-

A. Estudio PRELIMINAR.-

1. Realizar un censo aproximado de pacientes con Enfermedad de Behçet en Galicia que nos permita aproximarnos a la prevalencia de la enfermedad.
2. Averiguar si los pacientes gallegos tienen un perfil clínico distinto, con características especiales o, por el contrario, tienen unas características superponibles a todos los pacientes con Enfermedad de Behçet.

Este paso es imprescindible para saber si las conclusiones de la segunda fase del estudio (estudios transversal y longitudinal) son aplicables a los pacientes con Enfermedad de Behçet en general o sólo a los pacientes gallegos.

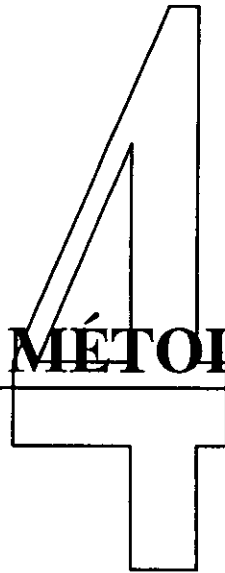
B. Estudio TRANSVERSAL.-

3. Valorar la utilidad de la Resonancia Magnética y los Potenciales Evocados Somatosensoriales (en uso combinado o individual) en la detección de lesiones asintomáticas del Sistema Nervioso Central en pacientes con Enfermedad de Behçet sin Neuro-Behçet.
4. Conocer las características clínicas de los pacientes con Enfermedad de Behçet sin Neuro-Behçet que presenten alteraciones en la Resonancia Magnética y/o Potenciales Evocados Somatosensoriales.

C. Estudio LONGITUDINAL.-

5. Conocer la evolución de las lesiones subclínicas detectadas por la Resonancia Magnética en pacientes con Enfermedad de Behçet sin Neuro-Behçet.

MATERIAL Y MÉTODO



4. MATERIAL Y MÉTODO.-

4.1 ESTUDIO PRELIMINAR (A).-

Para recoger la información correspondiente a los pacientes con Enfermedad de Behçet de Galicia utilizamos el protocolo discutido en la I reunión del grupo ibérico de estudio de la Enfermedad de Behçet. Un ejemplo de este protocolo se muestra al final del libro.

Se enviaron protocolos a todos los hospitales de Galicia con Unidad/Servicio de Reumatología y se celebró una reunión especial coincidente con la reunión oficial de la Sociedad Gallega de Reumatología. Se acordó intentar reunir el número máximo de casos recogiendo todos los casos diagnosticados en cada hospital y enviar la información durante el año 1990. Los hospitales participantes fueron: Hospital de la Costa de Burela, Xeral de Lugo, Comarcal de Monforte, Virgen del Cristal de Orense, Arquitecto Marcide de Ferrol, Juan Canalejo de La Coruña, Xeral de Galicia de Santiago, Montecelo de Pontevedra, y Clínica Povisa, Xeral y Meixoeiro de Vigo.

Los protocolos se remitieron a nuestro servicio en donde se analizaron los datos utilizando el paquete estadístico SPSS. Se realizaron tablas de frecuencias de todos los datos recogidos.

Las condiciones de inclusión en el estudio para la recogida inicial de datos eran que los pacientes estuvieran diagnosticados de Enfermedad de Behçet por cualquiera de los sistemas de diagnóstico o clasificación que han sido utilizados sucesivamente en esta enfermedad. Para la inclusión definitiva en el estudio clínico se exigió la clasificación del Grupo Internacional (ref. 89).

Los pacientes fueron evaluados mediante Anamnesis, Exploración, Test de Patergia, determinación de Velocidad de Sedimentación (Westergreen), Hemograma completo, Bioquímica general con función hepática, renal e iones, orina elemental, Inmunoquímica con Factor Reumatoide, Complementos, Proteinograma, Anticuerpos Antinucleares, Anticuerpos AntiDNA de doble cadena, Anticuerpos antiCitoplasma de

los Neutrófilos, estudio de coagulación y determinación de los Antígenos de Histocompatibilidad.

4.2 ESTUDIO TRANSVERSAL (B).-

Se diseñó un estudio transversal de pacientes con Enfermedad de Behçet, sin afectación neurológica clínica, mediante RM encefálica y PESS. De todos los posibles estudios neurofisiológicos, elegimos los PESS ya que, a diferencia de lo que ocurre con los PE Auditivos y los PE Visuales, permiten explorar el SNC a todo lo largo del neuroeje (médula espinal, troncoencéfalo, diencéfalo y cortex). De esta manera estudiamos todo el SNC de estos pacientes, a nivel encefálico con la RM y a nivel medular con los PESS.

4.2.1 Selección de los pacientes.-

Se utilizó la serie general de 109 pacientes para seleccionar aquellos que reunieran las siguientes características:

- Ausencia de manifestaciones neurológicas
- Ausencia de factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral
- Actividad de la enfermedad
- Accesibilidad y consentimiento para el estudio.

4.2.1.1 Ausencia de manifestaciones neurológicas.-

Previa la realización de la Resonancia Magnética (RM) y los Potenciales Evocados Somatosensoriales todos los sujetos (casos y controles) fueron explorados por un Neurólogo ciego para el diagnóstico del paciente. Los pacientes con cefalea y/o cualquier otro hallazgo sugestivo de afectación neurológica fueron excluidos.

4.2.1.2 Ausencia de factores de riesgo de enfermedad vascular cerebral

Los pacientes con historia clínica de Tabaquismo, Hipertensión Arterial, Hipercolesterolemia, Diabetes, episodios de Accidente Isquémico Transitorio o

Accidente Vascular Cerebral, Enfermedad Cardíaca o Alteraciones en la Coagulación (tiempo de Trombina, tiempo parcial de Tromboplastina y Anticuerpos Anticardiolipina) fueron excluidos. No se tuvo en cuenta para la selección de los pacientes el uso de corticosteroides ya que gran parte de los pacientes del grupo general de Enfermedad de Behçet los precisaban para el control de las manifestaciones de la enfermedad.

4.2.1.3 Actividad de la enfermedad.-

La ausencia de un protocolo de medición de la actividad clínica o serológica de la Enfermedad de Behçet aceptado internacionalmente y el carácter recidivante del proceso, con manifestaciones continuas, como las lesiones cutáneas o las intestinales, y manifestaciones episódicas como la mayoría (aftas, uveítis, artritis, flebitis, etc.) impiden plasmar una medición aproximada a la realidad de la actividad de la enfermedad en un período de tiempo. En este estudio los pacientes fueron seleccionados en sus visitas periódicas a la policlínica en régimen ambulatorio y se evitó seleccionar pacientes ingresados por brotes agudos de la enfermedad. Podríamos decir por tanto que, aunque gran parte de los pacientes recibían tratamiento para control o profilaxis de alguna manifestación de la enfermedad, todos ellos estaban en el momento de realizar los estudios con RM y PESS en un período intercrítico, y, por lo tanto, de baja/media actividad de la enfermedad.

Actualmente está en fase de consenso un protocolo de actividad general de la enfermedad y otro de actividad ocular impulsados por el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet. En este estudio se utilizó un sistema arbitrario para catalogar a los pacientes:

O	Actividad ausente	Pacientes asintomáticos y sin tratamiento
I	Actividad LEVE	Asintomáticos con tratamiento
II	Actividad MODERADA	Síntomas leves (mucocutáneos, articulares, etc.) con tratamiento
III	Actividad GRAVE	Síntomas graves (oculares o sistémicos) con tratamiento

Se exigió actividad **igual o mayor que I** para la inclusión.

4.2.2 Estudio con resonancia magnética.

A los pacientes seleccionados se les realizó una RM encefálica.

4.2.2.1 Técnica de la RM.-

Se realizó utilizando imágenes sagitales en T1 (Tiempo de Repetición TR: 500 ms; Tiempo de Eco TE: 25 ms.), imágenes axiales y coronales de Densidad protónica y T2 (TR 2000/2500 ms; TE 35/100 ms; dos excitaciones), con un campo de visión o FOV (Field of view) de 250, y un espesor de corte con un intervalo de 7 mm y un grosor de 5 mm. Las primeras exploraciones se realizaron sin contraste con un escaner MR MAX-PLUS 0.5 TESLA. Las segundas resonancias se hicieron en un GYROSCAN T5 PHILIPS con características de exploración similares. En dos pacientes se utilizó como contraste magnético Gadolinio-DTPA (Gadopentato de Dimeglumina-Dietilén-Triamino-Pentaacético). Todas las imágenes fueron informadas por un neurorradiólogo “ciego” para el propósito del estudio. Las lesiones se clasificaron por número (1,2,3,ó >3), tamaño (puntiforme/no puntiforme), forma (redondeada/no redondeada), y localización. La atrofia cerebral se definió por la presencia de agrandamiento de los surcos y los ventrículos.

4.2.2.2 Controles.-

Se realizó una RM encefálica a un grupo de controles sanos de características similares al grupo de estudio en cuanto a edad y sexo.

4.2.2.3 Corte por edad: División en menores y mayores de 45 años.

Ambos grupos de pacientes y controles fueron a su vez divididos en dos subgrupos: mayores y menores de 45 años. Se tomó esta decisión porque es a partir de los 45 años, cuando pueden aparecer hallazgos en la RM, en forma de lesiones en la sustancia blanca de significado incierto aunque se relacionan con lesiones vasculares focales de poca repercusión clínica. Su aparición está relacionada positivamente con la

edad y con la presencia de factores de riesgo cardiovascular como se explica ampliamente en los capítulos de discusión de este trabajo. Nos pareció interesante conocer este aspecto en nuestro grupo de mayores de 45 años y por eso la edad no se consideró un criterio de exclusión.

4.2.3 Estudio mediante potenciales evocados.-

Se solicitó estudio mediante PE a los pacientes seleccionados. Se decidió estudiar únicamente los PE somatosensoriales (PESS). Se consideró que los PE Visuales podrían estar interferidos en un número amplio de los pacientes por las lesiones oculares de la enfermedad (32). De igual forma se decidió no realizar PE Auditivos por su mayor dificultad y la presencia de posibles lesiones vestibulares o laberínticas en el contexto de la Enfermedad de Behçet. Se centró el estudio en la utilidad de los PESS, con mayor poder discriminativo entre Esclerosis Múltiple y Enfermedad de Behçet y con similar sensibilidad que los PE Auditivos, para detectar alteraciones subclínicas en este grupo de pacientes. Además, como ya comentamos, los PESS, a diferencia de los PE Auditivos y Visuales, permiten explorar el SNC a lo largo de todo el neuroeje (médula espinal, troncoencéfalo, diencefalo y córtex). Por otro lado, los PESS son el método de estudio de elección para la médula espinal en comparación con el alto coste, incomodidad de estudio y bajo rendimiento de la RM a este nivel.

4.2.3.1 Técnica de los PESS.

Se utilizó como sistema de estimulación y registro el aparato MYSTRO MS-25 (Medelec Limited).

Las exploraciones se realizaron mediante estimulación del nervio mediano y cubital en la muñeca y del nervio tibial posterior y peroneo en el tobillo. Esta estimulación se realizó con pulsos de onda cuadrada de 0.2 ms de duración con una frecuencia de repetición de 3.7 Hz e intensidad suficiente para producir una contracción visible pero submáxima de la eminencia tenar o una flexión de las mismas características del primer dedo del pie.

Los registros craneales se realizaron mediante discos de plata -cloruro de plata

de 1 cm de diámetro-, rellenos con pasta conductora y fijados con colodión. Para el registro en otras localizaciones se usaron electrodos autoadhesivos TECA (NCS Electrode-System 2000).

El tiempo de análisis se ajustó a 50 ms para los PESS del nervio mediano y en 100 ms para los del tibial posterior y peroneo. Cada canal fue analizado con 1024 puntos de memoria.

En los PESS del nervio mediano y nervio cubital se dispusieron los electrodos de registro en las localizaciones C3' y C4' del Sistema 10-20 de la Federación Internacional de Sociedades de EEG y Neurofisiología Clínica; en las posiciones A1 y A2 del Sistema 10-20 (lóbulos de las orejas); sobre la apófisis espinosa de la sexta vértebra cervical; sobre la cara anterior del cuello a un nivel inmediato inferior al cartílago tiroides; sobre el punto de Erb de ambos lados. Con estas localizaciones de electrodos se formaron las siguientes derivaciones:

- C3' - A1 y A2 interconectados
- C4' - A1 y A2 interconectados
- Vértebra C6 - Cara anterior del cuello
- Punto de Erb ipsilateral - Punto de Erb contralateral

En los PESS del nervio tibial posterior se situaron los electrodos de registro en las localizaciones Fz y Cz' del Sistema 10-20; sobre la apófisis espinosa de la duodécima vértebra dorsal y sobre la cresta ilíaca contralateral al lado estimulado. Con estas localizaciones se formaron las siguientes derivaciones:

- Cz' - Fz
- D12 - Cresta ilíaca contralateral

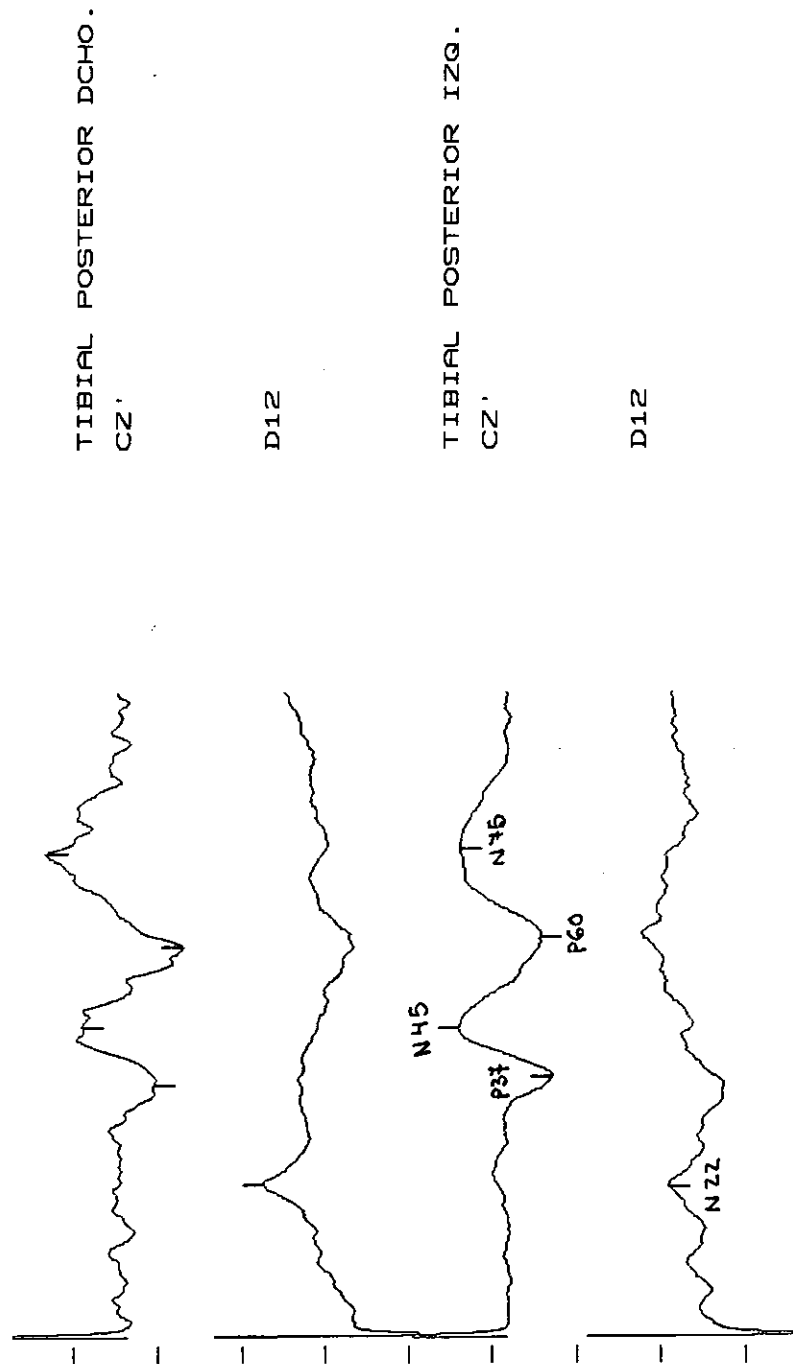
Los filtros usados fueron de 3 Hz a 500Hz para las derivaciones C3' ó C4' a lóbulos de las orejas; de 20 Hz a 1 kHz para las derivaciones cervicales y en el punto de Erb; de 20 Hz a 500 Hz en la derivación Cz' - Fz y de 20 Hz a 1 kHz para la derivación D12 a cresta ilíaca.

Las ondas analizadas fueron:

1. Para el nervio mediano las latencias de las ondas N9 en el punto de Erb, N13 en la localización cervical y N20 y P25 en la localización craneal. Se anotó también la amplitud de estas ondas y se calculó el tiempo de conducción cérvico-cortical mediante la resta de las latencias de N20 y N13.
2. En el caso del nervio tibial posterior, se analizaron las amplitudes y latencias de la onda N22 obtenida a nivel dorsolumbar y de las ondas P37 y N45 del nivel craneal. Se calculó además el tiempo de conducción entre N22 y P37 mediante la resta de las latencias de estas ondas.

4.2.3.2 Controles.-

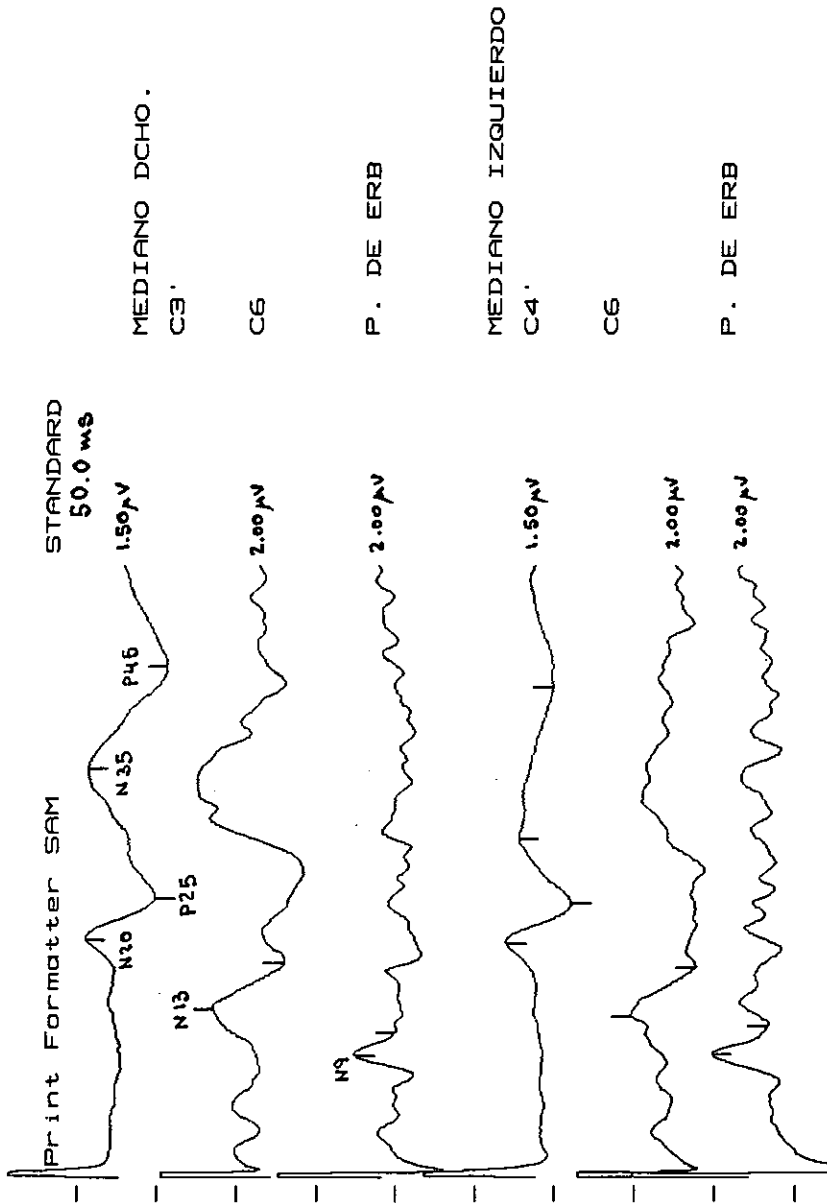
Se utilizaron como controles los datos registrados en base de datos del servicio de Neurofisiología de voluntarios sanos, sin antecedentes conocidos de patología del sistema nervioso central o periférico o de otras patologías que pudieran afectar a las estructuras neurológicas, seleccionando aquellos de similares características que los pacientes en cuanto a sexo y edad.



latencies / amplitudes

Store	1	2	3	4	5	6
1	39.40m	48.50m	61.10m	75.70m		
2		-2.62 μ	3.704 μ	-4.98 μ		
5	40.70m	48.20m	62.40m	76.30m		
6		-3.47 μ	3.025 μ	-2.91 μ		

Fig. 4.1.- Registro de Potenciales Evocados Somatosensoriales en extremidades superiores (nervio mediano dcho. e izdo.): caso control/ registro normal.



Store	1	2	3	4	5	6
4	19.55m	22.90m	33.65m	42.05m		
	2.713μ	-2.63μ	3.107μ			
5	13.80m	17.65m				
	3.683μ					
6	10.05m	11.95m				
	2.164μ					
10	19.25m	22.50m	27.85m	40.35m		
	2.521μ	-2.02μ	1.338μ			
11	13.20m	17.25m				
	3.369μ					
12	10.15m	12.45m				
	2.911μ					

Fig. 4.2.- Registro de Potenciales Evocados Somatosensoriales en extremidades inferiores (Nervio Cubital izdo. y dcho.): Caso control/registro normal.

4.3 ESTUDIO LONGITUDINAL (C).- RM con alteraciones.-

Los pacientes con hallazgos en la RM fueron reclutados para control y seguimiento específico con controles clínicos periódicos especialmente dirigidos a la aparición de síntomas o signos neurológicos y realización de RM de control de la evolución de las lesiones observadas al cabo de 3 años de la primera RM. Fueron seleccionados los pacientes con RM previa alterada.

Los pacientes aceptaron continuar con revisiones periódicas y realizar una segunda RM.

Desde el punto de vista terapéutico se mantuvo el tratamiento que venían realizando para profilaxis o control de otras manifestaciones de la enfermedad. A aquellos pacientes que no seguían ningún tratamiento pero presentaron hallazgos en la RM se les propuso realizar tratamiento de mantenimiento con 1 mg al día de Colchicina.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.-

Para la valoración del peso estadístico de los resultados obtenidos se utilizaron tablas de frecuencia (contingencia).

En las tablas de 2 x 2 se realizaron pruebas de contraste para significación estadística (Pearson, χ^2 y Test exacto de Fisher con la corrección de Yates o corrección de continuidad en las tablas de 2 x 2 ó frecuencias menores de 5).

5

RESULTADOS

5. RESULTADOS.-

5.1 RESULTADOS DEL ESTUDIO PRELIMINAR (A. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET EN GALICIA).-

Se recibieron 130 protocolos de los cuales se seleccionaron 109. Los motivos de exclusión fueron en todos ellos la ausencia de criterios para satisfacer el sistema del Grupo Internacional.

A continuación se describen las características de los pacientes.

De los 109 pacientes 69 eran varones (63.3%). Por grupos de edad predominaron los comprendidos entre 30 y 39 años (36 casos, 33%), y después los de la tercera y quinta décadas (21 casos, 19.3% y 26, 23.9%, respectivamente). El nivel socioeconómico de los pacientes se distribuyó de forma homogénea en relación con su incidencia social, es decir, con un número escaso de marginales y titulados superiores y una mayor presencia de categorías intermedias. Predominaban los pacientes casados (78 casos, 71,6%) sobre los otros estados civiles. El orden de nacimiento predominante era el 2º (46 casos, 42.2%), seguido del 1º y 3º (27 casos, 24.8% y 25, 22.9%, respectivamente). En general todos los pacientes tenían un estado nutricional bueno (104 casos, 95.4%).

La forma habitual de comienzo de la enfermedad fueron las aftas orales (65 casos, 59.6%) seguidas de las úlceras genitales (15 casos, 13.8%), uveítis (15 casos, 13.8%) y artritis (34 casos, 31.2%). Sólo 2 pacientes debutaron con meningitis aséptica (1.8%).

La demora del diagnóstico desde el inicio de los síntomas fue de 1781 días (4.8 años) (\pm 2012). Sólo 15 pacientes referían viajes al extranjero(13.8%). Un dato que puede ser de interés es que una gran parte de los pacientes nacieron en zonas próximas al mar (72 casos, 66.1%), y de los restantes muchos trasladaron su residencia a zonas costeras. La serie se puede considerar de origen gallego (dos generaciones) (103 casos, 94.5%)

Todas las características clínicas se incluyeron en tablas de cálculo estadístico, y los resultados se muestran en la tabla 5.1 y se comentan en la discusión. También se cruzaron todos los datos con los grupos de edad, el sexo, el estado civil y el nivel socioeconómico, sin encontrar datos relevantes. Sí llama la atención que la forma de inicio en varones con artritis (22 casos, 64.7%) y uveítis (12 casos, 80%) tienen una diferencia notable con las mujeres. También las manifestaciones oculares en el curso de la enfermedad y la presencia de pioderma se asocian con el sexo masculino (32 casos, 71.1% y 63, 71.6%, respectivamente), mientras que el eritema nodoso es ligeramente más frecuente en las mujeres (18 casos, 52.9%). El test de patergia tiene una incidencia similar, mientras que las formas artríticas de la enfermedad afectan más a varones ((48 casos, 62.3%). Los pacientes que presentaron sacroilitis eran todos varones (3 casos, 100%). También la afectación neurológica se inclinó por el sexo masculino (23 casos, 79.3%). En la serie de 109 pacientes, 29 (26.6%) presentaron manifestaciones neurológicas, principalmente en forma de Síndrome del Tronco cerebral (10 casos, 34.5%) y meningitis aséptica con o sin meningomielitis (11 casos, 37.9%). Veintiseis pacientes presentaron cefalea (89.7%) y 6 estados confusionales relacionados con la enfermedad (20.7%). Ninguno de estos pacientes presentó trombosis de los senos intracraneales ni tampoco tuvimos ningún caso de miopatía.

Tabla 5.1.- Características clínicas.-

Aftas orales	109 (100%)
- Mayores	9 (8.3%)
- Menores	100 (91.7%)
- Múltiples	109 (100%)
- Dolorosas	108 (99.1%)
- Duración	18.3 días (DT 28.2)
- Número de episodios por año	5.6 (DT 1.8)
Úlceras genitales	73 (67%)
- Múltiples	64 (87.7%)
- Dolorosas	34 (46.6%)
- Duración	28.5 días (DT 25.1)
- Nº de episodios por año	3.1 (DT 0.9)
- Secuelas cicatriciales	23 (31.5%)
Manifestaciones oculares	45 (41.3%)
- Uveítis bilateral	28 (39.1%)
- Agudeza visual alterada	20 (43.5%)
- Nº de episodios por paciente	4.7 (DT 2.9)
- Tipo de afectación:	
- Uveítis anterior	23 (51.1%)
- Uveítis posterior	12 (26.7%)
- Vasculitis retiniana	10 (22.2%)
- Conjuntivitis	7 (15.6%)

Manifestaciones cutáneas	102 (93.6%)
- Pioderma	88 (80.7%)
- Lesiones nodosas	34 (31.2%)
- Patergia	49 (45%)
Manifestaciones articulares	77 (70.6%)
- Artralgias	75 (97.4%)
- Inicio monoarticular	36 (46.8%)
- Inicio oligoarticular	31 (40.3%)
- Inicio poliarticular	10 (13%)
- Brotes:	
- Número de episodios por paciente	4.1 (DT 1.9)
- Monoartritis	17 (22.1%)
- Oligoartritis	43 (55.8%)
- Poliartitis	17 (22.1%)
- Distribución simétrica	31 (40.3%)
- Tiempo de evolución	99.5 (DT 131) días
- Secuelas:	14 (18.2%)
- Anquilosis	2 (1.8%)
- Artrosis	2 (1.8%)
- Sinovitis persistente	5 (4.6%)
- Alteraciones Rx.-	23 (29.9%)
- Aumento partes blandas	10 (13%)
- Esclerosis	4 (5.2%)
- Osteoporosis	2 (2.6%)
- Pinzamiento articular	3 (3.9%)
- Erosiones	4 (5.2%)
- Sacroilitis	3 (3.9%)
Manifestaciones vasculares	35 (32.1%)
Tromboflebitis superficial	25 (71.4%)
Trombosis venosa profunda	10 (28.6%)
Nº de episodios por paciente	35 (DT 0.8)
Complicaciones (TEP)	5 (14.3%)
Aneurismas	3 (8.6%)

Manifestaciones neurológicas	29 (26.6%)
Cefalea	26 (89.7%)
Síndrome de tronco cerebral	10 (34.5%)
Meningomielitis	11 (37.9%)
Estados confusionales	6 (20.7%)
Manifestaciones gastrointestinales	29 (26.6%)
Úlcera péptica	4 (13.8%)
Úlceras colónicas	8 (27.6%)
Diarrea	19 (65.5%)
Dolor abdominal	8 (27.6%)
Epididimitis	9 (8.3%)
VSG elevada	53 (48.6%)
HLA B5	35 (45.5% de 77 determinados) Riesgo Relativo: 2.29 (*) Chi²: 18.45 P= 0.00001
HLA B27	6 (8.1% de 74 determinados) Riesgo Relativo: 0.64 (**) Chi²: 1.51 (P no significativa)

(*) Cálculo del Riesgo Relativo para el HLA B5 (la población control corresponde a la de donantes sanos de riñón utilizada en la referencia 19).-

	Behçet	
	Sí	No
B5 +	35	47
B5-	42	183
	77	230

Odds ratio = 3.24 (1.80 <OR< 5.85)
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 Riesgo Relativo= 2.29 (1.58 <RR< 3.31)
 Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR
 Chi-Cuadrado/valor-P
 NoCorregido:18.45/0.0000175
 Mantel-Haenszel:18.39/0.0000180
 Correcc. Yates:17.19/0.0000338

(**) Cálculo del Riesgo Relativo para el HLA B27.-

	Behçet	
	Sí	No
B27 +	6	31
B27-	68	199
	74	230

Odds ratio = 0.57 (0.20 <OR< 1.50*)

Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR

*Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.

Riesgo Relativo= 0.64 (0.30 <RR< 1.36)

Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR

Chi-Cuadrado/valor-P

NoCorregido:1.51/0.2190773

Mantel-Haenszel:1.51/0.2198367

Correcc. Yates:1.05/0.3055507

5.2 RESULTADOS DEL ESTUDIO TRANSVERSAL (B.- UTILIDAD DE LA RM Y LOS PESS EN LA DETECCIÓN DE LESIONES NEUROLÓGICAS SUBCLÍNICAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET SIN NEURO-BEHÇET)).-

5.2.1 SELECCIÓN DE PACIENTES.-

De la serie general de 130 pacientes con Enfermedad de Behçet fueron seleccionados 24 pacientes mediante la aplicación de los criterios de selección expuestos en material y métodos, según se muestra en la tabla 5.2.-

Tabla 5.2.- Selección de los pacientes.-

CRITERIO DE SELECCIÓN	Nº de pacientes	Pacientes excluidos	Pacientes seleccionados
Criterios diagnósticos (GIEEB)	130	21	109
Presencia de Neuro-Behçet	109	29	80
Presencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular	80	36	44
Falta de consentimiento/accesibilidad	44	7	37
Alteraciones en la exploración neurológica (cefalea no recogida previamente, alteraciones en los reflejos/H ^a previa de ciática)	37	13	<u>24</u>

5.2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

De los 24 pacientes seleccionados, 17 fueron varones (17.83%), con una relación hombre/mujer de 2.43. La edad media de inicio de la enfermedad fue de 31 años (rango: 12-56). Los pacientes en el momento de realizar los estudios mediante RM y PESS tenían una edad media de 43.2 años (rango: 16-67), con un tiempo medio de evolución de la enfermedad de 12.3 años (rango: 1-30).

Todos los pacientes presentaron aftas orales (24/100%); 19 pacientes presentaron úlceras orales (79.16%); 11 sufrieron afectación ocular/uveítis (45.83%); todos los pacientes tuvieron alguna forma de afectación cutánea (24 casos / 100%); de ellos sólo 10 presentaron una reacción positiva al test de patergia (41.66%); la mayoría de los pacientes presentaron artritis, de predominio oligoarticular (19 casos/ 79.16%); menos de la mitad de los pacientes presentaron alguna forma de afectación vascular (10 casos/ 41.66%) ó gastrointestinal (10 casos/ 41.66%); solamente 1 paciente presentó epididimitis (4.16%). Por exigencias de los criterios de selección, ninguno de estos pacientes presentó problemas a nivel del SN central o periférico. A todos los pacientes se les determinaron los antígenos de histocompatibilidad, 9 pacientes fueron HLA B5 positivos (37,5%), 4 pacientes HLA B27 positivos (16.66%) y 1 paciente compartía ambos (HLA B5 y B27) (4.16%).

A lo largo de su evolución clínica los pacientes recibieron diversos tratamientos. En su mayoría recibieron dosis bajas de Esteroides (19 casos / 79.16%) o Colchicina (18 casos/ 75%) o ambos (14 casos/ 58.24%). En algunos casos precisaron tratamiento con inmunosupresores, generalmente Azatioprina (8 casos/ 33.33%). En pacientes con intolerancia o fracaso de la colchicina se utilizó Talidomida (7 casos/ 29.12%). Las manifestaciones oculares severas fueron tratadas con Ciclosporina (3 casos/ 12.48%). Otros tratamientos fueron utilizados en casos aislados, Metotrexate (1 caso/ 4.16%), Ciclofosfamida (1 caso/ 4.16%) o Salazopirina (1 caso/ 4.16%).

Todas estas características de los pacientes se muestran en las tablas 5.3, 5.4 y 5.5.

TABLA 5.3 .- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS 24 PACIENTES SELECCIONADOS (I).-

Nº Orden	Nº Paciente	Sexo M/F	Año nacim.	Edad inicio EB	Año RM	Edad RM	Tº evol.EB año RM
1	54	M	1931	50	1989	58	8
2	56	M	1956	23	1990	34	11
3	57	F	1947	28	1990	43	15
4	59	M	1931	40	1990	59	19
5	61	M	1940	21	1991	51	30
6	64	M	1953	27	1990	37	10
7	65	M	1924	50	1991	67	17
8	71	M	1942	42	1991	49	7
9	73	M	1946	37	1992	46	9
10	74	M	1954	39	1994	40	1
11	75	M	1978	16	1994	16	<1
12	78	F	1956	12	1991	35	23
13	83	M	1938	47	1993	55	8
14	84	F	1946	30	1991	45	15
15	87	F	1963	15	1991	28	13
16	90	F	1936	56	1993	57	1
17	94	M	1936	56	1994	58	2
18	95	M	1936	30	1990	54	24
19	96	F	1957	24	1990	33	9
20	97	F	1956	17	1990	34	17
21	103	M	1961	17	1991	30	13
22	106	M	1946	32	1991	45	13
23	107	M	1955	16	1991	36	20
24	109	M	1961	19	1990	29	10
		7 F/17 M M/F=2.43			Media: 31	Media: 43.2	Media: 12.3

EB: Enfermedad de Behçet
RM: Resonancia Magnética

TABLA 5.4 .- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS 24 PACIENTES SELECCIONADOS (II).-

Nº	Nº Pac.	AO	UG	OFT	DER	PAT	ART	VAS	SNC	DIG	EPI	HLA
1	54	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	
2	56	+	-	+	+	-	+	+	-	-	+	B5
3	57	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	
4	59	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	
5	61	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	
6	64	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	B27
7	65	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	B27
8	71	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	B5
9	73	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	B5
10	74	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-	
11	75	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	
12	78	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	
13	83	+	+	-	+	-	+	-	-	-+	-	
14	84	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
15	87	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	
16	90	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	B5
17	94	+	-	+	+	-	+	-	-	+	-	B27
18	95	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	B5
19	96	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	B5
20	97	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-	B5
21	103	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	
22	106	+	+	-	+	-	+	-	-	+	-	
23	107	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	B5/27
24	109	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	B5
	%:	24+	19+	11+	24+	10+	19+	10+	0+	10+	1+	
		100	79.16	45.83	100	41.66	79.16	41.66	0	41.66	4.16	

HLA: Antígenos de Histocompatibilidad.

9 B5 (37.5%); 4 B27 (16.66%); (1 B5+B27)

AO: Aftas orales

UG: Ulceras genitales

OFT: Afectación ocular (uveítis)

DER: Lesiones cutáneas

PAT: Patergia

ART: Afectación articular

VAS: Manifestaciones vasculares

SNC: Afectación neurológica

DIG: Manifestaciones digestivas

EPI: Epididimitis

TABLA 5.5 .- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS 24 PACIENTES SELECCIONADOS (III): FÁRMACOS RECIBIDOS POR LOS PACIENTES.-

Nº Orden	Nº Paciente	EST	COL	AZA	CIC	TAL	CYA	MTX	SAL
1	54	+	+			+	+		
2	56	+							
3	57		+			+			
4	59	+	+						
5	61	+	+	+					
6	64	+		+			+		
7	65	+	+	+					
8	71		+	+		+			
9	73	+	+		+	+			
10	74	+							+
11	75	+					+		
12	78		+						
13	83	+	+						
14	84	+	+			+			
15	87		+						
16	90	+	+	+					
17	94	+	+	+				+	
18	95	+	+	+		+			
19	96	+	+	+					
20	97	+	+						
21	103	+							
22	106	+	+						
23	107								
24	109	+	+			+			

EST: Corticosteroides (Prednisona, dosis bajas: 5-15 mg/día)

COL: Colchicina (1-2 mg/día)

AZA: Azatioprina (100 mg/día)

CIC: Ciclofosfamida (100 mg/día)

TAL: Talidomida (200 mg/día)

CYA: Ciclosporina A (300-400 mg/día)

MTX: Metotrexate (10 mg/día)

SAL: Salazopirina (600 mg/día)

5.2.3 ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD.

Según los criterios expuestos en el material y métodos consideramos a todos los pacientes seleccionados en fase intercrítica de la enfermedad, y por tanto con actividad leve/moderada: grado I (3 pacientes) y grado II (21 pacientes).

5.2.4 HALLAZGOS RM Y PESS.-

Las imágenes anormales obtenidas en las diversas resonancias consisten en áreas de hiperintensidad en T2, que se correlacionan en su mayoría con áreas de hiposeñal en T1. La localización y número (una, dos o tres o más de tres) se describen en la tabla 5.6 en unión a los resultados de los PESS. Además de las áreas de hiperseñal, no se encontraron otras alteraciones significativas en los estudios mediante RM

TABLA 5.6.- RESULTADOS DE LOS PESS Y RM.-

Nº	Nº Pac.	PESS Norm Alter	1º RM Norm Alter	PESS y RM (Áreas de hiperseñal -AH- en T2)
1	54	N	A	RM: AH Mesencefálica (a nivel posterior y periacueductal) y en Bulbo dcho (nºAH:2, no puntiformes, no redondeadas). Fig. 5.1
2	56	A	A	PESS: Tibiales posts.- Prolongación de latencias de los potenciales craneales a la estimulación en el lado izdo. Valores.- Mediano izdo.- N20: 20.20ms, N13: 13.9ms Mediano dcho.-N20: 20.00ms, N13: 14.2ms Tibial post izdo.- N22: 24.00ms, P37: 45.00ms Tibial post dcho.- N22: 22.8ms, P37: 39.9ms Compatible con afectación de las vías de conducción somatosensorial dependientes de los cordones posteriores-lemnisco medial procedentes del miembro inf. izdo. RM: Pequeñas AH adyacentes a la comisura blanca anterior (nºAH:>3, puntiformes, redondeadas).
3	57	N	N	
4	59		A	RM: AH subcorticales en sustancia blanca de ambos hemisferios en centros semioval y oval. (nºAH >3, puntiformes, redondeadas)
5	61		A	RM: Pequeñas AH en sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios. (nºAH>3, mixtas y redondeadas) Fig. 5.2
6	64	N	A	RM: AH de localización frontal dcha. en sustancia blanca subcortical, y corona radiada y núcleo lenticular izdo (nºAH:>3, mixtas en forma y tamaño). Fig. 5.3
7	65	N	A	RM: AH en suelo del cuarto ventriculo y en sustancia blanca supratentorial, fundamentalmente a nivel de la unión córtico-subcortical y paraventricular (nºAH:>3, mixtas en forma y tamaño).
8	71	N	N	
9	73	N	N	
10	74	A	A	PESS: Afectación de la vía de conducción somatosensorial dependiente de los cordones posteriores a nivel medular caudal a la cervical. Valores.-

				<p>Prolongación de los intervalos N22-P37 en ambos lados sin alteraciones de la configuración o de las latencias absolutas.</p> <p>RM: AH a nivel de la porción superior del confluente ventricular en el pie de la segunda circunvolución parietal izda. AH a nivel del confluente ventricular del lado dcho. sobre la sustancia blanca paraventricular. (n°AH:2, puntiformes, redondeadas).</p>
11	75	N	N	
12	78		A	RM: AH puntiformes en la sustancia blanca subcortical (n°AH:>3, puntiformes, redondeadas).
13	83	N	A	RM: AH subcorticales en la sustancia blanca frontal y periventriculares y en núcleos grises (en particular sobre el núcleo lenticular dcho) (n°AH:>3, mixtas en forma y tamaño). Fig. 5.4
14	84	N	N	
15	87		N	
16	90		N	
17	94	N	N	
18	95	A	N	<p>PESS: Con la estimulación de los nervios medianos se obtienen potenciales de amplitud y configuración normales pero con latencias moderadamente prolongadas.</p> <p>Valores.- Mediano izdo.- N20: 21.0ms, N13: 14.95ms Mediano dcho.- N20: 20.25ms, N13: 15ms Tibial post izdo.- N22: 25.4ms, P37: 44.7ms Tibial post dcho.- N22: 25.3ms, P37: 44.6ms Compatible con polineuropatía periférica.</p>
19	96	N	A	RM: Numerosas AH en la sustancia blanca, de predominio frontal, subcortical dcho. temporal, centro semioval y oval de la sustancia blanca (n°AH:>3, mixtas en forma y tamaño). Fig. 5.5
20	97	N	N	
21	103	A	A	<p>PESS: Afectación somatosensorial dependiente de cordones posteriores a nivel posiblemente del tronco cerebral.</p> <p>Valores.- Mediano izdo.- N20: 20.1ms, N13: 12.55ms Mediano dcho.- N20: 20.3ms, N13: 13.4ms Tibial post izdo.- N22: 22.3ms, P37: 38.8ms Tibial post dcho.- N22: 22.4ms, P37: 37.8ms</p>

				RM: AH en región protuberancial anterior (n°AH:1, no puntiforme, no redondeada). Fig. 5.6
22	106	A	N	PESS: Medianos.- Prolongación de los tiempos de conducción cervical a corteza. Valores.- Mediano izdo.- N20: 21.8ms, N13: 14.8ms Mediano dcho.- N20: 21.4ms, N13: 14.8ms Tibial post izdo.- Normales (*) Tibial post dcho.- Normales (*) Tibial posterior izdo.- Potenciales de baja amplitud, mal definidos, sin alteraciones valorables de las latencias.
23	107		N	
24	109	N	A	RM: Pequeñas AH a nivel de la comisura parietal de localización subcortical (n°AH:>3, puntiformes, redondeadas).

PESS.- Potenciales evocados somatosensoriales

RM.- Resonancia magnética

AH.- Area(s) de hiperseñal en T2

ms.- milisegundos

En algunos trabajos se relaciona la presencia de uveítis como un cierto factor de protección para la aparición de lesiones neurológicas (101), aunque nosotros no pudimos demostrarlo en nuestra serie. De estos pacientes 11 habían tenido uveítis (45.83%) y de ellos, 6 presentaron algún tipo de alteración en la RM (P=1) (Tabla 5.7).

TABLA 5.7.- RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE UVEÍTIS Y DE ALTERACIONES EN LA RESONANCIA.-

Odds ratio = 1.40 (0.21 <OR< 9.61)
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 Riesgo Relativo= 1.18 (0.53 <RR< 2.62)
 Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR
 Ignore riesgo relativo si es caso-control.

	RM +	RM-	
Uveítis +	6	5	11
Uveítis -	6	7	13
	12	12	24

Chi-Cuadrado/valor-P
 NoCorregido: 0.17/ 0.6820457
 Mantel-Haenszel: 0.16 /0.6883851
 Correcc. Yates: 0.00/ 1.0000000

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos de edad según fueran mayores o menores de 45 años, en el momento de hacer la RM, como se indicó en el capítulo de material y métodos. Ambos grupos se muestran en la tabla 5.8.

TABLA 5.8 .- GRUPOS DE "MAYORES" Y "MENORES O IGUALES" A 45 AÑOS

Nº Orden	Nº Protocolo	Sexo M/F	Año nacim.	Edad inicio E.B	Año RM	Edad RM	Tº evol.E.B año RM	
							>45 años	
1	54	M	1931	50	1989	58	8	
4	59	M	1931	40	1990	59	19	
5	61	M	1940	21	1991	51	30	
7	65	M	1924	50	1991	67	17	
13	83	M	1938	47	1993	55	8	
8	71	M	1942	42	1991	49	7	
9	73	M	1946	37	1992	46	9	
16	90	F	1936	56	1993	57	1	
17	94	M	1936	56	1994	58	2	
18	95	M	1936	30	1990	54	24	
		9M/1F		35.75 (21-56)		55.4(46-67)		12.5(1-30)
							<45 años	
2	56	M	1956	23	1990	34	11	
6	64	M	1953	27	1990	37	10	
10	74	M	1954	39	1994	40	1	
12	78	F	1956	12	1991	35	23	
19	96	F	1957	24	1990	33	9	
21	103	M	1961	17	1991	30	13	
24	109	M	1961	19	1990	29	10	
3	57	F	1947	28	1990	43	15	
11	75	M	1978	16	1994	16	<1	
14	84	F	1946	30	1991	45	15	
15	87	F	1963	15	1991	28	13	
20	97	F	1956	17	1990	34	17	
22	106	M	1946	32	1991	45	13	
23	107	M	1955	16	1991	36	20	
		8M/6F M/F=1.33		22.5(12/39)		34.64(16-45)		12.21(1-23)

En la tabla siguiente (tabla 5.9) se muestran los resultados obtenidos en la RM de ambos grupos de pacientes y de sus respectivos controles.

TABLA 5.9 .- RESULTADOS DE LA RM EN CASOS/CONTROLES AGRUPADOS EN "MENORES" Y "MAYORES" DE 45 AÑOS.-

casos			Características comunes			controles
Nº orden	Nº prof.	RM +/-	sexo M/F	Año nac.	Edad RM	RM +/-
1	54	+			>45 años	
4	59	+	M	1931	58	+
5	61	+	M	1931	59	+
7	65	+	M	1940	51	+
13	83	+	M	1924	67	+
8	71	-	M	1938	55	+
9	73	-	M	1942	49	-
16	90	-	M	1946	46	-
17	94	-	F	1936	57	-
18	95	-	M	1936	58	+
		5+(50%)			54	-
					<45 años	6+(60%)
2	56	+	M	1956	34	-
6	64	+	M	1953	37	-
10	74	+	M	1954	40	-
12	78	+	F	1956	35	-
19	96	+	F	1957	33	-
21	103	+	M	1961	30	-
24	109	+	M	1961	29	-
3	57	-	F	1947	43	-
11	75	-	M	1978	16	-
14	84	-	F	1946	45	-
15	87	-	F	1963	28	-
20	97	-	F	1956	34	-
22	106	-	M	1946	45	+
23	107	-	M	1955	36	-
		7+(50%)				1+(7.1%)
		12+(50%)	7 F/17 M		Media: 43.2	7+(29%)
			M/F=2.43			

En total, 12 pacientes (50%) presentaron alteraciones en la RM.

Si consideramos los **mayores de 45 años**, de un total de 10 pacientes, 5 (50%) presentaron algún tipo de alteración en la RM en forma de AH. De sus 10 controles respectivos, 6 (60%) también tenían en la RM alguna alteración.

Al considerar el grupo de los **menores de 45 años** vemos que de 14 pacientes, 7 mostraron alteraciones (50%), mientras que de los 14 controles sólo una mujer de 45 años tenía una mínima AH subcortical parietal izda. Estos resultados confirman la hipótesis de que las AH asintomáticas son mucho más frecuentes en los pacientes con Enfermedad de Behçet que en la población sana (Chi-cuadrado con la corrección de Yates 4.38 (P=0.036) y test exacto de Fisher de 2 colas: P=0.017).

Se realizó un estudio estadístico de variables múltiples en busca de alguna diferencia entre estos pacientes con Enfermedad de Behçet con alteraciones en la RM pero sin manifestaciones clínicas, tanto entre los dos grupos de mayores y menores de 45 años, como con el grupo de pacientes con Neuro-Behçet (29 casos) y con la serie general de 109 pacientes, pero ninguna de las variables medidas mostró asociación alguna tanto negativa como positiva como tampoco había sucedido al confrontar los pacientes con Neuro-Behçet con la serie general.

En la tabla 5.10 podemos ver el número de AH en relación con el número de pacientes, su clasificación según la edad y el número de controles.

TABLA 5.10 .- CASOS/CONTROLES CON ALTERACIONES EN LA RM: NÚMERO DE AH (pág. 129).-

Nº de AH	Nº de pacientes	(>45 años)	(<45 años)	Nº de controles
1	1	0	1	0
2	2	1	1	1
3	0	0	0	3
>3	9	4	5	3
	12	5	7	7

En las tablas siguientes (5.11, 5.12 y 5.13) se muestra el cálculo estadístico y la significatividad de la RM alterada en el grupo total de pacientes/controles, el grupo de mayores de 45 años y el grupo de menores de 45 años, respectivamente.

Como ya se mostró en la tabla 5.10, sólo 7 controles presentaron alguna alteración en la RM. En todos ellos coincidieron las lesiones, que consistieron en pequeñas AH localizadas a nivel subcortical parieto-temporal. Es lógico que la

presencia de AH sea mayor en este grupo de controles ya que su aparición aumenta con la edad, y por eso su presencia es más significativa si consideramos los menores de 45 años, ya que un solo control, de precisamente 45 años, presentó alteraciones en la RM.

TABLA 5.11.-ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE: RM ALTERADA EN EL TOTAL DE LOS PACIENTES.-

Odds ratio = 2.43 (0.64 <OR< 9.54)
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 Riesgo Relativo= 1.71 (0.82 <RR< 3.60)
 Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR
 Ignore riesgo relativo si es caso-control.
 Chi-Cuadrado/valor-P
 NoCorregido:2.18/ 0.140092
 Mantel-Haensze: 2.13/ 0.1442067
 Correcc. Yates: 1.39/ 0.2377595

		R M		
		+	-	
casos		12	12	24
controles		7	17	24
		19	29	48

TABLA 5.12.-ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE: RM ALTERADA EN MAYORES DE 45 AÑOS.-

Odds ratio = 0.67 (0.08 <OR< 5.51*)
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 *Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.
 Riesgo Relativo= 0.83 (0.37 <RR< 1.85)
 Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR
 Ignore riesgo relativo si es caso-control.
 Chi-Cuadrado/ valor-P
 NoCorregido: 0.20/ 0.6530951
 Mantel-Haenszel: 0.19/ 0.6613241
 Correcc. Yates: 0.00/ 1.0000000
 Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.5000000
 Valor-P 2-Colas : 1.0000000
 Un valor esperado es menor de 5.
 Se recomienda Test exacto de Fisher.

		R M		
		+	-	
>45 años				
casos		5	5	10
controles		6	4	10
		11	9	20

TABLA 5.13.- ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE: RM ALTERADA EN MENORES DE 45 AÑOS.-

Odds ratio = 13.00 (1.12 <OR< 345.31*)

Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR

*Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.

Riesgo Relativo= 7.00 (0.99 <RR< 49.70)

Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR

Ignore riesgo relativo si es caso-control.

Chi-Cuadrado/valor-P

NoCorregido: 6.30/ 0.0120738 (significativo)

Mantel-Haenszel: 6.07/ 0.0137108 (significativo)

Correcc. Yates: 4.38/ 0.0364698 (significativo)

Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.0164251 (significativo)

Valor-P 2-Colas : 0.0173913 (significativo)

Un valor esperado es menor de 5.

Se recomienda Test exacto de Fisher.

<45 años	R M		
	+	-	
casos	7	7	14
controles	1	13	14
	8	20	28

Con respecto a los **tratamientos previos**, vemos su relación con la presencia de AH en la tabla 5.14. Vemos que, de los 19 pacientes tratados con esteroides, 11 (57.89%) presentaron AH, sin embargo, de los no tratados con esteroides sólo 1 presentó AH (20%). De 18 tratados con colchicina, 8 (44.44%) presentaron la RM alterada. De 6 que no recibieron colchicina la presentaron 4 (66.66%). Los pacientes que recibieron esteroides pero no colchicina presentaron en un 80% la RM alterada (4 de 5), pero de los que recibieron colchicina pero no esteroides sólo el 25% tuvo alteraciones en la RM (1 de 4), sin embargo, los que recibieron ambos tratamientos presentaron AH en un 58.33% (7 de 12). El 50% de los pacientes que recibieron azatioprina presentaron alguna alteración (4 de 8), y 2 de los 7 pacientes que recibieron talidomida también lo hicieron (28%).

TABLA 5.14.- TRATAMIENTOS Y PRESENCIA DE AH.

Tratamiento	Nº	RM + (%)	
ESTEROIDES	19	11 (57.89)	P<0.3167702
NO ESTEROIDES	5	1 (20)	
COLCHICINA	18	8 (44.44)	P<0.6404054
NO COLCHICINA	6	4 (66.66)	
ESTEROIDES SIN COLCHICINA	5	4 (80)	
ESTEROIDES + COLCHICINA	12	7 (58.33)	
COLCHICINA SIN ESTEROIDES	4	1 (25)	
AZATIOPRINA	8	4 (50)	
CICLOFOSFAMIDA	1	0	
TALIDOMIDA	7	2 (28)	

TABLA 5.15.-TABLA DE PACIENTES CON Y SIN ESTEROIDES:

Odds ratio = 5.50 (0.41 <OR< 157.57*)
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.
 Riesgo Relativo= 2.89 (0.48 <RR< 17.42)
 Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR
 Ignore riesgo relativo si es caso-control.

	R M		
	+	-	
Esteroides	11	8	19
No esteroides	1	4	5
	12	12	24

Chi-Cuadrado/valor-P
 NoCorregido: .27 /0.1315868
 Mantel-Haenszel: 2.18 /0.1399101
 Correcc. Yates: 1.01/ 0.3147768
 Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.1583851
 Valor-P 2-Colas : 0.3167702

Un valor esperado es menor de 5.
 Se recomienda Test exacto de Fisher.

TABLA 5.16.- PACIENTES CON Y SIN COLCHICINA:

Odds ratio = 0.40 (0.04 <OR< 3.72*)
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 *Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.
 Riesgo Relativo= 0.67 (0.31 <RR< 1.43)
 Lím. confianza 95%. Series de Taylor para RR
 Ignore riesgo relativo si es caso-control.

	R M		
	+	-	
Colchicin	8	10	18
No colchicin	4	2	6
	12	12	24

Chi-Cuadrado /valor-P
 NoCorregido: 0.89/ 0.3457786
 Mantel-Haenszel: 0.85/0.3560290
 Correcc. Yates: 0.22/ 0.6373519
 Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.3202027
 Valor-P 2-Colas : 0.6404054

Un valor esperado es menor de 5.
 Se recomienda Test exacto de Fisher.

Con estos datos vemos que no obtenemos ningún valor estadístico significativo que otorgue algún papel favorecedor o protector del desarrollo de AH a los tratamientos revisados. El número de pacientes es escaso para obtener conclusiones. Si atendemos sólo a los valores porcentuales vemos que los esteroides se relacionan con la presencia de AH mientras que la colchicina sola y la talidomida tendrían un papel protector. Si comparamos los pacientes que tomaron esteroides sin colchicina vemos que tuvieron AH en un 80%, y que este porcentaje disminuye al 58.33% cuando se utilizó colchicina con los esteroides (tablas 5.14, 5.15 y 5.16).

En cuanto a la **relación entre la presencia de AH y la duración de la enfermedad** lo analizamos en los pacientes del grupo de menos de 45 años sin llegar a ninguna conclusión significativa ya que el tiempo de evolución de la enfermedad fue similar tanto en los que presentaron AH como en los que no, con unos valores medios de 11 años (intervalo 1 a 23) para el grupo con alteraciones y de 13.42 años (intervalo <1 a 20) para los pacientes con RM normal.

Tan sólo 5 pacientes tuvieron alguna **alteración en los PESS**. Sólo uno de ellos era mayor de 45 años. Los controles no mostraron ninguna alteración.

El resultado de los PESS alterados se mostró en la tabla 5.6:

1. Paciente 56 (RM >3 AH).-Tibiales posteriores.- Prolongación de latencias de los potenciales craneales a la estimulación en el lado izdo. Compatible con afectación de las vías de conducción somatosensorial dependientes de los cordones posteriores-lemnisco medial procedentes del miembro inf. izdo
2. Paciente 74 (RM: 2 AH).- Afectación de la vía de conducción somatosensorial dependiente de los cordones posteriores a nivel medular caudal a la cervical.
3. Paciente 95 (>45 años) (RM normal).-Con la estimulación de los nervios medianos se obtienen potenciales de amplitud y configuración normales pero con latencias moderadamente prolongadas. En vista de estas latencias se realizó estudio de conducción nerviosa periférica que mostró lentificación de la conducción de ambos miembros inferiores y prolongación de las latencias, y baja amplitud de los reflejos en ambos lados, compatible con polineuropatía.
4. Paciente 103 (RM: 1 AH).- Afectación somatosensorial dependiente de cordones posteriores a nivel posiblemente del tronco cerebral.
5. Paciente 106 (RM normal).- Medianos.- Prolongación de los tiempos de conducción cervical a corteza. Tibial posterior izdo.- Potenciales de baja amplitud, mal definidos, sin alteraciones valorables de las latencias. Resultados compatibles con afectación bilateral de la conducción somatosensorial.

Los resultados del estudio neurofisiológico son poco valorables por el escaso número de pacientes que presentaron alteraciones, en cualquier caso, como los estudios de los controles fueron todos normales sí tenemos valor estadístico. Así, el 20.8% de los pacientes (5 de 24) presentaron alguna alteración ($P < 0.05$ /Fisher 2 colas). El análisis

dividiendo los pacientes en mayores y menores de 45 años pierde significatividad ($P=1$ y $P<0.1$ respectivamente/Fisher 2 colas) (Tablas 5.17, 5.18, 5.19, 5.20, y 5.21)). Las proporciones de PESS positivos es de 0.26 en la muestra completa, 0.11 en los menores de 45 años y 0.4 en los mayores de 45 años. La presencia de PESS positivos no aumenta con la edad en la población control, mientras que es mayor y aumenta con la edad para el grupo con Behçet. La no significatividad para ambos grupos de edad se debe fundamentalmente al menor tamaño de éstos (20 y 28), frente a 48 en la muestra total, ya que las diferencias entre proporciones no son grandes.

TABLA 5.17.- CASOS CON PESS ALTERADOS.-

	Nº de pacientes	<45	>45
RM normal	2	1	1
RM alterada			
NºAH.- 1	1	1	0
2	1	1	0
3	0	0	0
>3	1	1	0
	5	4	1

TABLA 5.18.- ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE.- CASOS/CONTROLES CON PESS ALTERADOS.-

Odds ratio = Indefinido

Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR

*Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.

Ignore riesgo relativo si es caso-control.

Chi-Cuadrado/ valor-P

NoCorregido: 5.58 / 0.0181523 (significativo)

Mantel-Haenszel: 5.47 / 0.0193998 (significativo)

Correcc. Yates: 3.57 / 0.0587582

Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.0248227 (significativo)

Valor-P 2-Colas : 0.0496454 (significativo)

Un valor esperado es menor de 5.

Se recomienda Test exacto de Fisher.

		PE SS		
		+	-	
casos	5	19		24
	0	10		24
controles		5	43	48

TABLA 5.19.- ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE.- CASOS/CONTROLES CON PESS ALTERADOS MAYORES DE 45 AÑOS.-

Odds ratio = Indefinido
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 *Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.
 Ignore riesgo relativo si es caso-control.
 Chi-Cuadrado/ valor-P
 NoCorregido: 1.05/ 0.3049018
 Mantel-Haenszel:1.00/ 0.3173105
 Correcc. Yates: 0.00 /1.0000000
 Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.5000000
 Valor-P 2-Colas : 1.0000000
 Un valor esperado es menor de 5.
 Se recomienda Test exacto de Fisher.

		>45 años		PE SS
		+	-	
casos	+	1	9	10
	-	0	10	10
controles		1	19	20

TABLA 5.20.-ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE.- CASOS/CONTROLES CON PESS ALTERADOS MENORES DE 45 AÑOS.-

Odds ratio = Indefinido
 Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR
 *Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.
 Ignore riesgo relativo si es caso-control.
 Chi-Cuadrado valor-P
 NoCorregido: 4.67/ 0.0307536 (significativo)
 Mantel-Haenszel:4.50/ 0.0338949 (significativo)
 Correcc. Yates: 2.63/ 0.1051925
 Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.0488889 (significativo)
 Valor-P 2-Colas : 0.0977778
 Un valor esperado es menor de 5.
 Se recomienda Test exacto de Fisher.

		<45 años		PE SS
		+	-	
casos	+	4	10	14
	-	0	14	14
controles		4	24	28

TABLA 5.21.-ANÁLISIS DE TABLA SIMPLE: CASOS/CONTROLES CON PRUEBAS POSITIVAS O NEGATIVAS PARA RM Y PESS CONJUNTAS.-

Odds ratio = Indefinido

Lím. de confianza Cornfield al 95% de OR

*Cornfield no es adecuado. Mejor Límite exacto.

Ignore riesgo relativo si es caso-control.

Chi-Cuadrado/valor-P

NoCorregido .75 /0.0527531

Mantel-Haenszel: 3.63/ 0.0565942

Correcc. Yates: 1.77/ 0.1837588

Exacto Fisher: Valor-P 1-Cola: 0.0917339

Valor-P 2-Colas : 0.0917339

Un valor esperado es menor de 5.

Se recomienda Test exacto de Fisher.

		PESS RM		
		++	--	
casos	3	12	15	
controles	0	17	17	
	3	29	32	

En cuanto a los hallazgos, uno de los pacientes, de 54 años, presentaba una polineuropatía subclínica que se puede relacionar con la afectación del SNPeriférico por su enfermedad de base, aunque no se puede negar su posible origen idiopático. Los otros cuatro pacientes tenían prolongadas las latencias con resultados de afectación de las vías de conducción somatosensorial dependientes de los cordones posteriores, lemnisco medial, cervical caudal, tronco cerebral y vías somatosensoriales bilaterales respectivamente. Y muy probablemente relacionados con lesiones subclínicas del SNC causadas por la Enfermedad de Behçet.

De los tres pacientes que presentaban AH en la RM únicamente en uno se podía establecer una relación entre los hallazgos de RM y PESS (paciente nº 21 de la tabla 5.6).

5.3 RESULTADOS DEL ESTUDIO LONGITUDINAL (C. EXPLORACIÓN MEDIANTE RM ENCEFÁLICA DE LOS PACIENTES CON HALLAZGOS EN EL ESTUDIO TRANSVERSAL).-

La aparición de alteraciones en las RM de estos pacientes nos obligó a realizar un seguimiento de estos hallazgos. El tiempo medio de seguimiento fue de 4 años (± 3.5).

6.2.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

En esta segunda parte del estudio fueron incluidos los 12 pacientes con alteraciones en la primera resonancia. Se hizo un seguimiento clínico, analítico y finalmente una segunda resonancia como quedó explicado en el capítulo de Material y Métodos.

6.2.2 CARACTERÍSTICAS: TIEMPO DE ESTUDIO DE LA SEGUNDA RM

Las características de los pacientes con su tratamiento previo y tratamiento posterior a la primera RM se exponen en la tabla 5.22.

TABLA 5.22 .- RESULTADOS DE LA 1ª Y LA 2ª RM CON TRATAMIENTOS Y EDADES.-

Nº orden/ Nº pac.	sexo M/F	Primera RM +/-	Tratamientos previo	Edad 1ª RM	Tratamiento	Segunda RM +/-	Tiempo entre 1ª y 2ª RM	
>45 años								
1/54	M	+	prednisona, colchicina, talidomida	58	prednisona, ciclosporina	-	12 meses	
4/59	M	+	prednisona, colchicina	59	Prednisona	+ (igual)	50 m	
5/61	M	+	prednisona, colchicina, azatioprina	51	(reusó)	+ (peor)	50 m	
7/65	M	+	prednisona, colchicina, azatioprina	67	Prednisona	+ (igual)	55 m	
13/83	M	+	prednisona, colchicina	55	Prednisona	+ (igual)	56 m	
<45 años								
2/56	M	+ (p.s.)	prednisona	34	colchicina	-	57 m	
6/64	M	+	prednisona, azatioprina, ciclosporina	37	(reusó)	+ (igual)	57 m	
10/74	M	+	prednisona, salazopirina	40	(reusó)	+ (igual)	18 m	
12/78	F	+ (p.s.)	colchicina	35	colchicina	-	54 m	
19/96	F	+	prednisona, azatioprina, ciclosporina	33	colchicina	+ (igual)	58 m	
21/103	M	+	prednisona	30	prednisona ocasional	+ (igual)	36 m	
24/109	M	+ (p.s.)	prednisona, colchicina, talidomida	29	ciclosporina	-	58 m	
						10M /2F M/F: 5	8 pos + (1 peor) 4 neg - (normal)	media: 46.75 (12-58) meses

5.3.3 HALLAZGOS RM Y CORRELACIÓN CON LOS TRATAMIENTOS.-

Los 12 pacientes habían recibido diversos tratamientos en su evolución como se muestra en la tabla anterior, pero en el momento de hacer la primera RM sólo 2 pacientes estaban con Ciclosporina, uno de ellos asociada a dosis bajas de esteroides, y cuatro con Prednisona a dosis bajas, uno de ellos de forma ocasional. De los otros pacientes uno recibía colchicina y se le propuso que continuara, y a los otros pacientes se les propuso realizar tratamiento con Colchicina, 2 aceptaron y 3 rehusaron, por lo que no recibieron ningún tratamiento especial durante esta segunda parte del estudio.

De los 12 pacientes, en 4 (33.33%) se observó la desaparición de las lesiones, dos habían recibido Colchicina, uno Ciclosporina y el otro Ciclosporina y Prednisona a dosis bajas. Siete pacientes (58.33%) mostraron las mismas alteraciones que en la RM previa y sólo un paciente empeoró (8.33%). De estos 7 pacientes, 4 utilizaron prednisona a dosis bajas como venían haciendo antes de la primera RM, uno de ellos recibió Colchicina y dos rehusaron hacer ningún tratamiento. El paciente que presentó un aumento del número de AH también había rehusado recibir tratamiento, si bien ninguno de estos pacientes presentó clínica neurológica. Este último paciente pertenecía al grupo de mayores de 45 años y la segunda RM se realizó a los 55 años de edad.

5.4 FIGURAS.-

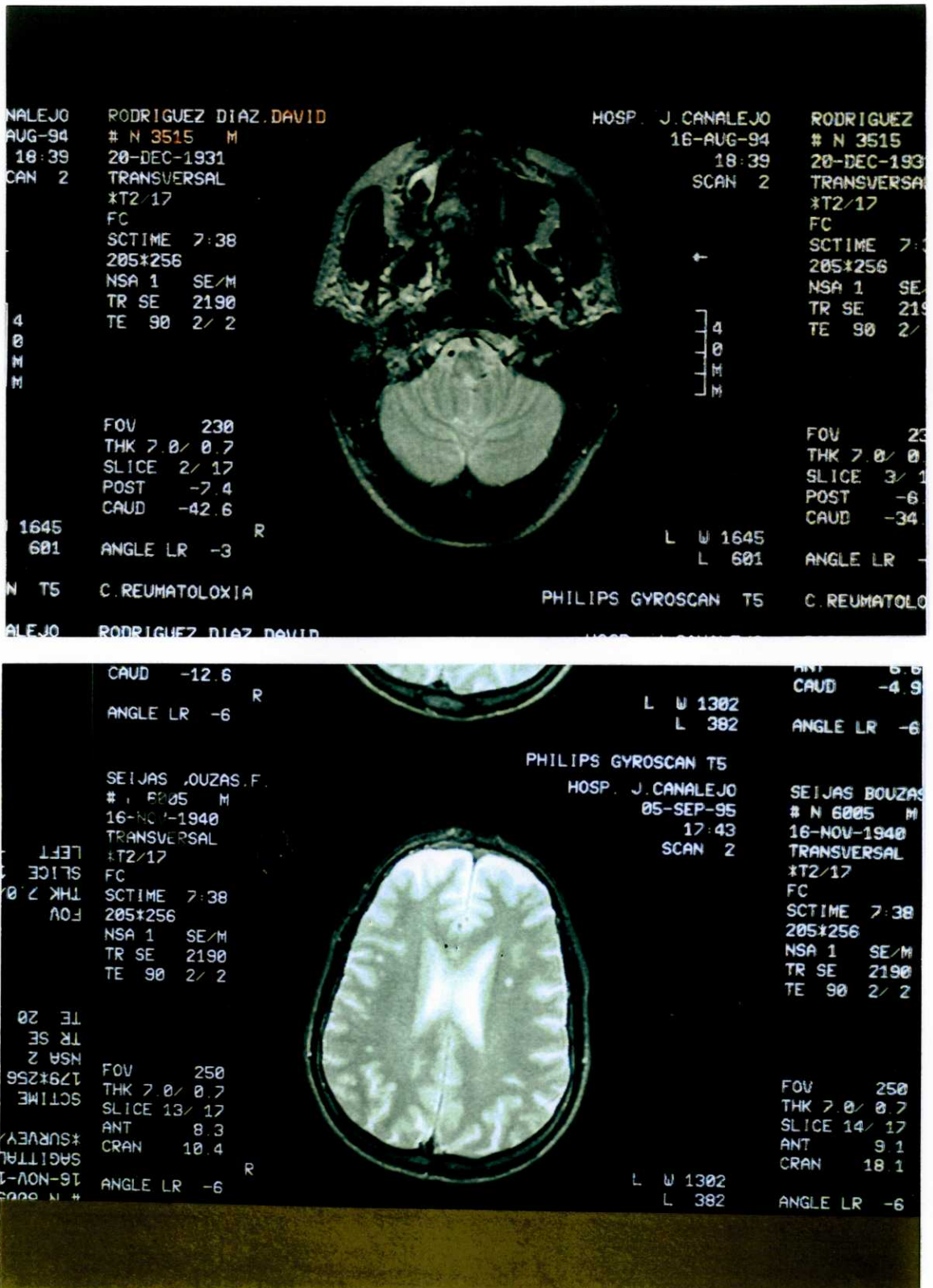


Fig. 5.1.- RM/T2 (paciente 54).- Area de hiperseñal en Bulbo dcho.

Fig. 5.2.- RM/T2 (paciente 61).- Areas de hiperseñal en sustancia blanca subcortical de ambos hemisferios

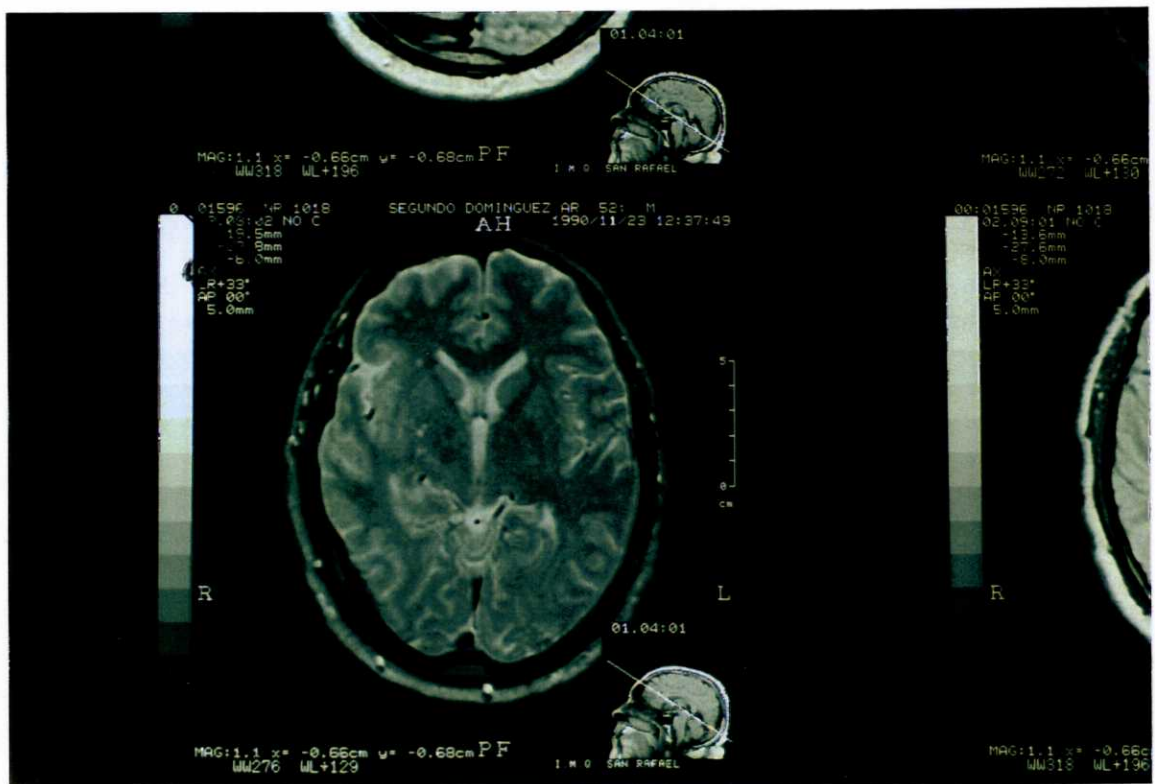
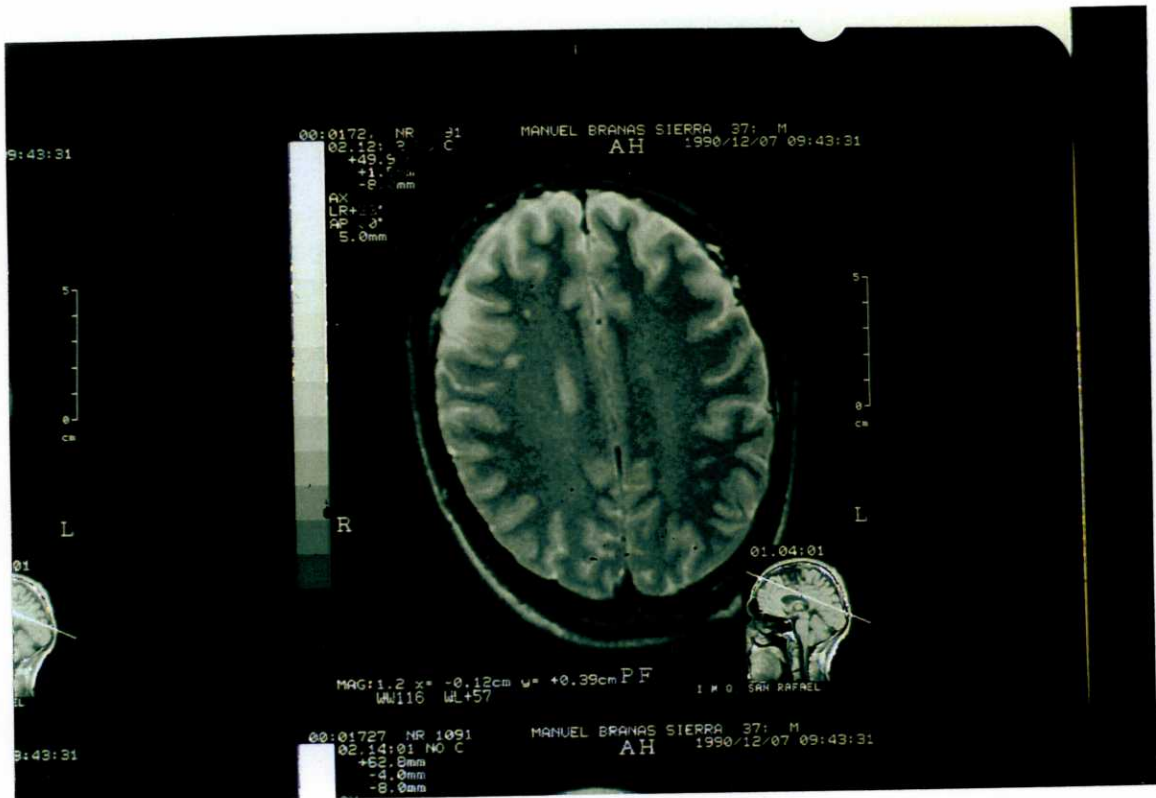


Fig. 5.3.- RM/T2 (paciente 64).- Areas de hiperseñal en sustancia blanca subcortical

Fig. 5.4.- RM/T2 (paciente 83).- Areas de hiperseñal en sustancia blanca subcortical y periventricular en núcleos grises y núcleo lenticular dcho.

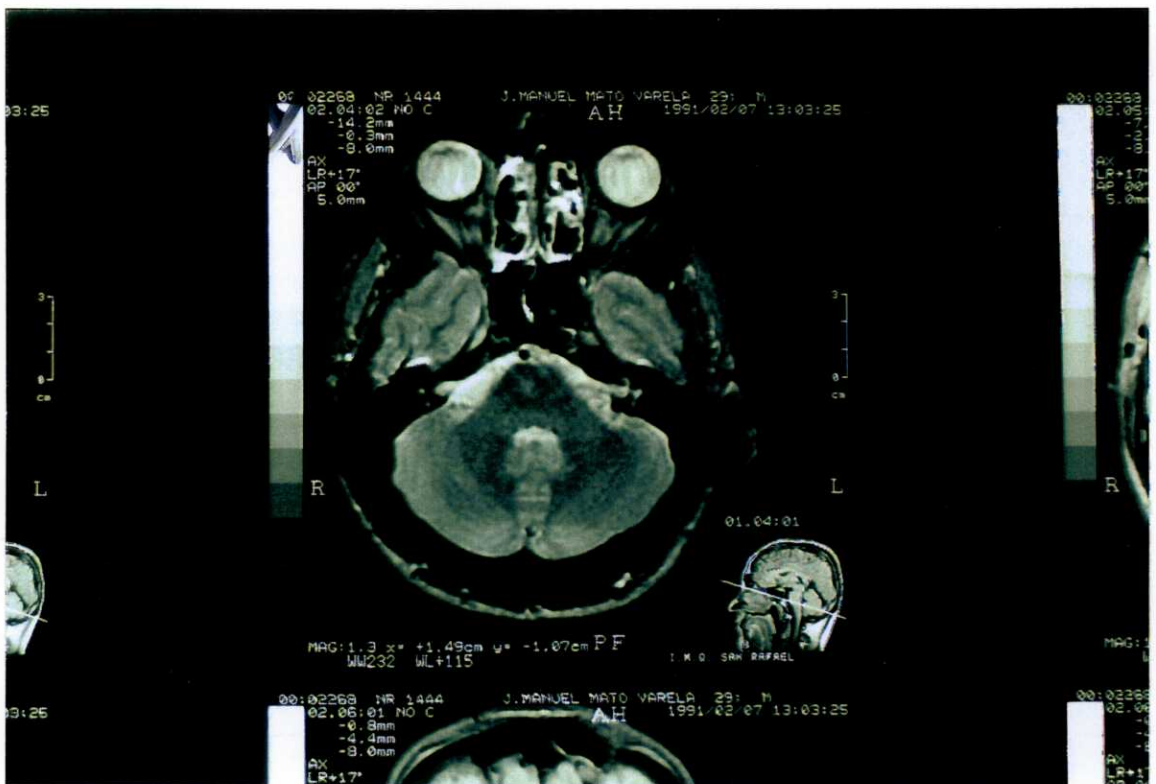
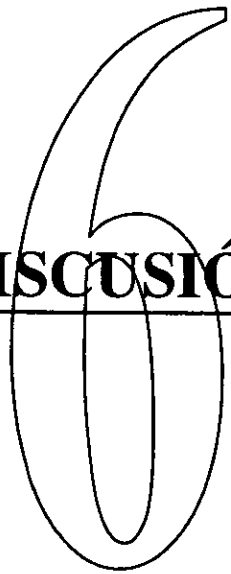


Fig. 5.5.- RM/T2 (paciente 96).- Areas de hiperseñal en sustancia blanca de predominio frontal, subcortical dcho.

Fig. 5.6.- RM/T2 (paciente 103).- Area de hiperseñal en región protuberancial anterior.

DISCUSIÓN



6. DISCUSIÓN.-

6.1 LA ENFERMEDAD DE BEHÇET EN GALICIA: REVISIÓN DE 109 CASOS (ESTUDIO PRELIMINAR -A-).-

La Enfermedad de Behçet es un proceso heterogéneo, multisistémico, de naturaleza desconocida, de distribución mundial con preferencia por los países del Mediterráneo Oriental y Japón, que se caracteriza por la asociación de una tríada de signos considerada clásica: aftas orales, úlceras genitales y uveítis, de carácter recidivante; la cual puede acompañarse de fenómenos flebíticos, lesiones cutáneas, artritis, y afección del Sistema Nervioso Central, Aparato Digestivo y árbol Arterial, y cuya base etiopatogénica parece el resultado de una vasculitis con afinidad por capilares y vénulas.

De una revisión de las series más importantes sobre Enfermedad de Behçet publicadas en España (21,222-233) obtuvimos la frecuencia de las principales manifestaciones clínicas (Tabla 6.1).Podríamos decir que el paciente tipo español con Enfermedad de Behçet tiene un perfil clínico similar al descrito en el resto del mundo, si bien sufre una menor incidencia del test de patergia y del HLA B5 que los pacientes turcos, y menor incidencia de ceguera y gastro-enteropatía que en Japón (5,6) (Tabla 6.2).

Además, en artículos de uno o dos casos se encuentran formas especiales de la enfermedad. Podríamos destacar 2 casos de Amiloidosis, 3 casos pediátricos, 1 de Aneurisma Axilar y 1 de Infarto Agudo de Miocardio como primera manifestación (234-240).

TABLA 6.1. FRECUENCIA DE LAS PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LAS SERIES ESPAÑOLAS, Y EN GALICIA (SERIE DE 109 PACIENTES).

Aftas orales	100%	100%
Úlceras genitales	80%	67%
Manifestaciones oculares	63%	41.3%
Lesiones cutáneas (incluye Enodoso)	71%	93.6%
Test de patergia	40%	45%
Artritis	60%	70.6%
Lesiones vasculares (arteriales y venosas)	35%	32.1%
Manifestaciones digestivas	31%	26.6%
Manifestaciones neurológicas	31%	26.6%

Tabla 6.2.- Frecuencia de las manifestaciones clínicas en la Enfermedad de Behçet (tomado de Rheumatology by Klippel and Dieppe 6.20 Fig. 6.20.3).

Manifestación	Frecuencia
Aftas orales	97-99% (100% con criterios GIEEB)
Lesiones cutáneas	
- Foliculitis	≅ 80%
- Eritema nodoso	≅ 50%
- Patergia	≅ 60% (Países mediterráneos y Japón)
Úlceras genitales	≅ 80%
Artritis	40-50%
Tromboflebitis superficial	25%
Trombosis venosa profunda	≅ 5%
Oclusiones arteriales/Aneurismas	≅ 4%
Afectación del SNC	≅ 5%
Epididimitis	≅ 5%
Afectación Gastrointestinal	≅ 30% (Japón)

6.1.1 Epidemiología.-

La mayoría de los casos de Enfermedad de Behçet han sido descritos en países del Mediterráneo Oriental y en Japón, sin embargo en los últimos años se han publicado casos de múltiples procedencias y se puede decir que la tiene una distribución mundial (Tabla 6.3).

Tabla 6.3.- Características epidemiológicas de la Enfermedad de Behçet (Tomado de Rheumatology by Klippel and Dieppe 6.20 Fig. 6.20.1).

Edad media de comienzo	20-35 años (muy raro en niños)
Distribución por sexo (Hombre:Mujer)	1:1 (Los hombres tienen manifestaciones más graves)
Prevalencia (/100.000 habitantes)	10-15 en Japón (basado en casos registrados) 80-300 en Turquía (según 2 estudios poblacionales)
Incidencia anual	Desconocida
Geografía	Ampliamente reconocida en países mediterráneos y del Lejano Oriente, muy rara en el Norte de Europa y en las Américas.
Asociación genética	HLA-B51
Riesgo Relativo (RR)	RR: 5-10 (para casos estudiados en hospitales)

Los datos sobre prevalencia varían enormemente (tabla 6.4) (5,28,295-298) si bien las cifras más altas corresponden a Turquía y Japón. Al norte de este último, en el distrito de Hokkaido, se encontró una prevalencia de 1/7.500 habitantes (295) que corresponde a 13,3/100.000. Es una cifra elevada que sin embargo contrasta con la desmesurada prevalencia que encuentra Yourdakul en la población rural turca de 19/5.131 (378/100.000). La prevalencia señalada previamente para la Enfermedad de

Behçet en Turquía estudiada en 9 aldeas próximas a Estambul era de 80/100.000 (296).

En la comunidad gallega estudiamos de forma descriptiva la incidencia y prevalencia de la Enfermedad de Behçet en el área del hospital Juan Canalejo (500.000 habitantes) en A Coruña entre los años 1978 y 1990. Seleccionamos 28 pacientes y excluimos los que no pertenecían a la zona de influencia. Los 28 pacientes (22 varones, 78,6%) tenían una edad en el momento del diagnóstico de 45,59 (+/- 10,46) años. La Tasa de Incidencia Anual fue 0,53/100.000 para los varones, y 0,32/100.000 para ambos sexos, y la Prevalencia calculada fue de 5,6/100.000 habitantes (28). Véanse las tablas 6.5 y 6.6.

TABLA 6.4.- PREVALENCIA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET.-

Area geográfica	Prevalencia(por 100.000)
Japón	10
Hokkaido(Japón)	13.3
Olmtd(Minnesota)	4
Worcester(Massachusetts)	5
Yorkshire(Inglaterra)	0.64
Galicia	5.6

TABLA 6.5.- TASA DE INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET POR 100.000 HABITANTES EN EL ÁREA SANITARIA DE LA CORUÑA, DURANTE EL PERÍODO 1978-1990.

Edad	1978-1982	1983-1987	1988-1990	Total
20-29	0(0)	2(0.25)	1(0.21)	3(0.14)
30-39	2(0.27)	5(0.68)	1(0.23)	8(0.42)
40-49	1(0.15)	3(0.46)	4(1.02)	8(0.47)
50-59	2(0.15)	5(0.73)	0(0)	7(0.39)
60-69	0(0)	2(0.39)	0(0)	2(0.15)
Total	5(0.15)	17(0.50)	6(0.29)	28(0.32)

TABLA 6.6.-. TASA DE INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET POR 100.000 HABITANTES EN EL ÁREA SANITARIA DE LA CORUÑA, DURANTE EL PERÍODO 1978-1990 (VARONES).

Edad	1978-1982	1983-1987	1988-1990	Total
20-29	0(0)	2(0.51)	1(0.42)	3(0.29)
30-39	2(0.56)	5(1.4)	1(0.47)	8(0.86)
40-49	0(0)	2(0.64)	3(1.61)	5(0.62)
50-59	1(0.32)	4(1.26)	0(0)	5(0.61)
60-69	0(0)	1(0.45)	0(0)	1(0.17)
Total	3(0.19)	14(0.87)	5(0.52)	22(0.53)

La mayoría de los estudios han demostrado la afinidad de la Enfermedad de Behçet con los varones de mediana edad. El inicio de la enfermedad suele acontecer en la tercera década de la vida (rango entre 24,7 y 35,2 años) y la relación varón/hembra se sitúa alrededor de 2,3/1 (6). Sólo en algunas series de Gran Bretaña y Estados Unidos se

invierte el cociente, con una relación varón/hembra de 0,6/1 (299). En nuestra serie la relación fue de 3,67 varones por cada mujer (28). Si bien en la serie actual de 109 pacientes de Galicia, la diferencia a disminuido a 1.7.

Entre las variables epidemiológicas que se han puesto en relación con la enfermedad, tales como número de hermanos, orden de nacimiento, antecedentes de amigdalectomía, amigdalitis, aftosis y catarros en la infancia, viajes a países endémicos e inicio precoz de contacto sexual estudiados por Cooper (56) no encontramos ningún dato significativo en nuestra serie, sólo 5 pacientes habían sido tonsilectomizados y el 77% de los enfermos pertenecían a una familia con más de 2 hijos y sólo el 18% a una con más de 7 hijos. En Japón se trató de relacionar la Enfermedad de Behçet con condiciones de pobreza; el aumento del nivel de vida explicaría el aplanamiento de frecuencia de nuevos casos en los últimos años (300).

En cuanto a la relación entre la edad de inicio de la enfermedad, el sexo y la evolución de aquella, Yazici (57) llegó a la conclusión de que el pronóstico empeora cuanto más precoz es la enfermedad y que los varones tienen mayor tendencia a desarrollar enfermedad ocular grave, mientras que las mujeres desarrollan Eritema Nodoso con mayor frecuencia. Nuestros datos concuerdan con una mayor incidencia de afectación ocular, articular y neurológica en los varones, especialmente en edades tempranas de inicio de la enfermedad. La diferencia en el eritema nodoso, aunque es más frecuente en mujeres es de poca importancia.

6.1.2 Etiología y Patogenia.-

La Enfermedad de Behçet sigue ocultando su origen. Las hipótesis han variado desde la etiología vírica propuesta por el mismo Behçet hasta las más recientes que tratan de implicar tanto a virus (Herpes) como a bacterias (Estreptococo). Las distintas

teorías patogénicas han provocado la clasificación alternante de la enfermedad dentro de los "síndromes intermitentes", las espóndiloartritis, las enfermedades autoinmunes y las vasculitis. Revisaremos a continuación los datos más característicos (26).

Factores genéticos.- Desde 1972 han sido numerosos los estudios que han confirmado la asociación del antígeno de histocompatibilidad (HLA) B5 y su porción B51 con la Enfermedad de Behçet (59). Esta asociación se produce sobre todo en los países donde hay mayor incidencia de la enfermedad y donde la población sana es portadora de este marcador genético con mayor frecuencia (60). Esta asociación ha sido demostrada en varios países del área mediterránea, entre ellos España e Italia (19,301) pero no en los países anglosajones (61,302). En un estudio italo-japonés se encontró una asociación del haplotipo HLA B51,DR52 en ambas poblaciones y una asociación negativa con los HLA DR1 y DQ1 (301).

Los intentos para correlacionar los marcadores HLA con las manifestaciones de la enfermedad parecen indicar una mayor gravedad de la enfermedad ocular en los portadores del B5 (303) aunque esta observación no es constante (304).

Se han descrito casos familiares de Enfermedad de Behçet pero no se ha demostrado su transmisión genética (305,306).

Virus.- Hay algunas evidencias indirectas de infección vírica en la EB. Los linfocitos de los pacientes con Enfermedad de Behçet no permiten la replicación del virus del Herpes Simple en cultivos, con una diferencia significativamente mayor con respecto a los controles sanos (307) y parte del genoma del virus se transcribe a los monocitos de sangre periférica de los pacientes con predominio ocular y articular (308). En otros estudios se encontró un aumento significativo de la frecuencia del DNA del herpes simple en análisis de sangre completa de pacientes con Enfermedad de Behçet con respecto a un grupo de pacientes con artritis reumatoide, aunque no era constante

(309). En estudios más recientes se apreció que los títulos de anticuerpos IgG contra el virus del herpes simple tipo I es alto en estos pacientes y algunos de ellos presentan genomas de este virus (310). Por último, el efecto de la timidina se encontró significativamente disminuido en la presencia del virus herpes simple tipo I y células CD4 de pacientes con Enfermedad de Behçet (311).

Bacterias.- Se ha comprobado la existencia de un antígeno estreptocócico persistente en el plasma de pacientes con enfermedad ocular (312) y más recientemente la exacerbación de la enfermedad en pacientes con procesos dentales concomitantes (313). Además, estos pacientes tienen hipersensibilidad cutánea a los antígenos estreptocócicos que incluso pueden inducir manifestaciones sistémicas (314). Este y otros recientes trabajos son revisados con énfasis en un reciente número de *Current Opinion in Rheumatology* (315).

Inmunidad Humoral y Celular.- En la tabla 6.7 se resumen las principales alteraciones inmunitarias halladas en la Enfermedad de Behçet que han sido comentadas de forma amplia recientemente (26).

TABLA 3.5. ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET.

Inmunidad humoral

- Disminución del número de linfocitos B inactivados en la EB activa (316)
- Aumento del número de linfocitos B diferenciados secretores de inmunoglobulinas y activación policlonal con aumento de IgA, IgM e IgG (316-318)
- Presencia de inmunocomplejos circulantes en la EB activa (319,320)
- Aumento en la quimiotaxis de los neutrófilos (68)
- Ausencia de anticuerpos antinucleares (321)
- Presencia de autoanticuerpos contra : mucosa oral (322), mucosa oral fetal por hemaglutinación (323), citoplasma por inmunofluorescencia indirecta con células de esófago de cadáver humano (318), cardiolipina (324).

Inmunidad celular

- Respuesta normal a los test cutáneos (inmunidad celular *in vivo* no disminuida) (325)
 - Disminución del cultivo mixto de linfocitos y disminución de la respuesta mixta de linfocitos a células B autólogas (326)
 - Disminución del número total de linfocitos T periféricos y disminución de la relación cooperador/supresor (327)
 - Disminución de la actividad NK (natural killer) (310)
-

La posibilidad de que la Enfermedad de Behçet sea una enfermedad autoinmune debe barajarse con prudencia como hace Yazici en la tabla 6.8 (250).

TABLA 6.8. AUTOINMUNIDAD EN LA PATOGENIA DE LA EB.

A favor.-

- Anticuerpos antimucosa oral
- Complejos inmunes circulantes
- Subgrupos T y exacerbación de la enfermedad
- Función celular B anormal
- Insensibilidad de la Interleuquina 2

En contra.-

- Enfermedad más grave en varones
 - Ausencia de asociación con otras enfermedades (sobre todo con el Síndrome de Sjögren)
 - Mala respuesta a esteroides
 - Escasez de anticuerpos
-

Los estudios histopatológicos apoyan la existencia de un mecanismo inmunológico mediado por células. Los infiltrados están constituidos principalmente por linfocitos T cooperadores y macrófagos en asociación con células NK (natural killer), lo cual sugiere la participación tanto de la inmunidad celular como de la humoral. Se ha postulado que en respuesta al aumento del número de células T infiltrantes, células plasmáticas y neutrófilos, en asociación con inmunocomplejos circulantes, se precipita una reacción de hipersensibilidad tipo III (328,329).

La alteración celular que quizá caracteriza la Enfermedad de Behçet es el aumento en la migración de los neutrófilos, demostrada *in vivo* recientemente (330). Los neutrófilos serían para Jorizzo et al (68) las células predominantes en las lesiones iniciales de la Enfermedad de Behçet y parte importante de su teoría patogénica que denomina "vasculitis pustular". En ella reúne las alteraciones hasta ahora citadas: presencia de Inmunocomplejos circulantes, aumento de la migración de los neutrófilos,

depósito de complemento e inmunoglobulinas y una histología vascular con infiltración neutrofílica inicial. Este mecanismo patogénico es más evidente en las lesiones mucocutáneas pero puede explicar también las lesiones oculares y viscerales de la enfermedad (331).

Alteraciones hematológicas.- No se ha encontrado una alteración de la coagulación específica de las manifestaciones vasculares de la EB. La disminución de la fibrinólisis, el aumento de actividad de los inhibidores del plasminógeno y la plasmina o la disminución de los activadores del plasminógeno son inconstantes (229,313).

La presencia de anticuerpos anticardiolipina está documentada, pero su relación con la patología vascular, especialmente retiniana, ha sido motivo de controversia (324). Se puede considerar más documentada la posibilidad de que las células endoteliales sean dañadas por los neutrófilos, cuya actividad está aumentada, con el consiguiente incremento en la liberación de radicales superóxido que unidos a la producción de anticuerpos anticardiolipina desempeñen un papel importante en el daño vascular (244,332). En nuestros pacientes el estudio de coagulación fue siempre normal, y en los pacientes en que se hizo una búsqueda especial de anticoagulante circulante, serolúes y anticuerpos anticardiolipina por manifestaciones vasculares o neurológicas, el resultado fue siempre negativo.

Otros.- Entre otras causas que se han puesto en relación con la Enfermedad de Behçet están: los compuestos organofosforados, organoclorados y cobre inorgánico, la ingesta de nueces, las lipoproteínas, factores hormonales, virus de la hepatitis B, retrovirus RNA, entre otros (26).

6.1.3 Manifestaciones Clínicas.-

Aftas Orales.- De acuerdo con el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet (GIEEB), las úlceras orales recidivantes (aftas menores, mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o el paciente, con un mínimo de tres episodios durante un período de 12 meses) son consideradas criterio indispensable para la clasificación de un paciente diagnosticado de Enfermedad de Behçet (89).

En general estas úlceras son dolorosas, pequeñas y bien circunscritas, de un tamaño variable entre 2 y 12 mm de diámetro. Se localizan en cualquier lugar de la mucosa oral con preferencia por los labios, lengua, encías y paredes bucales. Causan una gran variedad de síntomas, desde dificultad para hablar o masticar debido al dolor, hasta halitosis, otalgia referida o disfagia. Pueden provocar deshidratación y pérdida de peso. Suelen durar de 7 a 10 días, curar sin cicatriz y reaparecer en intervalos variables (6,333).

Dentro del diagnóstico diferencial de las aftas orales la entidad más importante es la Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR), morfológicamente indistinguible y con numerosas similitudes etiopatogénicas (334,335).

Los pacientes con Enfermedad de Behçet pueden presentar las mismas tres variedades en que se divide la EAR: úlceras aftosas menores (afta recidivante de Mikulicz y Kümmel, 1898), úlceras aftosas mayores (peradenitis mucosa necrótica recidivante de Sutton, 1911), y úlceras herpetiformes (Cooke, 1960) (336). En la Enfermedad de Behçet las aftas pueden ser menos dolorosas que en la EAR aunque su comportamiento resulte en ocasiones más agresivo, con larga duración y desarrollo de secuelas en forma de engrosamiento mucoso o cicatrices extensas. En la Enfermedad de Behçet suelen predominar las aftas mayores mientras que en la EAR la frecuencia es de 80% para las menores y entre 8 y 10 % y 6 y 10% para las mayores y herpetiformes

respectivamente (337,338).

Las aftas orales suelen ser manifestación inicial en alrededor del 70% de los pacientes, en nuestra serie en el 59.6%, y pueden no aparecer entre un 5 y un 10% de los casos con la consiguiente dificultad para su clasificación (6). La fase preaftosa puede durar de 6 meses a 27 años con una media de 5 años (339).

Una asociación curiosa que ha sido descrita en cinco pacientes es la de Enfermedad de Behçet más Policondritis Recidivante. Los pacientes presentaron inflamación del cartílago, úlceras orales y genitales, artritis, inflamación ocular, trombosis venosa, manifestaciones gastrointestinales, disfunción vestibular y vasculitis en diversas combinaciones, y se denominó "mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome"(73).

Úlceras Genitales.- Son consideradas como criterio por el GIIEB cuando son úlceras o cicatrizaciones aftosas recidivantes observadas por el médico o el paciente (89). Suelen aparecer después de las aftas orales, ser o no dolorosas y curar generalmente con una cicatriz residual. Yazici (250) le da a las cicatrices genitales un gran valor, ya que su prevalencia con respecto a las de las enfermedades venéreas fue del 73% sobre el 9%, lo que le otorga una especificidad del 91%. En nuestro caso, 23 pacientes presentaban cicatrices en los genitales (31.5%). El aspecto y evolución de las úlceras es similar a las orales, aunque menos dolorosas y menos frecuentes, y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad (6).

Pueden localizarse en cualquier parte de los genitales y también en periné, ano, ingles, nalgas y pliegues genitocrurales. Y además de úlceras aftosas recidivantes puede observarse vesículas, máculas eritematosas, nódulos, foliculitis y pústulas estériles (340).

En algunos casos las úlceras pueden pasar desapercibidas, especialmente si se localizan en la vagina o en el cérvix, y esto hace necesaria una revisión ginecológica rutinaria (340).

Aproximadamente el 85% de los pacientes presentan úlceras genitales en el curso de su enfermedad, casi siempre asociadas a brotes de aftas orales (6). En nuestra experiencia la incidencia fue menor (67%) aunque nos permitió comprobar que todas las mujeres presentaron este tipo de lesiones (21). Su duración oscila entre 10 días y 4 semanas, y pueden ser únicas o más de 15 al mismo tiempo, de un tamaño entre pocos milímetros a varios centímetros (341).

De forma característica son menos frecuentes o no se presentan durante el embarazo, para aparecer inmediatamente antes del parto y en las fases premenstrual y menstrual del ciclo ovárico (342). Dentro del diagnóstico diferencial incluyen la Aftosis bipolar de Newman (338), el síndrome MAGIC (73) ya citado, las úlceras de Lipschütz (343,344) y, lo que Jorizzo y cols. llaman Complejo Aftoso (345), en el cual demostraron mediante biopsia el desarrollo de una vasculitis cutánea pseudo-Sweet (reacción vascular neutrofílica) 24 horas después de la inyección intradérmica de histamina, así como la presencia de inmunocomplejos circulantes. Concluyeron que la presencia del Complejo Aftoso (aftas orales y genitales) más inmunocomplejos circulantes supone una alta predisposición al desarrollo de la EB, tal y como ocurrió en la paciente estudiada .

Manifestaciones Oculares.- Las manifestaciones oculares se consideran criterio diagnóstico cuando consisten en: 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 (89).

Las causas de uveítis son numerosas y se muestran en la tabla 6.9.

TABLA 6.9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS UVEÍTIS.

Uveítis endógenas

- Uveítis anterior.-
 - Idiopática
 - Espondilitis Anquilosante
 - Síndrome de Reiter
 - Artritis Crónica Juvenil
 - Iridociclitis heterocrómica de Fuchs
- Uveítis intermedia y Pars Planitis
- Sarcoidosis
- Enfermedad de Behçet y otras vasculitis retinianas:
 - Vasculitis retiniana
 - Enfermedad de Eales
 - Aneurismas retinianos con arteritis
- Retinocoroidopatía en perdigonada (birdshot)
- Oftalmia simpática
- Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
- Síndromes de punto blanco
- Coroidopatía serpiginosa
- Linfoma intraocular y otros tumores

Uveítis exógenas

- Postquirúrgicas
 - Yatrogénicas
 - Infecciosas
-

La afección ocular de la Enfermedad de Behçet es una de sus manifestaciones más graves ya que puede dejar serias secuelas. Se calcula que hay pérdida de visión 3,36 años después de su comienzo , y que el 50% de los pacientes con afección del segmento posterior están ciegos entre 4 y 8 años de evolución (74).

Su frecuencia varía con las series en relación con diversos factores (especialidad del investigador, zona geográfica, factores genéticos, criterios diferentes, etc). En general oscila entre el 45% y el 85%, en nuestra serie encontramos un 45% de pacientes con uveítis, el 85% de ellos con uveítis anterior, el 50% con coriorretinitis y el 35% presentaron panuveítis (346). En la serie de 109 pacientes la incidencia disminuyó ligeramente (41.3%). La afectación fue unilateral en 18 casos (39.1%) y bilateral en 28 (60.9%), que es lo habitual en la enfermedad. Veinte pacientes sufrieron deterioro de la agudeza visual (56.5%) y tuvieron una media de 4.7 (\pm 2.9) episodios. Diez pacientes presentaron vasculitis retiniana (22.2%)

Las lesiones pueden ser del segmento anterior como fueron descritas inicialmente, en forma de uveítis anterior recidivante o iridociclitis con hipopion o, del segmento posterior en forma de inflamación de la úvea posterior o coriorretinitis (347). No hay acuerdo en si todos los pacientes con iridociclitis presentan también algún grado de afección del segmento posterior o si éste precede siempre al anterior (75). En cualquier caso, las lesiones suelen ser bilaterales, recidivantes en semanas, meses o años y su presencia coincide con la exacerbación de las otras manifestaciones de la enfermedad.

La iridociclitis o uveítis anterior se acompaña en menos del 30% de los pacientes de hipopion, que suele aparecer y desaparecer rápidamente y cada vez con menos frecuencia por la precocidad y efecto de los tratamientos, predominando las uveítis de tipo seroso o fibrinoso (347). Sería la unión de inmunocomplejos con factores del complemento en el iris la que actuaría como un estímulo poderoso para la migración

de los neutrófilos y provocaría la formación del hipopion en la EB. Un brote con la presencia de hipopion conlleva un peor pronóstico (348).

La afección del segmento posterior se caracteriza por una vasculitis necrotizante-obliterativa que afecta a arterias y venas de todos los tamaños. Suele iniciarse en los pequeños vasos del polo posterior y la periferia retiniana en forma de focos aislados de exudados y hemorragias retinianas, probablemente por infartos capilares, que son sintomáticos cuando hay extravasación de células sanguíneas. Posteriormente el cuadro se generaliza y hay oclusiones vasculares con intensa reacción vítreo. La resolución de estos brotes implica la aparición de zonas de atrofia retiniana (349).

Con la Angiografía Fluoresceínica se pueden apreciar lesiones en vasos de apariencia normal y se recomienda su uso en pacientes de riesgo aún sin síntomas clínicos (350,351).

Lesiones Cutáneas.- Se consideran criterio diagnóstico cuando consisten en: Eritema nodoso observado por un médico o por el paciente, pseudo-foliculitis, o lesiones pápulo-pustulosas; o nódulos acneiformes observados por un médico en pacientes postadolescentes no tratados con corticosteroides (89).

Desde el punto de vista clínico, el Eritema Nodoso de la Enfermedad de Behçet es indistinguible del de otro origen, y aunque algunos autores como Nazarro (352) quieren ver en la ausencia de células gigantes y granulomas histiocíticos una característica del EN de la EB, no hay acuerdo, y un reciente estudio histopatológico concluye que las lesiones son iguales en ambos casos (353).

La foliculitis y las lesiones pápulo-pustulares son las más características de la

Enfermedad de Behçet (352). Comienzan como pequeñas áreas eritematosas dolorosas que en pocos días evolucionan bien a la curación o bien a pústulas que ocasionalmente se pueden ulcerar.

Otras manifestaciones cutáneas pueden ser: vesículas, forúnculos, pioderma, púrpura, dermatografismo, urticaria, etc. El substrato histológico es, con frecuencia, una vasculitis que afecta a vénulas, capilares y arteriolas con infiltrado vascular y perivascular de células plasmáticas, mononucleares y leucocitos polimorfonucleares en proporción variable (76).

La frecuencia es alta, próxima al 80% ó 90%. En nuestra serie el 93,33% de los pacientes presentaron lesiones cutáneas: Foliculitis (78,57%), Eritema Nodoso (42,85%) y pioderma (28,57%) (21). En la serie de 109 pacientes la incidencia es también muy alta (93.6%), a diferencia de las otras series españolas (71%). Ya comentamos que la foliculitis afecta más a varones y el eritema nodoso a las mujeres pero con una diferencia mínima.

Patergia.- Para realizar este test de hiperreactividad cutánea se utiliza una aguja estéril (0,9 mm), se pincha la piel de la cara anterior del antebrazo hasta 1 cm de profundidad, se gira y se saca. Se repite hasta tres veces y se lee a las 24-48 horas. La aparición de eritema no es suficiente, es necesaria la aparición de induración y pústula (354).

Para aumentar el rendimiento del test se han utilizado numerosas sustancias: suero salino, agua destilada, saliva, plasma autógeno o extracto aséptico de una úlcera genital. La lesión producida por este último antígeno fue denominada reacción Behçetina (Behçetin reaction) (355). Más moderno es el test cutáneo propuesto por Yazici que consiste en la inyección intradérmica de 2,5 mg de cristales de Urato

monosódico cristalizado (se eligió esta sustancia por su conocido poder flogístico). Con él obtuvo una positividad entre el 77% y el 85% (dos observadores) mientras que ninguno de 80 controles reaccionó (250,356).

El test de patergia es variable en intensidad en el mismo individuo y su reproducción es por lo tanto difícil, pero parecer ser que es su presencia y no su intensidad la que se asocia con enfermedad activa (357). En general está más presente y con mayor intensidad en los varones y puede aparecer en familiares de los pacientes por lo que se considera un marcador genético de la enfermedad aunque no se ha podido asociar con el HLA B5, si bien las poblaciones con mayor prevalencia de este antígeno, sobre todo la turca, presentan una gran positividad al test, mientras que éste es negativo en zonas menos prevalentes como Gran Bretaña o Estados Unidos (358). En nuestros pacientes encontramos un 33% de positividad al test simple de patergia (21). En la serie de 109 casos esta cifra aumentó hasta un 49% de test positivos, lo que hace útil esta prueba aunque estemos alejados de las zonas endémicas en donde el test es casi universal.

Esta reacción refleja una respuesta mucocutánea de hiperirritabilidad o hiperreactividad inducida por un traumatismo del que resultan pápulas o pústulas asépticas que son similares tanto macro como microscópicamente a las que aparecen espontáneamente en la Enfermedad de Behçet (359).

Debido a que las células inflamatorias que aparecen en los estadios iniciales y tardíos de la lesión son los leucocitos polimorfonucleares y los linfocitos respectivamente, se han propuesto la reacción tipo Arthus de inmunocomplejos y la de hipersensibilidad retardada para explicar su patogenia. Además, se ha observado que las células mononucleares también tienen un aumento en su quimiotaxis al igual que los neutrófilos, por lo que probablemente jueguen un papel importante en las lesiones cutáneas incluido el fenómeno patérgico (360).

Manifestaciones Osteoarticulares.- La frecuencia de las manifestaciones articulares en la Enfermedad de Behçet es muy variable en relación con las características del estudio y del grupo que lo realiza. Se han barajado cifras entre el 26% y el 100% de los casos (72,361). En nuestra serie comunicamos inicialmente un 100% (21) debido a nuestra característica de reumatólogos. En una nueva revisión con mayor número de pacientes intentamos relacionar las manifestaciones articulares (en este caso del 84%) con los marcadores HLA, pero no conseguimos demostrar una asociación significativa estadísticamente (362).

La afección articular en la Enfermedad de Behçet puede ser en forma de artralgias o artritis de distribución variable, con localización en grandes articulaciones y de evolución subaguda, intermitente y no deformante.

La forma de inicio más habitual es la monoartritis, sin embargo, si observamos el curso clínico de estos pacientes veremos que la presentación oligoarticular predomina en los brotes posteriores (6,79). Algunos autores consideran que la forma más frecuente de presentación de los brotes articulares es la poliartritis (363), por ejemplo, Mason y Barnes encuentran una media de 5,5 articulaciones afectas en sus pacientes (72). Nosotros encontramos: 44% de monoartritis, 22% de oligoartritis y 33% de poliartritis en el brote inicial y 22% de monoartritis, 48% de oligoartritis y 22% de poliartritis en los brotes posteriores.

La localización predominante es en las articulaciones grandes de las extremidades inferiores. En nuestra serie alcanzó al 73% de los pacientes, resultando afectas las rodillas y los tobillos en el 44% de las crisis iniciales y en el 66% de los brotes. Otras localizaciones menos frecuentes son los carpos y las pequeñas articulaciones de manos y pies (79,361, 364).

Las articulaciones sacroilíacas pueden estar afectas, pero probablemente con una frecuencia mucho menor de la cifrada anteriormente, así Dilsen comunicó un 20% de pacientes con Enfermedad de Behçet y Espondilitis Anquilosante, y un 63% de sacroilitis en los pacientes con Enfermedad de Behçet (365), que en otro estudio alcanzaba al 50% (366). Sin embargo, los trabajos posteriores, sobre todo de Yazici demuestran una baja incidencia de sacroilitis y excluyen a la Enfermedad de Behçet del grupo de las Espóndiloartrítides en que estaba incluida (80).

Incluso en las presentaciones poliarticulares la artritis suele ser transitoria, con sinovitis aguda o subaguda, aunque en algunos casos puede evolucionar de forma crónica, sobre todo en grandes articulaciones (115,116,367).

La histología de la sinovial no muestra datos significativos ya que el hallazgo fundamental es inflamación aguda y crónica. Es frecuente encontrar zonas ulceradas en la superficie sinovial (364).

En uno de los diversos estudios que intentaron relacionar los síntomas clínicos con los marcadores HLA, se propuso que el HLA B5 era más frecuente en los pacientes con manifestaciones articulares (79) en nuestra serie no observamos esta diferencia. La evolución crónica de la artritis parece relacionarse con la presencia del HLA B27, en las que el HLA B51 está ausente, mientras que el HLA B5 aparece unido a la evolución episódica. La aparición concomitante de aftas orales y artritis se relaciona con el HLA B12 (79,368).

Recientemente revisamos las alteraciones radiológicas de nuestros pacientes. El hallazgo más frecuente (24%) fueron erosiones y proliferación ósea en áreas de inserción osteotendinosa como expresión de entesitis, con predominio en pies y carpos. La valoración secuencial de estos datos no permitió demostrar una evolución

cronológica, ya que en unos casos la erosión precedía a la proliferación o viceversa, y en otros se presentaban simultáneamente (30). La entesopatía calcánea se ha descrito el 36% de una serie de 14 casos (366) y de forma aislada en una de 47 (79).

La detección radiológica de erosiones es rara, y son escasas las publicaciones que la comentan (79,369-372). Su incidencia se calcula entre el 6% y el 20% (79,368). En nuestra serie observamos erosiones en el 17% de los casos, fundamentalmente marginales, de predominio en metacarpofalángicas e interfalángicas proximales tras episodios repetidos de sinovitis.

Aunque la artritis de la Enfermedad de Behçet es por definición no deformante, hemos encontrado subluxación carpiana y de interfalángica proximal en dos de nuestros pacientes y también referenciada en la literatura (369,372).

Manifestaciones Vasculares.- De las manifestaciones vasculares que produce la EB, las venosas son las más frecuentes. Particularmente la tromboflebitis superficial. En menor grado lo es la trombosis venosa profunda. Las lesiones arteriales son raras y consisten en oclusiones o dilataciones aneurismáticas (5,373). El Comité Japonés de Investigación de la Enfermedad de Behçet (333) considera la Tromboflebitis superficial criterio mayor por su alta incidencia. El resto son criterio menor por su rareza sin menoscabo de su importante morbi-mortalidad (374,375).

Las oclusiones venosas pueden afectar a venas de todos los tamaños y cursar como tromboflebitis recidivante superficial o profunda de tipo migratorio (5). Según la serie que se consulte, su frecuencia oscila entre el 25 y el 65% (5,375). En una reciente revisión nuestra pendiente de publicación, encontramos un 40%. La Tromboflebitis superficial, mucho más frecuente que la profunda, puede ser espontánea o bien secundaria a punciones venosas, inyecciones intravenosas de material de contraste para

flebografías e incluso infusiones intravenosas de heparina (5), lo cual aconseja prudencia en la manipulación venosa en estos pacientes.

Los síndromes clínicos de obstrucción de las venas cavas superior e inferior son menos frecuentes, aunque pueden ser una manifestación precoz de la enfermedad (376) y se pueden asociar a embolia pulmonar (375). La terapia con heparina puede no ser eficaz para prevenir la tromboflebitis recidivante o la embolia pulmonar. El uso de corticosteroides puede resultar más útil aunque se recomienda la combinación de ambos tratamientos (374).

Como vimos en el apartado de Patogenia, no se ha podido demostrar la relación de estas manifestaciones con alteraciones de la coagulación.

Las lesiones arteriales consisten en oclusiones y en dilataciones aneurismáticas . Estas últimas se localizan tanto en vasos de pequeño como de gran calibre, incluso en los senos de Valsalva y en el ventrículo izquierdo. Pueden imitar los síntomas de la arteriopatía obliterante y cursar en forma de Pseudotromboflebitis. Tienen una especial propensión a la ruptura así como a la recidiva después de la resección quirúrgica (5,373). Un riesgo especial lo presentan los aneurismas pulmonares, incluido el síndrome de Hughes-Stovin, ya que pueden causar una hemoptisis fatal (375,377). Otra causa rara de hemoptisis en la Enfermedad de Behçet es la fístula broncopulmonar con varicosidades en las ramas de la arteria bronquial, de la que hay un caso descrito en España (378).

Los aneurismas no son excepcionales pero sí raros. En nuestro país se han descrito 8 casos, uno de ellos , en arteria femoral, en nuestra serie. En la literatura consultada encontramos 44 casos, 10 de ellos en extremidades (379).

Los hallazgos histopatológicos de las lesiones arteriales consisten en un

engrosamiento de las capas íntima y media, con fragmentación de las fibras elásticas, infiltrado perivascular linfocíticos en los vasa vasorum, engrosamiento de la adventicia y fibrosis perivascular, lo cual apoya la naturaleza de vasculitis sistémica de la Enfermedad de Behçet (380).

Manifestaciones Digestivas.- Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer hasta en el 50% de los pacientes con Enfermedad de Behçet y consisten fundamentalmente en dolor abdominal, que puede imitar una apendicitis, obstrucción intestinal, enfermedad de Crohn entre otras enfermedades, y diarrea. La mayoría de los pacientes presentan úlceras. Estas lesiones se pueden encontrar en todo el tracto digestivo, desde los labios al ano. Debido a su frecuencia, las úlceras aftosas recidivantes de la mucosa oral y las úlceras intestinales de la región ileocecal constituyen respectivamente, criterio mayor y menor para la clasificación de Enfermedad de Behçet según el Comité Japonés (333).

Las úlceras gastrointestinales se localizan preferentemente en el ileon (75%) aunque también aparecen en el ciego (42%), colon ascendente (13%), colon transverso (13%), colon descendente (7%), sigma (5%) y recto (3%) (5). Esta última localización es, pues, la menos frecuente. Y esto se confirma al consultar una revisión de 90 autopsias en donde sólo encuentran 2 casos con erosiones rectales (381), y una revisión de 136 casos quirúrgicos en donde ninguno presentó lesiones en sigma o recto y sólo 3 en colon descendente (382). Estos son datos de la literatura japonesa en donde las lesiones gastrointestinales, a pesar de ser inicialmente descritas por Boe (383), parecen ser considerablemente más frecuentes (83). Dos estudios sobre manifestaciones digestivas en el área mediterránea, uno de ellos español, no comunican ningún caso de úlceras en recto (384,385). En nuestra serie (21) el 40% de los pacientes presentaron síntomas digestivos, y actualmente conocemos 5 casos de úlceras rectocólicas.

Las úlceras del colon y del recto suelen ser difusas y se perforan menos frecuentemente que las ileocecales, que son generalmente localizadas, profundas, situadas en el área opuesta al mesenterio, y se perforan fácilmente, incluso en algunos casos durante la colonoscopia (83). Se caracterizan por socavar el tejido adyacente con edema y formación de cráter alrededor del margen de la úlcera (382). La formación de pseudopólipos o puentes mucosos es excepcional (83).

Histológicamente las úlceras se dividen en tres tipos: Necrótico, Granulomatoso y mixto. El tipo necrótico se considera agudo o subagudo, y la necrosis es el hallazgo inicial sin elevación de la lámina muscular ni engrosamiento de la pared intestinal. El tipo granulomatoso está formado por tejido de granulación, elevación de la lámina muscular y engrosamiento de la pared intestinal (386). Las biopsias pueden mostrar inflamación pericapilar y perivenular con engrosamiento de la íntima y trombosis de los vasos adyacentes aunque la histopatología puede ser extremadamente variable. Ocasionalmente se han descrito microgranulomas (387).

Habitualmente no es difícil diferenciar la Enfermedad de Behçet de la Enfermedad Intestinal Inflamatoria Crónica, pero hay pacientes con cuadros abigarrados que se sitúan entre ambas entidades y resultan inclasificables.

Manifestaciones Neurológicas.- Las lesiones neurológicas son las que tienen mayor mortalidad en la EB. Su espectro clínico abarca lesiones de vías piramidales, alteraciones orgánicas mentales, parálisis de nervios craneales (III-VIII), meningitis aséptica, alteraciones sensitivas, signos extrapiramidales, cerebelosos, etc. También puede aparecer cefalea e hipertensión intracraneal benigna como pseudotumor cerebral en relación con trombosis de los senos venosos longitudinales (115,292). El 45% de nuestros pacientes de nuestra primera serie (21) presentaron sintomatología neurológica en forma de cefalea frecuente en la mayoría de ellos. Tuvimos un caso de

Meningoencefalitis con parálisis ascendente tipo Guillain-Barré y dos casos de Infarto Temporal.

Aunque la Enfermedad de Behçet puede afectar cualquier parte del neuroeje con lesiones múltiples y simultáneas, se han propuesto 3 modelos para caracterizar el Neuro-Behçet (216):

- 1. Síndrome de Tronco Cerebral, que puede ser episódico o progresivo y cursar con parálisis de nervios craneales, diplopia, nistagmo, disartria, ataxia, debilidad de extremidades y signos piramidales.
- 2. Síndrome Meningomiélico, caracterizado por paraparesia o tetraplejia, cefalea, rigidez de nuca y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.
- 3. Síndrome Confusional Orgánico, que puede ser transitorio o progresivo hasta la demencia.

La afección del Sistema Nervioso Central ocurre entre el 4% y el 42% de los pacientes, aunque una cifra más ajustada sería entre el 10% y el 28%, y puede ser la primera manifestación en un 5% de los casos. El comienzo de los síntomas neurológicos se produce de 1 a 11 años del inicio de la enfermedad. La media de edad de los pacientes al inicio de estas lesiones está en la cuarta década y su historia natural está caracterizada por remisiones espontáneas y exacerbaciones, aunque Shimizu describió tres tipos evolutivos: alternancia de brotes/remisiones, evolución a un estado crónico progresivo después de un período inicial de brotes/remisiones y curso crónico progresivo desde el principio (5,6). La mortalidad asociada con el Neuro-Behçet puede alcanzar del 47 % al 66% (216), aunque trabajos más recientes reflejan un mejor pronóstico para los pacientes con déficits neurológicos.

En nuestra serie de 109 pacientes, 29 (26.6%) presentaron manifestaciones neurológicas, principalmente en forma de Síndrome del Tronco cerebral (10, 34.5%) y meningitis aséptica con o sin meningomielitis (11, 37.9%). Veintiseis pacientes presentaron cefalea (89.7%) y 6 estados confusionales relacionados con la enfermedad (20.7%). Ninguno de estos pacientes presentó trombosis de los senos intracraneales ni tampoco tuvimos ningún caso de miopatía.

Aunque ya vimos que cualquier parte del neuroeje puede ser afectada, es la Encefalitis de Troncoencéfalo el cuadro neurológico más característico, y en algunas series el más frecuente. Su diagnóstico se basa en los hallazgos de la Tomografía Computadorizada y, sobre todo, de la Resonancia Magnética, que ha demostrado ser más sensible (9,84).

El sustrato patológico de la Encefalitis de troncoencéfalo en la Enfermedad de Behçet no está bien definido por los escasos estudios histológicos realizados (10,189,381), pero se apuntan dos mecanismos patogénicos distintos. Uno isquémico, secundario a vasculitis sobre todo de vénulas, y otro desmielinizante a través de un proceso autoinmune. Este último tipo está apoyado por algunos hallazgos electrofisiológicos compatibles y que recuerdan en gran medida a la Esclerosis Múltiple, con la que el Neuro-Behçet tiene bastantes similitudes (388).

La combinación de estas técnicas electrofisiológicas con la Resonancia Magnética (13,389) puede ser una buena alternativa a la hora de intentar un diagnóstico precoz de las lesiones neurológicas incluso en pacientes asintomáticos. La detección de estas lesiones subclínicas obligaría al replanteamiento terapéutico de estos pacientes.

Miscelánea.- (Otras manifestaciones clínicas, casos pediátricos y Enfermedad de Behçet y embarazo). Como corresponde a una enfermedad sistémica la Enfermedad

de Behçet puede lesionar prácticamente todas las estructuras del organismo.

Se han comunicado diversas alteraciones cardíacas, sobre todo a nivel valvular (390); trastornos renales que incluyen alteraciones del sedimento, lesiones vasculares renales, glomerulonefritis y amiloidosis (391,392); hemoptisis en relación con vasculitis pulmonar, embolia o rotura de aneurismas (393); alteraciones en el hígado, bazo y páncreas (5,6,394); lesiones genitourinarias como tromboflebitis de las venas del pene, retención urinaria, uretritis transitoria o recidivante, epididimitis y orquitis (5,6,74,115). Para el Comité Japonés de la EB, la epididimitis es un criterio menor y clínicamente se presenta como una tumefacción transitoria con hafaalgia (89). Y finalmente, también han sido descritos varios casos de amiloidosis sistémica que parece ser amiloide de tipo AA, es decir secundaria a la enfermedad (392,395).

La Enfermedad de Behçet es rara en la infancia. En la serie de Chamberlain en el norte de Inglaterra, 8 pacientes habían comenzado con la enfermedad en la primera década de la vida, y otros 8 en la segunda (299). En Japón sólo el 5,5% de los pacientes comenzaron antes de los 16 años (396). Clínicamente no hay grandes diferencias con los adultos. Las aftas orales tampoco dejan cicatriz excepto en la Enfermedad de Behçet neonatal (397), la uveítis puede ser menos frecuente, sobre todo en la primera década de la vida y la afección del SNC un poco más frecuente (398-400).

El efecto del embarazo en la actividad de la Enfermedad de Behçet no está claro y puede ser variable (401). La literatura muestra casos claramente diagnosticados en los cuales la presencia del embarazo se asoció tanto a remisiones (6,402) como a recaídas (6,342). Estas últimas suelen consistir en manifestaciones mucocutáneas y no se ha observado el desencadenamiento por el embarazo de manifestaciones graves como coriorretinitis, vasculitis o afección neurológica.

Tampoco se ha observado repercusión fetal, aunque el número de casos es

pequeño. Tanto el embarazo se haya acompañado de actividad o no, o la paciente haya recibido tratamiento con corticoides, no se han publicado abortos espontáneos ni anomalías congénitas (401). Sí se ha comunicado la aparición neonatal de la Enfermedad de Behçet de forma transitoria y adquirida presumiblemente de forma transplacentaria (397).

El manejo de la paciente con Enfermedad de Behçet embarazada debe ser pues conservador, utilizando únicamente tratamientos sintomáticos que no tengan repercusión fetal y con la suspensión inmediata de los fármacos teratogénicos que pudiera estar tomando. En caso de manifestaciones severas de la enfermedad se recomienda el uso de corticoides (5,401).

Laboratorio.- No hay ningún marcador biológico patognomónico de la Enfermedad de Behçet y las alteraciones de los análisis son inespecíficas.

En los casos con enfermedad activa se puede encontrar aumento de los reactantes de fase aguda, fundamentalmente la velocidad de sedimentación globular (VSG), las fracciones alfa-2 y gamma del proteinograma y el factor VIII y el fibrinógeno. Los estudios del Factor Reumatoide, Anticuerpos Antinucleares y Complemento son negativos (5,6,21). Sobre otras alteraciones analíticas hemos hecho un breve comentario en el capítulo de patogenia.

El líquido articular es habitualmente de características inflamatorias aunque en los casos crónicos puede tener un recuento celular bajo con predominio de células mononucleadas (21).

Un especial interés tiene el estudio de los marcadores de Histocompatibilidad (HLA). En 1973 Ohno comunicó una fuerte asociación en Japón entre la Enfermedad

de Behçet y el HLA B5 (60). Posteriormente se confirmó esta asociación en Japón, ya que los pacientes portaban el HLA B5 en un 75% de los casos mientras que sólo lo hacía el 30,8% de la población (403). Lo mismo sucedió en Turquía (86,3% vs 42,3%) (59), en México (70% vs 31%) (404) y también se objetivó en España (53,3% vs 20,4%, con un riesgo relativo (RR) de 4,37) (19). Pero no se encontró dicha asociación en Inglaterra (61) ni en los Estados Unidos (302).

Lehner intentó relacionar las manifestaciones clínicas de la enfermedad con los antígenos HLA. El tipo mucocutáneo se asociaría con el HLA B12, el tipo articular con el HLA B27 y el tipo ocular con el HLA B5 (303). Sin embargo esta asociación no pudo ser confirmada en un amplio estudio turco (304). Un estudio posterior de Lehner sugiere la asociación del HLA B12 y/o DR2 con los tipos mucocutáneo y artrítico, y el DR7 con los tipos ocular y neurológico; el HLA B5 y especialmente su porción B51 continuarían fuertemente relacionados con la enfermedad ocular. Además encontraron un aumento del DR52 en los pacientes con enfermedad neurológica y del DR53 en aquellos con enfermedad ocular (63). Recientemente se ha identificado un fragmento antigénico dentro del antígeno HLA DQ que se ha relacionado con la enfermedad refractaria (405)

En un estudio mixto italo-japonés (301) se confirmó la intensa asociación del HLA B51 con la Enfermedad de Behçet en ambas poblaciones. También encontraron un aumento del HLA DR52 en los pacientes japoneses y del HLA DR6 y DR8 en los italianos. Mientras que el HLA B51 y el DR52 aparecen separados en los pacientes japoneses, los italianos los presentan en el mismo haplotipo. Según otro estudio posterior el HLA DR1 y el DQ1 se asociarían de forma negativa con la Enfermedad de Behçet (406).

En nuestro grupo de 109 pacientes se realizó el estudio HLA-B5 a 77 pacientes de los cuales 35 (32.1%) fueron positivos. El HLA-B27 se estudió en 74 casos, de los

cuales sólo 6 fueron positivos (5.5%)

En un reciente trabajo, la unidad de colagenosis del hospital Virgen del Rocío de Sevilla, uno de los grupos más activos en su trabajo sobre la Enfermedad de Behçet, hace una revisión de las moléculas HLA en sus pacientes.(407) Revisan 67 pacientes (36 varones) y 223 controles sanos. En las moléculas de clase I sólo encuentran relación con el B51 (16%), y lo correlacionan con la presencia de afección ocular y un inicio más precoz. Refieren también una asociación negativa del B51 con las manifestaciones neurológicas. No encontraron, sin embargo, asociaciones con las moléculas DRB1 genérico, sólo para la serie neurológica encontraron una frecuencia significativamente aumentada de DRB1*10. Y también encontraron elevado significativamente el DQB1*0303 en relación con la uveítis grave.

Ya hemos comentado que a pesar de la disparidad de los datos de la literatura, no existe ninguna otra molécula de clase I tan claramente vinculada a la Enfermedad de Behçet como el B51. Mizuki y colaboradores (408) referencian una frecuencia significativamente alta de A26, y menor de A11, A33, B7 y B35, y Matsuki (409), encuentra en casos con uveítis refractaria, un aumento de A26 y de A31, con disminución casi significativa de B62 (subtipo de B15):

Con respecto a las moléculas de clase II ya hemos comentado su variabilidad, sin embargo, Balboni (410) detecta una mayor frecuencia de DR5 y DR8. Hamza (411) refiere una disminución de DR6 y asociación positiva de DR2 con formas oculares y de DR4 y DR7 con formas no oculares. Ambos hallan más frecuencia de DQ3, y Mizuki y Hamza una menor frecuencia de DQ1. En las uveítis refractarias Matsuki comunica una menor frecuencia de DR2 y DQ1, y una mayor frecuencia de DR9 y DQ3. Con técnicas de secuenciación, Mizuki comunica un aumento de DRB1*0802 y DQB1*0303, y una disminución de DRB1*0502, DQB1*0501 y DQB1*0601.

Algunos haplotipos pueden estar más presentes. Balboni (410) detecta que el haplotipo DR5-DQ3-B51 está más estrechamente ligado a la Enfermedad de Behçet que otros haplotipos DR-DQ-B51.

6.1.4 Diagnóstico.-

El diagnóstico de la Enfermedad de Behçet es únicamente clínico y ha de realizarse siguiendo una serie de criterios elegidos de forma consensuada.

El polimorfismo de la Enfermedad de Behçet y sus distintas características regionales dificulta este consenso internacional. Hasta hace poco eran varios los sistemas de criterios disponibles. De ellos los más utilizados eran los de O'Duffy (318) y los de Mason & Barnes (72). Al mismo tiempo, pero con una intención más clasificadora que diagnóstica estaban los criterios del Comité Japonés para el estudio de la Enfermedad de Behçet (333).

El Grupo Internacional de Estudio (GIE) de la Enfermedad de Behçet publicó sus criterios (89) validados en una amplia población de los países con representante en el grupo (Francia, Irán, Japón, Túnez, Turquía, Gran Bretaña y Estados Unidos) y por lo tanto los que más unánime aceptación han tenido hasta el momento.

De cualquier forma, estos criterios tienen también un ánimo clasificador con el fin de seleccionar los pacientes que se incluyan en los trabajos científicos. Esto quiere decir que un paciente puede ser diagnosticado de Enfermedad de Behçet al menos con probabilidad siguiendo los criterios habituales aunque no cumpla los criterios GIE, pero no debe de incluirse en un estudio de la enfermedad.

6.2 ESTUDIO MEDIANTE RM Y PESS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BEHÇET SIN NEURO-BEHÇET (ESTUDIOS TRANSVERSAL Y LONGITUDINAL -B y C-)

6.2.1 EDAD DE LOS PACIENTES.

Los pacientes más mayores pueden presentar infartos lacunares por enfermedad arteriosclerótica y suele haber evidencia de Enfermedad Cerebral Vascular. En este sentido ya comentamos ampliamente en el capítulo de material y métodos la exclusión exquisita de los factores de riesgo cardiovascular en nuestros casos, excepto la edad. Nos pareció interesante desarrollar el estudio en todos los grupos de edad aunque posteriormente los dividimos en mayores y menores de 45 años. También pueden verse focos puntiformes de alta densidad en el tronco cerebral, que corresponden a dilataciones de espacios perivasculares en la sustancia negra y los pedúnculos cerebrales. Son una variante anatómica y pueden ser uni o bilaterales y representan probablemente espacios perivasculares dilatados alrededor de las ramas penetrantes de las arterias coliculares (cuerpos cuadrigéminos) (85).

6.2.2 ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA.-

En la Enfermedad de Behçet puede haber diversas alteraciones de la coagulación (324,441,442), y especialmente la presencia de anticuerpos anticardiolipina puede asociarse con Enfermedad Vascular Cerebral (324,441), sin embargo su potencial patológico es fuente de debate. Hull y cols. (324) encuentran 13 pacientes, de una serie de 70, con anticuerpos anticardiolipina IgG e IgM, pero no detectaron diferencias con los pacientes con anticuerpos anticardiolipina negativos. De 20 pacientes con enfermedad vascular retiniana, 7 tenían anticuerpos, pero sólo 2 habían presentado un infarto cerebral. Ninguno de nuestros pacientes de ambos grupos presentó alteraciones de la coagulación, presencia de anticoagulante

circulante ni anticuerpos anticardiolipina (explícitamente repetidos en los pacientes con alteraciones en la RM). Sólo un paciente de la serie general presentó algún dato de interés en los estudios de coagulación que consistió en un déficit de calicreína que no se traducía clínicamente.

6.2.3 LESIONES EN SUSTANCIA BLANCA.-

Hemos visto que la lesión neurorradiológica más característica que detecta la RM en el Neuro-Behçet es una hiperseñal, a menudo extensa, sin efecto masa, en T2 a nivel del tronco cerebral. Sin embargo también son frecuentes las lesiones dispersas en la sustancia blanca periventriculares o subcorticales. Este tipo de lesiones ha sido descritas en diversas enfermedades. Las lesiones periventriculares son más características de la Esclerosis Múltiple y en esta enfermedad suelen ser de mayor tamaño, es decir extensas, irregulares y frecuentemente de localización infratentorial (203,434). En conjunto las Lesiones de la Sustancia Blanca también se han descrito en el LES (435,436), Síndrome de Sjögren, Síndrome de Sneddon, Vasculitis sistémicas, Sarcoidosis, Encefalopatía del SIDA, Migraña y diversos procesos neurológicos infantiles (444-448).

Las Lesiones de la Sustancia Blanca tanto Subcorticales como Periventriculares en la RM son extremadamente raras en la población sana por debajo de los 50 años. Las anomalías en la sustancia blanca aumentan en frecuencia e intensidad a medida que avanza la edad (201,202). Esto es más evidente en los pacientes hipertensos o con otros factores de riesgo para Enfermedad Cerebrovascular (201,449).

Otros factores que se han relacionado con la presencia de estas lesiones en algunas enfermedades como el LES son la edad y la duración de la enfermedad (450-452).

6.2.4 ESTUDIOS CON RM EN PACIENTES SIN AFECTACIÓN NEUROLÓGICA

Sólo hay en la literatura tres trabajos que recojan exploraciones mediante RM de pacientes con Enfermedad de Behçet sin afectación neurológica. Ninguno de ellos se hizo de forma prospectiva con grupo control. En clara diferencia con el estudio que aquí presentamos

El primero de ellos ya ha sido comentado varias veces a lo largo de este trabajo (430). En él los autores intentan buscar diferencias entre las vasculitis y la Esclerosis Múltiple mediante la RM. Estudian cuatro pacientes sin enfermedad neurológica que se reproducen en la tabla siguiente (tabla 6.10).

TABLA 6.10.- HALLAZGOS EN LA RM EN PACIENTES SIN ENFERMEDAD NEUROLÓGICA (MILLER et al.;ref.430).

Edad	Sexo	Diagnóstico	RM
64	F	Síndr. de Cogan	Cambios periventriculares extensos e irregulares; varias lesiones discretas en la sustancia blanca cerebral y cerebelosa
40	F	Behçet	Cambios múltiples, ligeros e irregulares periventriculares
12	F	Behçet	Cambios múltiples, ligeros e irregulares periventriculares
16	F	LES	Lesión periventricular próxima al cuerpo del ventrículo lateral izdo.

El siguiente estudio es el de referencia para el presente trabajo. En 1989, Besana et al (13) intentan diagnosticar precozmente el Neuro-Behçet mediante RM y PE. Revisan 8 pacientes con Enfermedad de Behçet y los someten a estudio con RM y PE. De los 8 pacientes 4 habían tenido alguna forma de Neuro-Behçet y los otros cuatro tenían tanto exploración neurológica como historia clínica neurológica

negativas. La RM de estos cuatro pacientes fue normal. De los pacientes con Neuro-Behçet sólo 2 presentaron alguna alteración en la RM, el primero había sufrido un episodio de hipertensión intracraneal benigna y meningoencefalitis el segundo una hemiparesia derecha. En la RM se observó una pequeña lesión en la sustancia blanca periventricular próxima al cuerpo del ventrículo lateral derecho en el primer caso, y dos pequeñas lesiones en la sustancia blanca periventricular izquierda (centro semioval y asta frontal) en el segundo. En ambos casos las lesiones mostraban hiperseñal tanto en el primer como en el segundo eco.

En el tercer y último estudio los autores revisan 21 pacientes con Enfermedad de Behçet y afectación ocular en todos ellos (456). En el momento del estudio ninguno de ellos tenía enfermedad neurológica activa, pero 6 pacientes habían tenido alguna forma de Neuro-Behçet. Los datos de los 15 restantes se muestran en la tabla (tabla 6.11).

TABLA 6.11.- RESULTADOS DE LA RM EN PACIENTES SIN NEURO-BEHÇET (Ref. 456).

Sexo	Edad	HLA B51	Años evol.	Tipo	RM
F	36	-	2	C	Normal
M	17	+	1	C	Normal
M	30	-	4	C	Atrofia cortical
M	30	+	4	I	Normal
M	29	+	4	I	Normal
M	45	+	5	I	Normal
F	60	+	23	C	Foco de hiperseñal en la sustancia blanca subcortical parietal en T2 y DP. Atrofia cortical
F	44	-	30	C	Foco de hiperseñal en la sustancia blanca frontoparietal y periventricular (T2 y DP)
M	66	+	27	C	Foco de hiperseñal en la sustancia blanca periventricular parietal y atrofia cortical (T2 y DP)
M	60	-	23	C	Foco de hiperseñal en la sustancia blanca frontoparietal y atrofia cortical (T2 y DP)
M	53	+	23	C	Foco de hiperseñal en la sustancia blanca periventricular y atrofia cortical (T2 y DP)
M	57	+	37	C	Aumento de los espacios del LCR
F	27	+	16	I	Normal
F	35	-	13	I	Normal
M	27	+	10	C	Normal

Tipo.- C: completo, I: incompleto

DP: Densidad protónica

Si consideramos la edad de los pacientes vemos que sólo 2 de los que presentaron alguna alteración en la RM eran menores de 50 años. Y sólo uno de ellos presentó alguna hiperseñal en T2, ya que el otro paciente presentó atrofia cortical. Los autores comentan en la discusión que los hallazgos de los otros pacientes, todos ellos mayores de 50 años, podrían ser hallazgos inespecíficos, como los ya comentados previamente, que aparecen en el 25% de las personas sanas por encima de los 55 años (457), aunque la alta incidencia que encuentran la intentan relacionar con la presencia subclínica de Neuro-Behçet o bien con un envejecimiento cerebral precoz o con tratamiento prolongado previo con corticoesteroides y consideran que son necesarios más estudios para precisar estas relaciones.

Hay un cuarto trabajo aunque dedicado al estudio con PE como veremos a continuación, que aporta cuatro casos más de Enfermedad de Behçet sin afectación

neurológica con RM normal (458).

A la vista de estos estudios vemos que , aunque no son estudios controlados, encuentran hallazgos que se pueden considerar reales aunque sólo se pueden recoger tres pacientes con lesiones reseñables si nos ceñimos a los criterios de nuestro estudio, es decir menores de 45 años. **Por lo tanto, nuestro trabajo es el primero que plantea un diseño correcto en cuanto a criterios de exclusión y de valoración del peso de los resultados con un grupo control.**

En nuestro estudio controlado de 24 pacientes con Enfermedad de Behçet sin Neuro-Behçet encontramos alteraciones (áreas hiperseñal) en 12 de los pacientes (50%) y en 7 de los controles (29%) ajustados en edad y sexo. De los pacientes con alteraciones sólo 2 eran mujeres (16.66%), mientras que todos los controles con Areas de Hiperseñal en la RM eran varones. Las lesiones fueron en general pequeñas y uniformes (redondeadas). Su localización y número se describen en la tabla 5.6. La mayoría de las Areas de Hiperseñal se ubicaron en la sustancia blanca subcortical, aunque también aparecieron en las regiones periventriculares.

Se buscó alguna característica distintiva de estos pacientes que se pudiera correlacionar con la aparición de las Areas de Hiperseñal en la RM, pero el estudio multivariable fue infructuoso incluso para la presencia de uveítis a la que se le presupone un cierto papel “protector” de la aparición de lesiones del SNC.

El único dato realmente significativo fue la edad. Y lo fue en dos sentidos. En primer lugar, todos los controles que presentaron Areas de Hiperseñal en la RM lo hicieron con 45 ó más años, lo cual coincide con los datos de la literatura que afirman que este tipo de alteraciones pueden aparecer en personas asintomáticas por encima de los 50 ó 55 años, especialmente si tiene factores de riesgo cardiovascular, y coincide con los datos no publicados del Servicio de Neurorradiología del Hospital

Juan Canalejo que refieren una frecuencia del 30% de aparición de Areas de Hiperseñal asintomáticas por encima de los 55 años. De los pacientes, 5 también eran mayores de 45 años. Por lo tanto, la aparición de Areas de Hiperseñal en la RM si consideramos el total de los pacientes/controles no tendría valor estadístico ($P=0.24/\text{Yates}$), ni tampoco en el grupo de mayores de 45 años ($P=1.00/\text{Fisher}$). Pero si analizamos específicamente los menores de 45 años, y éste es el segundo de los puntos a tener en cuenta, nos encontramos que 7 de los pacientes (50%) y únicamente 1 de los controles (7.1%) presentaron AH, lo cual es estadísticamente significativo ($P<0.02/\text{Fisher}$).

A la vista de estos datos podemos extraer dos conclusiones. La primera y fundamental es que los pacientes jóvenes con Enfermedad de Behçet presentan Areas de Hiperseñal en la RM de forma significativa. Si consideramos las Areas de Hiperseñal como una forma de afectación del SNC como se deduce de la información aportada previamente, podemos decir que la Enfermedad de Behçet puede producir **Neuro-Behçet subclínico**, y éste por lo tanto existe y debe de tenerse en cuenta. La otra conclusión es que las Areas de Hiperseñal se correlacionan con la edad, y son más frecuentes por encima de los 50 años en el grupo control con una frecuencia similar en el grupo de pacientes con Enfermedad de Behçet.

Se debe destacar también que las Areas de Hiperseñal suelen ser múltiples, o al menos en número de 3 ó más como lo demuestran los datos reflejados en la tabla 5.10.

Los estudios previos revisados no comentan el posible papel generador o protector de la aparición de Areas de Hiperseñal de los tratamientos recibidos por los pacientes. En nuestro estudio expusimos las terapias previas en la tabla 5.5. La mayoría de los pacientes recibieron esteroides a dosis bajas (19), colchicina (18) o ambos (12).

El 57.89% (11 de 19) de los tratados con esteroides presentaron Areas de Hiperseñal en la RM, pero sólo el 20% (1 de 5) de los que no recibieron esteroides lo hizo. Se podría concluir que los esteroides facilitan la aparición de las Areas de Hiperseñal pero el estudio estadístico no fue significativo ($P=0.32$ /Fisher 2 colas). Además podemos deducir que los pacientes que recibieron esteroides tuvieron un curso más agresivo de la enfermedad de base, lo cual sugeriría que es la enfermedad y no los esteroides la relacionada con las AH.

Por otro lado, el 44.44% (8 de 18) de los pacientes que recibieron colchicina y el 66.66% (4 de 6) de los que no la recibieron presentaron Areas de Hiperseñal en la RM. Estos datos tampoco son estadísticamente significativos ($P=0.64$ /Fisher 2 colas) y no sugieren relación entre el tratamiento o no con colchicina.

Sin embargo, el grupo de pacientes tratados con esteroides sin colchicina tuvo un 80% (4 de 5) de RM alteradas, mientras que los pacientes que recibieron colchicina sin esteroides sólo tuvieron un 25% (1 de 4). El grupo que recibió esteroides más colchicina tuvo una frecuencia similar a la comentada antes del grupo de esteroides: 58.33% (7 de 12).

Los otros tratamientos se añadieron a los comentados y es difícil establecer relaciones, de todas formas, el 50% (4 de 8) de los tratados con azatioprina; y el 28% (2 de 7) de los tratados con talidomida mostraron Areas de Hiperseñal en la RM.

Otro análisis realizado fue la relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la presencia de alteraciones en la RM. Únicamente lo hicimos en el grupo de menores de 45 años ya que consideramos interferido por la edad el grupo de mayores de 45 años. Aquel estaba formado por 14 pacientes de los cuales 7 presentaron AH, como comentamos anteriormente. Los años de evolución de la

enfermedad no mostraron diferencias notables entre uno y otro grupo. Así, los que tuvieron la RM alterada llevaban 11,10,1,23,9,13 y 10 años de enfermedad (media:11; intervalo 1 a 23), y los que presentaron una RM normal habían comenzado con la enfermedad 15, 1, 15, 13, 17, 13 y 20 años antes (media: 13.42; intervalo 1 a 20).

6.2.5 POTENCIALES EVOCADOS

Ya hemos comentado ampliamente el interés de los PE en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y seguimiento del Neuro-Behçet.

Los estudios en pacientes con Enfermedad de Behçet sin afectación neurológica son también muy escasos. Hechos explícitamente en pacientes sin Neuro-Behçet hay sólo 2 publicaciones. La ya comentada de Besana et al (13) y un amplio estudio de 54 pacientes (17 sin Neuro-Behçet) de Arabia Saudí (458).

En el primer estudio los resultados son muy poco específicos. Los autores encuentran tres pacientes con hallazgos neurofisiológicos subclínicos que consideran relacionados con Neuro-Behçet. Uno de los pacientes presentó alterado el registro de los PE Auditivos: prolongación de la latencia entre los picos I-III (2.58 ms- valores normales < 2.50). Los PESS del mediano fueron normales en todos los pacientes. Los PESS tibiales mostraron prolongación de la latencia en dos casos con Neuro-Behçet y ausencia en otro a nivel P40 cortical; la respuesta N24 espinal fue normal al igual que los PE Visuales. Los PE Visuales con patrón invertido mostraron alteraciones leves en cinco casos, tres con Neuro-Behçet. Por lo tanto, si tenemos en cuenta que los PE Visuales pueden estar interferidos por la afectación ocular de la Enfermedad de Behçet, los resultados no son muy concluyentes aunque las alteraciones en los PE Auditivos sí podrían considerarse una forma subclínica de afectación neurológica.

El segundo estudio recoge los resultados de una serie de 54 pacientes con Enfermedad de Behçet (37 con alguna forma de Neuro-Behçet) explorados mediante PE Auditivos (44 pacientes), PE Visuales de patrón inverso (39 pacientes), PESS del mediano (27 pacientes) y PESS tibiales (25 pacientes). Los PE Auditivos fueron anormales en 16 pacientes (52%) con Neuro-Behçet y en 4 (31%) sin Neuro-Behçet . El hallazgo más frecuente fue una disminución de la amplitud de la onda V, prolongación de las latencias entre los picos I-III o III-V, u ondas III y/o V ausentes o imprecisas. Once pacientes (40%) con manifestaciones neurológicas y 3 pacientes (25%) sin, presentaron PE Visuales alterados. En el 75% de los casos se apreció ausencia de potenciales y disminución de la amplitud con o sin prolongación de la latencia P100. El resto presentó sólo prolongación de la latencia P100. Los PESS del mediano estuvieron alterados en 8 pacientes (38%), todos ellos con Neuro-Behçet. Cuatro pacientes (21%) presentaron alteraciones en los PESS tibiales. La alteración característica en la determinación de los PESS fue la disminución de la amplitud con o sin un ligero enlentecimiento en la conducción central. Los PESS fueron normales en todos los pacientes sin Neuro-Behçet. En total, el 84% de los pacientes con Neuro-Behçet y el 38% de los pacientes sin manifestaciones neurológicas presentaron alguna alteración en una o más modalidades de PE (458). De todos los pacientes sin Neuro-Behçet sólo le hacen RM a tres y en los tres casos fue normal.

Con estos hallazgos los autores consideran que el Neuro-Behçet subclínico existe. Es decir que lesiones suficientemente pequeñas para escapar al reconocimiento clínico o bien situadas en zonas silentes del SNC pueden ser descubiertas en pacientes tanto con como sin afectación neurológica de forma similar a lo que ocurre en la Esclerosis Múltiple. El hallazgo más frecuente que encuentran en sus pacientes es la reducción de la amplitud de los potenciales, mientras que el enlentecimiento de la conducción era en general leve. Esto se opone a los hallazgos característicos de la Esclerosis Múltiple, en donde prevalece el enlentecimiento de la

conducción (459,460). El trabajo de Nakamura et al (461) también encuentra hallazgos similares aunque postulan que el enlentecimiento de la conducción en los PESS peroneos es más frecuente en el Neuro-Behçet que en la Esclerosis Múltiple. En los estudios de nuestros pacientes se encontró, sin embargo, una prolongación de las latencias de forma más llamativa que la reducción de la amplitud de los potenciales.

Llama la atención que mientras los PESS proporcionan una sensibilidad bastante alta en la Esclerosis Múltiple (462,463) la sensibilidad que se obtiene en la Enfermedad de Behçet es considerablemente baja. Y sobre todo en lo que se refiere a los PESS del mediano y tibiales, que no mostraron ninguna alteración en todos los pacientes sin Neuro-Behçet referidos en los estudios previos.

Nuestros resultados en pacientes con Enfermedad de Behçet pero sin alteraciones neurológicas son escasos pero significativos ya que encontramos alteraciones en 5 de los 24 pacientes (20.8%, $P < 0.05$), pero en ninguno de los controles.

El análisis, al dividir los pacientes en mayores y menores de 45 años pierde significatividad ($P=1$ y $P=0.1$, respectivamente).

En cuanto a los hallazgos, uno de los pacientes, de 54 años, presentaba una polineuropatía subclínica que se puede relacionar con la afectación del SNPeriférico por su enfermedad de base, aunque no se puede negar su posible origen idiopático o de otro tipo. Los otros cuatro pacientes tenían prolongadas las latencias con resultados de afectación de las vías de conducción somatosensorial dependientes de los cordones posteriores, lemnisco medial, cervical caudal, tronco cerebral y vías somatosensoriales bilaterales respectivamente. Estas alteraciones estaban muy probablemente relacionados con lesiones subclínicas del SNC causadas por la

Enfermedad de Behçet.

6.2.6 USO COMBINADO DE PE Y RM

Hemos visto hasta ahora que el uso de la RM es la mejor arma diagnóstica para revelar la presencia de Neuro-Behçet o confirmarla. De forma similar, aunque menos sensibles, lo son los PE. Poco sensibles si se utilizan sólo los PESS. De interpretación condicionada en el caso de los PE Visuales. Y ocasionalmente dificultados por la presencia de alteraciones auditivas (464) en el caso de los PE Auditivos. Sin embargo su uso combinado (RM y PE) es útil tanto para el diagnóstico de Neuro-Behçet, especialmente si coinciden anatómicamente los hallazgos de ambas pruebas, como para el seguimiento de la afectación neurológica de la enfermedad (87,182).

No hay estudios específicos con PE y RM en pacientes sin Neuro-Behçet. Tenemos que volver a referirnos al trabajo de Besana (13) y al de Stigsby (458). El primero vimos que detectaba alteraciones poco significativas en dos pacientes sin Neuro-Behçet con RM normal, y un tercer paciente con alteraciones en los PE Auditivos también tenía una RM normal. El cuarto paciente tenía RM y PE sin alteraciones (13). El segundo trabajo presenta en la tabla de resultados 13 pacientes sin afectación neurológica de los cuales en 5 (39%) se detectó alguna alteración en los PE. De estos 5 pacientes sólo 2 habían sido explorados con RM y ésta fue normal en ambos. De los otros 8 pacientes con PE normales sólo tenían RM otros 2, también sin alteraciones (458).

Por lo tanto, ninguno de los estudios disponibles ha presentado ningún paciente sin Neuro-Behçet con alteraciones tanto en RM como en PE. En nuestro trabajo fueron 3 (12.5%) los pacientes que presentaron alteraciones de forma simultánea en RM y PESS. Si los comparamos con aquellos que no tuvieron ninguna

alteración en ambas pruebas, tenemos que de 15 casos y 17 controles negativos para ambas pruebas, 3 pacientes (25%, $p=0.092$ /Fisher 2 colas) fueron positivos y el resto de casos y controles negativos, pero el valor estadístico no es significativo.

Por otro lado, de los tres pacientes que presentaban Areas de Hiperseñal en la RM únicamente en uno se podía establecer una relación anatómica entre los hallazgos de RM y PESS (paciente nº 21 de la tabla 5.6).

6.2.7 TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Discuto tratamiento y evolución juntos porque no hay datos recogidos sobre la evolución de las lesiones en la RM de los pacientes con Neuro-Behçet sin tratamiento ya que todos ellos han recibido algún tipo de terapia.

El tratamiento farmacológico del Neuro-Behçet no está estandarizado pero hay unanimidad en todos los autores que han presentado casos en la literatura internacional en el uso de corticoides solos o asociados a inmunosupresores.

La reversibilidad de las lesiones de la RM de los pacientes con Neuro_behçet con estos tratamientos parece suficientemente probada, e incluso, su desaparición, como ya hemos comentado anteriormente (11,197,453,454), si bien las lesiones que tienden a mejorar o desaparecer son aquellas detectadas en la fase aguda de la enfermedad y que presentan una zona de edema importante. Las lesiones crónicas establecidas, generalmente localizadas en la sustancia blanca, no suelen modificarse aunque generalmente son silentes desde el punto de vista clínico.

En nuestro trabajo pudimos repetir el estudio mediante RM a aquellos pacientes que habían presentado alteraciones en el estudio previo. Se realizó pues, RM al grupo de 12 pacientes ya descrito al cabo de una media de 46,75 meses

(aproximadamente 4 años) (intervalo 12-58 meses). De los 12 pacientes, en 4 (33.33%) se observó la desaparición de las lesiones; dos habían recibido Colchicina, uno Ciclosporina y el otro Ciclosporina y Prednisona a dosis bajas. Siete pacientes (58.33%) mostraron las mismas alteraciones que en la RM previa y sólo un paciente empeoró (8.33%). De estos 7 pacientes, 4 utilizaron prednisona a dosis bajas como venían haciendo antes de la primera RM, uno de ellos recibió Colchicina y dos rehusaron hacer ningún tratamiento. El paciente que presentó un aumento del número de Areas de Hiperseñal también había rehusado recibir tratamiento, si bien ninguno de estos pacientes presentó clínica neurológica. Este último paciente pertenecía al grupo de mayores de 45 años y la segunda RM se realizó a los 55 años de edad.

Con un número tan reducido de pacientes es difícil establecer conclusiones. Así, aunque dos pacientes con colchicina mejoraron, otro no mejoró. De los que no tomaron tratamiento, 2 persistieron igual y uno empeoró en cuanto a las Areas de Hiperseñal de la RM. Un paciente con ciclosporina mejoró, al igual que otro con ciclosporina y prednisona, mientras que los cuatro que tomaban dosis bajas de esteroides solos, persistieron igual.

Lo más importante, sin duda, es que ninguno de los 24 pacientes, especialmente los 12 con Areas de Hiperseñal en la RM, desarrolló síntomas de afectación del SNC a lo largo de este estudio, con un tiempo de evolución de, en algunos casos, 8 años (5.9 de media). Y esto nos permite extraer una conclusión: la presencia de Areas de Hiperseñal en la RM no predice la aparición de NeuroBehçet clínico.



CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

A. DEL ESTUDIO PRELIMINAR.-

1. El estudio de una serie gallega de 109 pacientes con Enfermedad de Behçet nos permite decir que sus características son similares al resto de pacientes con esta enfermedad salvo pequeñas diferencias con los pacientes procedentes de áreas endémicas:
 - La Incidencia (0.53/100.000 para varones; 0.32/100.000 para la población en general) es menor que la de las zonas endémicas, pero mayor que la de los países del norte de Europa y América.
 - Lo mismo sucede con la Prevalencia (5.6/100.000)
 - En Galicia, el RR relacionado con la presencia del HLA B5 (RR: 2.29) es menor que el recogido en las series turcas y japonesas (RR: 5-10, para pacientes hospitalizados)
 - Finalmente, las manifestaciones gastrointestinales son menos frecuentes que en Japón, el test de Patergia menos frecuente que en los pacientes turcos y la presencia de artritis es mayor que en las series generales pero similar a las series recogidas por reumatólogos.

B. DEL ESTUDIO TRANSVERSAL.-

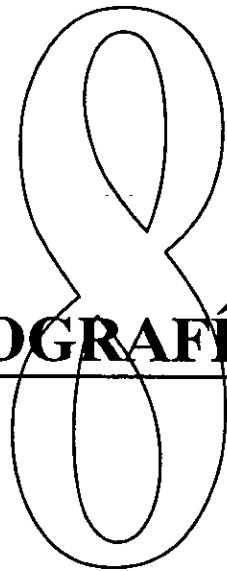
2. La Resonancia Magnética es útil para detectar lesiones asintomáticas del Sistema Nervioso Central en la Enfermedad de Behçet
3. Los Potenciales Evocados Somatosensoriales también detectan alteraciones subclínicas en la Enfermedad de Behçet. Su uso aislado es menos sensible que la Resonancia Magnética, si bien ésta probablemente detecte lesiones distintas a las detectadas por los Potenciales Evocados.
4. El tratamiento con corticoides no previene la aparición de áreas de hiperseñal en la resonancia, pero esta conclusión puede estar sesgada por el curso más agresivo de la enfermedad de estos pacientes.

5. No encontramos relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la aparición de áreas de hiperseñal en la RM.
6. La presencia de áreas de hiperseñal no define ningún subgrupo clínico con manifestaciones clínicas específicas dentro de la Enfermedad de Behçet, pero demuestra la existencia del Neuro-Behçet subclínico.

C. DEL ESTUDIO LONGITUDINAL.-

7. Las Áreas de Hiperseñal en T2 que presentan estos pacientes en la RM, tienden a persistir inalteradas en el tiempo aunque, excepcionalmente, pueden desaparecer o aumentar en tamaño o número.
8. En nuestra serie, las alteraciones detectadas por la RM no predicen la aparición de Neuro-Behçet clínico.
9. La colchicina y la talidomida pueden tener un cierto papel protector.

BIBLIOGRAFÍA



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Behçet H. Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatologische Wochenschrift* 1937; 36: 1152-1157. Citado en: Behçet's disease: A Contemporary Synopsis, edited by Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD, Futura Publishing Company, Inc., Mount Kisco, NY 1988: 1-7.
2. Schotland DL, Wolf SM, White HH, Dubin HV. Neurologic aspects of Behçet's Disease. *Am J Med* 1963;34:544-552.
3. Losada M, Motlis J, Rodríguez J, González J, Martínez A. Enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1958;71:161:165.
4. Wolf SM, Schotland DL, Phillips LL. Involvement of the nervous system in Behçet's Syndrome. *Arch Neurol* 1965;12:315-330.
5. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet's Disease (Behçet's Syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8: 223-260.
6. Chajek T, Fainaru M. Behçet's Disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 179-196.
7. O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's Disease. *Am J Med* 1976;61:170-178.
8. Motomura S, Tabira T, Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and Neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:210-213.
9. Herskovitz S, Lipton RB, Lantos G. Neuro-Behçet's disease: CT and clinical correlates. *Neurology* 1988;38:1714-1720.
10. Katoh K, Katsunaga K, Ishigatsubo Y et al. Pathologically defined neuro-, vasculo-, entero-Behçet's disease. *J Rheumatol* 1985, 12: 1186-1190.
11. Willeit J, Schmutzhard E, Aichner F, Mayr U, Weber F, Gerstenbrand F. CT and MR Imaging in Neuro-Behçet Disease. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:313-315.
12. Vidaller A, Carratalá J, Moreno R, Arbizu T, Rubio F. Magnetic Resonance Imaging in Neuro-Behçet's disease. *Brit J Rheumatol* 1988;27:79-80.
13. Besana C, Comi G, Maschio A et al. Electrophysiological and MRI evaluation of

- neurological involvement in Behçet's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 740-754.
14. Graña J, Montoya A, Mera A, Atanes A, Galdo F. Líquido sinovial y HLA en Behçet en zona no mediterránea. Libro de comunicaciones :177. XVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Vigo, junio de 1986.
 15. Galdo F, Graña J, Atanes A, Alonso C, Sánchez Bursón J. Behçet's disease and HLA in Galicia. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(suppl 2):272 XI Congreso Europeo de Reumatología, Atenas 1987.
 16. Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Aspe B, Galdo F. Behçet en Galicia. 21 casos. Xuntanza da Sociedade Galega de Reumatoloxía, 1987. VI Reunión Iberoamericana de Reumatología. Comité Iberoamericano de Reumatología, Espinho, Porto.
 17. Graña J, Atanes A, Aspe B, Sánchez Bursón J, Galdo F. Behçet's disease in Galicia. Our experience with 23 patients. Abstract book :65 I Symposium mediterráneo de la enfermedad de Behçet, Estambul, Turquía, 1988.
 18. Graña J, Atanes A, Aspe B, Sánchez Bursón J, Galdo F. Major vascular complications in Behçet's disease. Abstract book :65 I Symposium mediterráneo de la enfermedad de Behçet, Estambul, Turquía, 1988.
 19. Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Montoya A, Alonso C, Galdo F. Enfermedad de Behçet y HLA en Galicia. *Rev Esp Reumatol* 1987; 14: 214-217.
 20. Galdo F, Graña J. La Enfermedad de Behçet en Galicia. *Galicia Clin* 1987; 59: 27 (Ed).
 21. Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Galdo F. Estudio clínico de 15 pacientes con Enfermedad de Behçet. *Galicia Clin* 1987; 59: 39-43.
 22. Galdo F, Graña J. Presentación. Libro de comunicaciones del II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. Ed. Consulta. Barcelona 1991: 1-2.
 23. Graña J, Galdo F. La Enfermedad de Behçet en Galicia. Libro de comunicaciones del II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. Ed. Consulta. Barcelona 1991: 3-4.
 24. Graña J, Atanes A, Sánchez Bursón J, Galdo F. Anticuerpos frente al Virus de la Inmunodeficiencia Humana en pacientes con Enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 158.
 25. Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Galdo F. Valoración de los criterios diagnósticos en la Enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1988; 15: 61-62.

26. Graña J, Galdo B. Etiopatogenia de la enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1990; 17: 22-28.
27. Graña Gil J, Sánchez Meizoso MO, Sánchez Bursón JM, Galdo Fernández F. La Enfermedad de Behçet en España. *Dol Inflamación* 1990; 3 (supl.): 62-66.
28. Eiroa P, Sánchez J, Rosales M, Rodríguez R, Gómez N, Graña J, Atanes A. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria de La Coruña. *Rev Esp Reumatol* 1991; 18: 285-287.
29. Sánchez Bursón J, Graña Gil J, Rosales Rodríguez M, Atanes Sandoval A, Alonso Blanco C, Galdo Fernández F. HLA and Behçet's disease in Northern Spain: their lack of correlation with arthritis pattern. *Clinical Rheumatol* 1992; 11:261-264.
30. Comesaña NL, Rivera E, Rodríguez E, Castro JM, Soler R, Graña J. Manifestaciones radiológicas osteoarticulares de la enfermedad de Behçet. *Radiología* 1992; 34:43-46.
31. Galdo Fernández F, Graña Gil J. Enfermedad de Behçet. En: Herrero Boumont G, Martín Mola E, Riestra Noriega JL, Tornero Molina J. Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología. Ediciones Doyma SA 1992: 221-225.
32. de la Fuente Fernández R, Nuñez Díaz MA, Graña Gil J. Evaluación neurofisiológica en pacientes con neuro-Behçet. *Neurología* 1992; 7: 242.
33. Graña Gil J, Galdo Fernández F. Enfermedad de Behçet: un enfoque práctico. En: Rodríguez de la Serna A, Blanch J, Benito P editores. Temas actuales en Reumatología-2. Espaxs SA 1992: 57-93.
34. Graña Gil J, Sánchez Bursón J, Gómez Rodríguez N, Castro Romero B, Marini Díaz M, Rodríguez García E, Martínez Caamaño S. Manifestaciones vasculares en 30 casos de enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1992; 191: 375-379.
35. Graña J, Sánchez Meizoso MO, Freire M, Galdo B. Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1993;20:1991.
36. Graña, R. de la Fuente, M.Freire, A. Martinez Figueroa, A. Martinez, A. Moreno, A. Atanes, F. Galdo. Lack of findings in MRI and Evoked Potentials to detect CNS lesions in Behçet's disease. In: Behçet's disease. P. Godeau and B. Wechsler, editors. Behçet's disease. Elsevier Science Publishers 1993: 467-470.
37. Graña J, Galdo F. La enfermedad de Behçet. En: Manual de Enfermedades Reumáticas de la Soc. Esp. de Reumatología, 2ª ed. Mosby/Doyma Libros S.A., 1996:423-430.

38. Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Guerra L, Galdo F. HLA en pacientes con enfermedad de Behçet gallegos. 15 casos. *Anal Med Int* 1987; supl 1:15 IV y IX Reuniones de las Sociedades Gallegas de Med. Interna y Reumatología. Orense 1987.
39. Graña J, Sánchez Bursón J, Atanes A, Guerra L, Castro B, Galdo F. Aneurisma femoral y enfermedad de Behçet. *Galicia Clin* 1988;60:136
40. Sánchez Bursón J, Graña J, Atanes A, Aspe B, Galdo F. HLA B5 and Behçet's disease in Galicia. *British J Rheumatol* 1988;27 (abstract suppl 2):92 VIII Congreso Latino de Reumatología, Bucarest, Rumanía 1988.
41. Graña J, Atanes A, Sánchez Bursón J, Galdo F. Manifestaciones vasculares de la enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1988;15(supl 1):20 XVII Congreso de la Sociedad Española de Reumatología, Barcelona 1988.
42. Galdo F, Graña J, S. Bursón, Atanes A, Aspe B, Gómez N. Joint disease in Behçet's disease. Relationship with HLA markers. Abstracts book P237 XVII Congreso ILAR, Liga Internacional contra el Reumatismo, Río de Janeiro, Brasil 17-23.9.89
43. Graña J. Manifestaciones sistémicas en la enfermedad de Behçet I Symposium "Enfermedad de Behçet y Uveítis endógena", Hosp. J. Canalejo, La Coruña 1989.
44. Graña J, Atanes A, Aspe B, S. Bursón J, Galdo B. Rectocolitis ulcerosa en la Enfermedad de Behçet. I Congreso de la Sociedad Andaluza de Reumatología. I Symposium Internacional de Reumatología. Sevilla 22,23,24 de Marzo de 1990.
45. Graña Gil J, Sánchez Bursón J, Aspe de la Iglesia, Gómez Rodríguez N, Cadorniga E, Galdo Fernández. Subpoblaciones linfocíticas en la enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1990; 17 (supl 1): 31-32. XVIII Congreso Nacional de Reumatología. Palma de Mallorca 9,10,11,12 de Mayo de 1990
46. Graña J, Eiroa P, Bursón J, Atanes A, Rosales M, Gómez N, Galdo F. Incidence and Prevalence of Behçet's disease in La Coruña, Spain. XIIth European Congress of Rheumatology. 30th June- 6th July 1991 Budapest, Hungary.
47. Sociedade Galega de Reumatoloxía. Presentado por Galdo F. Estudio multicéntrico sobre la enfermedad de Behçet en Galicia. Simposio Internacional do Comité Ibero-Americano e VII Congresso Português de Reumatologia. Lisboa, Portugal 23-26 Junho 1992.
48. Graña J, Freire M, Toro J, G_ Porrua C, Atanes A, Galdo F, Alonso C, Sanchez-Mozo P. Lack of correlation between ANCA and Behçet's disease. VI

Mediterranean Congress of Rheumatology. Cairo, Egypt, 1-4 october 1992.

49. Graña J, R De la Fuente, MA Glez Gay, B Aspe, J De Toro, M Freire Glez, C Garcia Porrua, F Galdo. Juvenile Behçet's Disease in Galicia. *Rev Esp Reumatol* 1993;20(suppl 1):360. XVIII Congreso ILAR de Reumatología. Barcelona. Julio 93.
50. Graña J and Sociedad Gallega Reumatología. Behçet's Disease in Galicia: A multicenter study in no Mediterranean region (preliminary). *Rev Esp Reumatol* 1993;20(suppl 1):347. XVIII Congreso ILAR de Reumatología. Barcelona. Julio 93.
51. Graña, R De la Fuente, M Freire Glez, A Martinez Figueroa, A Martinez, A Moreno, A Atanes, F Galdo. Lack of findings in MRI and evoked potentials to detect CNS lesions in Behçet's disease. *La Rev Méd Interne* 1993;14(suppl 1):77 VI Conference Internationale sur la Maladie de Behçet. 30.6-1.7.1993 Paris.
52. Mendez Garcia MJ, Garcia Porrua C, Freire M, Reino S, Graña J, Atanes A., De Toro FJ, Galdo F. Enfermedad de Behçet-Artritis Reumatoide. XVI Reunión de la Sociedad Gallega de Reumatología, Bayona, 1995.
53. Galdo F, Rodríguez A, Graña J, Atanes A, Freire M, García Porrúa C, Méndez MJ. Ankylosing spondylitis, young man idiopathic osteoporosis and Behçet's disease. A familial association. *Clin Rheumatol* 1994;13:395. Symposium Internacional sobre Vasculitis. Estambul, Turquía 1994.
54. Couto F, Rubio E, Maestre , Graña J, Rey P, Facal L. ACV juvenil como forma de presentación de la Enfermedad de Behçet. PRIMER PREMIO A LA MEJOR COMUNICACION ORAL. X REUNION DE LA SOCIEDADE GALEGA DE NEUROLOXIA. Lugo 12-13 mayo 1995.
55. Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y et al. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's Disease . *Ann Rheum Dis* 1984;43:74-75.
56. Cooper C, Pippard EC, Sharp H, Wickham C, Chamberlain MA, Barker DJ. Is Behçet's disease triggered by childhood infection? *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 421-423.
57. Yazici H, Tüzun Y, Pazarli H, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 783-789.
58. Sakamoto M, Akazawa K, Nishiota Y, Sanvi H et al. Prognostic Factors of Vision in patients with Behçet disease. *Ophthalmology* 1995;102:317-321.

59. Yazici H, Akokan G, Yalçın B, Müftuoğlu A. The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; 30: 259-261.
60. Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itokura K, Alzawa M. HL-A5 and Behçet's disease. *Lancet* 1972; 2:1383-1384.
61. Yazici H, Chamberlain MA, Schreuder I. HLA antigens in Behçet's disease. A reappraisal by a comparative study of Turkish and British patients. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 344-348.
62. Sakane T, Takero M, Kaneota H et al. Neutrophil hyperfunction in HLA B51 transgenic mice. *Rev Med Interne* 1993; 14 (supl 1):23 (abs).
63. Lehner T, Welsh KI, Batchelor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982; 47: 581-587.
64. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34: 39-43.
65. Hamzaoui K, Kahan A, Hamza M, Ayed K. Suppressive T cell function of Epstein-Barr virus induced B cell activation in active Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 131-135.
66. Yazici H. Behçet's Syndrome: an update. *Rheumatology in Europe* 1995;supl 2:232-234.
67. Günaydin Y, Ustündag C, Kaner G et al. The prevalence of Sjögren's Syndrome in Behçet's Syndrome. *J Rheumatol* 1994;21: 1662-1664.
68. Jorizzo JL, Hudson RD, Schmaltieg FC. Behçet's syndrome: immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration, and Colchicine therapy. *J Acad Dermatol* 1984; 10: 205-214.
69. Orem A, Deger O, Memis O et al. Lp(a) lipoprotein levels as a predictor of risk for thrombotic events in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1994;54:726-729.
70. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, Khamasta Ma et al. Anti Endothelial cell Antibodies, Endothelial proliferation and Von Willebrand factor antigen in Behçet's Disease. *Clin Rheumatol* 1995,14 :55-61.
71. Ural AU, Yalçın A, Beyan C et al. Plasma Endothelin-1 concentrations in patients with Behçet's Disease. *Scand J Rheumatol* 1994;23:322-325.

72. Mason RM, Barnes CG. Behçet's Syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28:95-103.
73. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MN, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med* 1985; 79: 65-72.
74. Mamo JG. The rate of visual loss in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 451-452.
75. Nussenblatt RB, Palestine AG. Behçet's disease and other retinal vasculitides. En: Nussenblatt RB, Palestine AG eds. *Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice* 1989: 212-247.
76. Fauci AS. Vasculitis. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 211-223.
77. Çakir N, Yazici H, Chamberlain MA et al. The response to monosodium urate (MSU) crystals in Behçet's syndrome (BS). *Ann Rheum Dis* 1991;50:634-636.
78. Gibar A, Winterstein G, Turani H, Landau J, Etzioni A. Skin Hyperreactivity response (pahergy) in Behçet's Disease. *J Am Acad Dermatol* 1989 19:767-779.
79. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y et al. The arthritis of Behçet's disease: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 1983; 42: 505-515.
80. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 558-559.
81. Bartlett ST, McCarthy WJ III, Palmer AS, Flinn WR, Bergan JJ, Yao JST. Multiple aneurysms in Behçet's Disease. *Arch Surg* 1988,123:1004-1008.
82. Tolia V, Abdullah A, Thirumoorthi MC, Chang H. A case of Behçet's disease with intestinal involvement due to Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989.84:322-325.
83. Baba S, Murata M, Ando K, Teramoto T, Endo I. Intestinal Behçet's disease: Report of Five cases. *Dis Colon Rectum* 1976; 19: 428-440.
84. Kataoka S, Hirose G, Tsukada K. Brain stem type neuro-Behçet's syndrome. Correlation of enhanced CT scans and MRI during the acute and chronic stage of the illness. *Neuroradiology* 1989; 31: 258-262.
85. Banna M, El-Ramahi KM: Neurologic involvement in Behçet's disease: image findings in 16 patients. *Am J Neuroradiol* 1991, 12:791-796.
86. Sharief MK, Hentges R, Thomas E. Significance of CSF immunoglobulins in

- monitoring neurologic disease activity in Behçet's disease. *Neurology* 1991;41: 1398-1401.
87. Nakamura Y, Takahashi M, Ueyama K, et al. Magnetic resonance imaging and brain-stem auditory evoked potentials in Neuro-Behçet's disease. *J Neurol* 1994; 241: 481-486.
88. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F et al. Pulmonary arterial aneurysm in Behçet disease. A report of 24 cases. *Br J Rheum* 1994;33:48-51.
89. International Study Group for Behçet's Disease. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet. *The Lancet* (ed.esp.)1990; 17: 169-171.
90. Jorizzo JL; Abernethy JL, White WL, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: An analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 968-976.
91. Miyachi Y, Taniguchi S, Ozaki M, Horio T. Colchicine in the treatment of the cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1981; 104: 67-69.
92. Hamza M. Treatment of Behçet's disease with thalidomide (abstract 97). Royal Society of Medicine international conference on Behçet's disease, september 5 and 6, 1985, London, England.
93. Mamo JG, Azzam SA. Treatment of Behçet's disease with chlorambucil. *Arch Ophthalmol* 1970; 84: 446-450.
94. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322: 281-285.
95. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC, Mochizuki M, Yancey K. Effectiveness of cyclosporin therapy for Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 671-675.
96. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M, Inaba G. Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989;20:1093-1096.
97. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B et al. Low Dose Cyclosporin A versus Pulsed Cyclophosphamide in Behçet's Disease Syndrome. A single Masked Trial. *Br J Ophthalmol* 1992;76:241-243.
98. Ishiota M, Ohno S, Nakamura S, Isobe K et al. FK 506 Treatment of Noninfectious Uveitis. *Amer Journal of Ophthalmology* 1994;118:723-729.
99. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med* 1984; 76. 75-84.

100. Fadli ME, Youssef MM. Neuro-Behçet's syndrome in the United Arab Republic. *Europ Neurol* 1973; 9:76-89.
101. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study *Arch Neurol* 1989, 46:265-269.
102. Kozin F, Haughton V, Bernhard GC. Neuro-Behçet disease: two cases and neuroradiologic findings. *Neurology* 1977; 27:1.148-1.152.
103. Salvarani C, Massai G, Macchioni P, Monti M, Rossi F, Baricchi R. Anticardiolipin antibodies in a case of neuro-Behçet with superior vena caval occlusion. *Clin Rheumatol* 1987, 6:88-91.
104. Iragui VJ, Maravi E. Behçet syndrome presenting as cerebrovascular disease (letter) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986, 49:838-840.
105. Kawakita M, Nishimura M, Satoh Y, Shibata N. Neurological aspects of Behçet's Disease : a case report and clinicopathological review of the literature in Japan. *J Neurol Sci* 1967;5:417-439.
106. Fowler TJ, Humpston DJ, Neussey AM, Small M. Behçet's syndrome with neurological manifestations in two sisters. *Br Med J* 1968,2:473-479.
107. Bousser MG, Rougemont D, Youl BD, Wechsler B. Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *J Mal Vasc* 1988; 13:231-234.
108. Hirohata S, Kamoshita H, Taketani T. Spontaneous remission of meningoencephalitis in Behçet's disease (letter). *J Rheumatol* 1989, 16:1.283-1.284.
109. Rougemont D, Bousser MG, Wechsler B, Bletry O, Castaigne P, Godeau P. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. Vingt-quatre observations. *Rev Neurol (Paris)* 1982, 138:493-505.
110. Hirohata S, Takeuchi A, Miyamoto T. Association of cerebrospinal fluid IgM index with central nervous system involvement in Behçet's disease *Arthritis Rheum* 1986; 29:793-796 .
111. Shakir RA, Sulaiman K, Kahn RA, Rudwan M. Neurological presentation of neuro-Behçet's syndrome: clinical categories. *Eur Neurol* 1990 30:249-253 .
112. Bank I, Weart C. Dural sinus thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1984; 27:816-818.

113. Brissaud P, Laroche L, de Gramont A, Krulik M. Digital angiography for the diagnosis of dural sinus thrombosis in Behçet's disease (letter). *Arthritis Rheum* 1985; 28:359-360.
114. Bousser MG, Bletry O, Launay M, Portier E, Guillard A, Castaigne P. Thromboses veineuses cérébrales au cours de la maladie de Behçet. *Rev Neurol (Paris)* 1980; 136:753-762.
115. Kalbian W, Challis MT. Behçet's disease. Report of twelve cases with three manifesting as papilledema. *Am J Med* 1970; 49:823-829.
116. Totsuka S, Hatton T, Yazah M, Nagao K, Mizushima S. Clinicopathologic studies on neuro-Behçet's disease. *Folia Psychiatr Neurol* 1985; 39: 155-166.
117. Gille M, Sindic CJ, Laterre PF, et al. Atteintes neurologiques revelatrices d'une maladie de Behçet. Quatre observations cliniques. *Acta Neurol Belg* 1990; 90:233-247.
118. Mohattane A, Maaouni A, Adnaoui M, Aouni M, el Kabbaj M, Balafrej M, Berbich A. Manifestations neurologiques de la maladie de Behçet. *Maroc Med* 1986; 8:377-383.
119. Teh LS, O'Connor GM, O'Sullivan MM, Pandit JC, Beck L, Williams BD. Recurrent papilloedema and early onset optic atrophy in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:410-411.
120. El-Ramahi KM, al-Kawi MZ. Papilloedema in Behçet's disease: value of MRI in diagnosis of dural sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:826-829.
121. Belkahia A, Ben Ayed H, Ben H'mida H, Hamza M. Les atteintes auditives et vestibulaires dans la maladie de Behçet. *Ann Oto-Laryng (Paris)* 1982; 99:469-476.
122. Stanescu A, Petrescu A, Kreindler A. La forme meningo encephalomyelo-polyradiculaire de la maladie de Behçet. Cas anatomo-clinique. *Rom J Neurol Psychiatry* 1990; 28:315-320.
123. Casquero P, Ricart C, Lamarca J, Narberhaus B. Accidente cerebrovascular y enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1987; 180:58-59.
124. Kerr JS, Roach ES, Sinal SH, McWhorter JM. Intracranial arterial aneurysms complicating Behçet's disease. *J Child Neurol* 1989; 4:147-149.
125. Buge A, Vincent D, Rancurel G, Dechy H, Dorra M, Betourne C. Maladie de Behçet avec aneurysmes arteriels multiples intracraniens. *Rev Neurol (Paris)* 1987;

- 143:832-835.
- 126.Mas JL, Louam F. Degos JD. Angetitis non spécihques et systeme nerveux central. Rev Neurol (Paris) 1983, 139:467-484.
- 127.Wilkins MR, Gove RI, Roberts SD, Kendall MJ. Behçet's disease presenting as benign intracranial hypertension. Postgrad Med J 1986 62:39-41.
- 128.Cobby M, Higgs CM, Hall CL. Behçet's syndrome presenting as intracranial hypertension in a Caucasian. J R Soc Med 1988, 81:478-479.
- 129.Montalbán J. Molins A, López M, Pigrau C, San José A, Codina A. Síndrome de Behçet. hipertensión intracraneal sin trombosis venosa cerebral. Med Clin (Barc) 1988; 90:164-165
- 130.Ibrahimi A, Ouammou A, Assamti O. Mouine A, El Ouarzazi AE. Hypertension intracranienne dite "benigne" et maladie de Behçet. Neurochirurgie 1984; 30:263-268.
- 131.Harper CM Jr, O'Neill BP, O'Duffy JD, Forbes GS. Intracranial hypertension in Behçet's disease: demonstration of sinus occlusion with use of digital subtraction angiography. Mayo Clin Proc 1985, 60:419-422
- 132.Borer H. Ruttimann S. Katterer C. Zerebrale Sinusvenenthrombose bei Morbus Behçet. Schweiz Med Wochenschr 1991, 121:788-792.
- 133.Kingston M, Ratcliffe JR, Altree M, et al. Aneurysms after arterial puncture in Behçet's disease. Br Med J 1979; 1:1.766-1.767.
- 134.Pamir N. Kansu T. Erbençi A, Zileli T. Papilledema in Behçet's syndrme. Arch Neurol 1981; 38:643-645.
- 135.Rosenberger A, Adler OB, Haim S. Radiological aspects of Behçet's disease. Radiology 1982 144:261-264
- 136.Wechsler B. Vidaihet M, Piette JC, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. Neurology 1992; 42:614-618.
- 137.Imaizumi M, Nukada T. Yoneda S. Abe H. Behçet's disease with sinus thrombosis and arteriovenous malformation in brain. J Neurol 1980 222:215-218.
- 138.Kalbag RM, Woolf AL. Thrombosis and thrombophlebitis of cerebral veins and dural sinuses. En: Vinken PJ, Bnuyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: North-Holland Publishing Company 1972 12:421-446.

139. Gattelfinger DM, Kokmen E. Superior sagittal sinus thrombosis. *Arch Neurol* 1977, 34:2-6.
140. Uhl V, Reus VI, Fromm JB. Psychiatric symptoms in Behçet's syndrome. *Psychosomatics* 1985; 26:547-549.
141. Chiba S, Takahashi S, Miyagishi T. Psychiatric manifestation as an early symptom of Behçet's disease [letter]. *Br J Psychiatry* 1986; 148:752-753.
142. Koptagel-Ilal G, Tuncer O, Enbiyaoglu G, Bayramoglu Z. A psychosomatic investigation of Behçet's disease. *Psychother Psychosom* 1983; 40:263-271 .
143. Raps A, Kushnir M, Assael M. Psychiatric aspects of Behçet's syndrome: a case study. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1987; 24:223-227.
144. Galand Attia S, Boussetta A, Khalfallah K, Tabbane K, Haddad M. Maladie de Behçet et troubles psychiatriques: a propos d'un cas. *Tunis Med* 1988; 66:623-626
145. Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB, Bergsma DR. Psychiatric aspects of Behçet's syndrome. *J Psychosom Res* 1970; 14:161-172.
146. Sim M. Behçet's syndrome as a psychiatric disorder (letter). *Am J Psychiatry* 1983, 140:816.
147. Goolamali SK, Comaish JS, Hassanyek F, Stephens A. Familial Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 1976, 95:637-642.
148. Bussone G, La Mantia L, Giovannini P. Chorea in Behçet's syndrome. *J Neurol* 1982; 227:89-92.
149. Anas MJ, Calero E, Gii JF, Paz J. Spinal subarachnoid hematoma in Behçet's disease (letter). *Neurosurgery* 1987; 20:62-63.
150. Aitinors N, Senveli E, Arda N. et al. Intracerebral hemorrhage and hematoma in Behçet's disease: case report. *Neurosurgery* 1987; 21:582-583.
151. Coppeto JR. Recurrent intracranial hemorrhage in Behçet's disease (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985, 48:1.190.
152. Nagata K. Recurrent intracranial haemorrhage in Behçet disease (letter). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985- 48:190-192.
153. Emura A, Takeuchi A, Hashimoto T, Inaba G, Akaoka I, Miyashita H. A case of Behçet's disease with Weber's syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13:459-461.

154. Kuroiwa Y, Tohgi H, Kanayama H, Fujimori M, Aoki H. Neuro-Behçet's disease with alternating hemiparesis. *Neuroradiology* 1986; 28:284.
155. Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, Shiojima T. Palatal myoclonus following Behçet's disease ameliorated by ceruletide, a potent analogue of CCK octapeptide. *J Neurosci* 1991; 105:12-13.
156. Shuttleworth EC, Voto S, Sahar D. Palatal myoclonus in Behçet's disease. *Arch Intern Med* 1985; 145:949-950.
157. Massot Punyet R, Baiges Odavio J, Camacho Cuartero M, Rosich Estrago M, Almajano Martínez J, Saura Saivado J. Síndrome de Behçet. Presentación como proceso expansivo hipotalámico e hipotiroidismo terciario. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:19-21.
158. Soyka M. Rezidivierende Verwirrheitszustände bei zerebraier Manifestation eines Morbus Behçet. Eine Kasuistik mit 11jähriger Verlaufsbeobachtung. *Nervenarzt* 1987; 58:388-391.
159. Page NGR, Spiteni MA. Lhemmitte's sign in Behçet's disease. *Br Med J* 1982; 1:704-705.
160. Zelenski JD, Capraro JA, Holden D, Calabrese LH. Central nervous system vasculitis in Behçet's syndrome: angiographic improvement after therapy with cytotoxic agents. *Arthritis Rheum* 1989; 32:217-220.
161. Hamza M, Chamaki S, Boukris R. Diabete insipide dans un cas de neuro-Behçet. *Presse Med* 1989; 18:1.755.
162. Revely JP, Regamey C. Complications neurologiques du syndrome de Behçet. A propos d'une observation clinique. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115:1.232-1.235.
163. Saribas O, Aydin-Kirkali P, Erdem E, Calguner M. Fascicular oculomotor nerve palsy in neuro-Behçet's disease. *J Clin Neuro Ophthalmol* 1991; 11:300-305.
164. González-Gay MA, Fernández Cambor B, Sanchez-Andrade A, Alonso MD, Aljarrat L. Síndrome de Behçet y neuropatía periférica como posibilidad de nuevo criterio menor. *Rev Clin Esp* 1991; 189:154-155.
165. Takeuchi A, Kodama M, Takatsu M, Hashimoto T, Miyashita H. Mononeuritis multiplex in incomplete Behçet's disease: a case report and the review of the literature. *Clin Rheumatol* 1989; 8:375-380.
166. Namer W, Karabudak R, Zileli T, Ruacan S, Kucukaii T, Kansu E. Peripheral nervous system involvement in Behçet's disease. Case report and review of the

- literature. *Eur Neurol* 1987; 26:235-240.
167. Bakouche P, Guillard A. Polyradiculoneurite au cours d'une poussée évolutive de maladie de Behçet. *Rev Neurol (Paris)* 1984; 140:520-522.
168. Larrue V, Moulinier L, Ame-Bes MC, Voisin D, Bes A. Polyneuropathie inflammatoire chronique et syndrome de Behçet. *Presse Med* 1987; 16:732-733.
169. Walker LI, Swallow MW, Mirakhur M. Behçet's disease presenting with mononeuritis multiplex. *Ulster Med J* 1990; 59:206-210.
170. Garcin R, Lapresle J, Hewitt J. Déterminations musculaires au cours d'une maladie de Behçet (ou grande aptose de Touraine). *Rev Neurol* 1967; 117:345-361.
171. Eveleigh MC, Hocine R, Fouquet B, Vaillant L, Monegier du Sorbier C, Valat JP, Lorette G. Maladie de Behçet avec myosite. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54:141-143.
172. Yazici H, Tüzüner N, Tüzün Y, Yurdakul S. Localized myositis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1981; 24:636.
173. Frayha RA, Afifi AK, Bergman RA, Nader S, Bahuth NB. Neurogenic muscular atrophy in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1985; 4:202-211.
174. Arkin CR, Rothschild BM, Florendo NT, et al. Behçet's syndrome with myositis. A case report with pathologic findings. *Arthritis Rheum* 1980; 23:600-604.
175. Lingenfelser T, Duerk H, Stevens A, Grossmann T, Knorr M, Saal JG. Generalized myositis in Behçet disease: treatment with cyclosporine. *Ann Intern Med* 1992; 116:651-653.
176. Theoharis G, Rondier J, Efthymiou T, Forest M. Un nouveau cas de myosite localisée au cours d'une maladie d'Adamantiades-Behçet. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1988; 55:965-966.
177. Lang BA, Laxer RM, Thorner P, Greenberg M, Silverman ED. Pediatric onset of Behçet's syndrome with myositis: case report and literature review illustrating unusual features. *Arthritis Rheum* 1990; 33:418-425.
178. Hamza M. Myosite localisée dans un cas de maladie de Behçet. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54:438.
179. Aoyama J, Inaba G, Shimizu T. Third complement in cerebrospinal fluid in neurobehçet's syndrome: conversion patterns by crossed immunoelectrophoresis. *J Neurol Sci* 1979; 41:183-190.

180. Pourmand R, Markand ON, Cook JA. Periodic lateralized EEG abnormality in a case of Neuro-Behçet syndrome. *Clin Electroencephalogr* 1984; 15: 122-124.
181. Sadaba F, Franco R, De la Villa FM, Solano D, Bustamante V. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet. Valor de los potenciales evocados frente a la tomografía axial computada cerebral. Estudio de un caso con sintomatología convulsiva. *Med Clin (Barc)* 1982; 78:394-397.
182. Bertol V, Ara JR, Oliveros A, Gutiérrez AI, Sampérez P, Gros B, Almarcegui C. Neuro-Behçet. Estudio clínico de 9 pacientes. *Neurología* 1992; 7:10-14.
183. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, Imaoka H, Tanui S. Brainstem auditory and somatosensory evoked potentials in neuro-Behçet's syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1989; 43:191-200.
184. Rizzo PA, Valle E, Mollica MA, Sanarelli L, Pozzessere G. Multimodal evoked potentials in neuro-Behçet: a longitudinal study of two cases. *Acta Neurol Scand* 1989; 79:18-22.
185. Dobin BH. Computerized tomographic findings in neuro-Behçet's disease. *Arch Neurol* 1980; 37:58-59.
186. Williams AL, Houghton VM, Saxena VK, Aibers JW. Computed tomography in Behçet's disease. *Radiology* 1979; 131:403-404.
187. Weitz Z, Machtey I, Rothman GM, Davidovich S, Schifter T. Computed axial tomography of brain in neuro-ocular Behçet's syndrome. *Z Rheumatol* 1986; 45:310-311.
188. Iwasaki Y, Kinoshita M, Ikeda K, Takamiya K, Shiojima T. Central nervous system magnetic resonance imaging findings in neuro Behçet syndrome. *Comput Med Imaging Graph* 1990; 14:85-87.
189. Martínez JM, Barraquer-Bordas L, Ferrer I, Escartin AE, Rosich M, Barraquer-Feu ML. Etude anatomo clinique d'un syndrome de Behçet, avec atteinte du système nerveux central. *Rev Neurol (Paris)* 1988; 144:130-135.
190. Patel DV, Neuman MJ, Hier DB. Reversibility of CT and MR findings in neuro-Behçet disease. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13:669-673.
191. Al-Kawi MZ, Bohleiga S, Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1991; 41:405-408.
192. Fukuyama H, Kameyama M, Nabatame H, Takemura M, Nishimura K, Fujisawa I, Torizuka K. Magnetic resonance images of neuro-Behçet syndrome show

- precise brainstem lesions. Report of a case. *Acta Neurol Scand* 1987, 75:70-73.
193. Huss GP, Mattie H, Wessel K, Mumenthaier M. Neuro-Behçet: Enzephalitis und Hirnvenenthrombose-Klinik und Neuroradiologie in 5 Fällen. *Nervenarzt* 1992, 63:352-358.
194. Mineura K, Sasajima T, Kowada M, Shishido F, Uemura K, Nagata K. Sequential PET studies in neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol* 1989; 236:367-370.
195. Kermode AG, Plant GT, MacManus DG, Kendal BE, Kingsley DP, Moseley IF. Behçet's disease with slowly enlarging midbrain mass on MRI: resolution following steroid therapy. *Neurology* 1989, 39:1.251-1.252.
196. Kazui S, Naritomi H, Imakita S, Yamada N, Ogawa M, Sawada T. Sequential gadolinium-DTPA enhanced MRI studies in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1991, 33:136-139.
197. Wildhagen K, Meyer GJ, Stoppe G, Heintz P, Deicher H, Hundeshagen H. PET and MR imaging in a neuro-Behçet syndrome. *Eur J Nucl Med* 1989; 15:764-746.
198. Ranselaar CG, Boone RM, Kluin-Nelemans HC. Thalidomide in the treatment of neuro-Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 1986; 115:367-370.
199. Bousser MG. Cerebral vein thrombosis in Behçet's syndrome (letter). *Arch Neurol* 1982; 39:322.
200. Gili J. Tomografía por resonancia magnética nuclear. Recuerdo histórico. *Fundamentos biofísicos. Tipos de tomógrafos. Medicine* 1988;9:1-22.
201. Kertesz A, Black SE, Tokar G, Benke T, Carr T, Nicholson L. Periventricular and subcortical hyperintensities on Magnetic Resonance Imaging. "Rims, caps and Unidentified Bright Objects". *Arch Neurol* 1988;45:404-408.
202. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner H. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR* 1991;12:915-921.
203. Uhlenbrock D, Sehlen S. The value of T1-weighted images in the differentiation between MS, white matter lesions, and subcortical arteriosclerotic encephalopathy (SAE). *Neuroradiology* 1989;31:203-212.
204. Chiappa K, Shanani B, Martin JB. Electrofisiología clínica y otros métodos diagnósticos. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna 12ª Interamericana-McGraw-Hill*, 1991:2271-2277.
205. Hansen SE. William Musgrave's (1655-1721) System of Arthritides. Did it

- include Rheumatoid Arthritis? *Scand J Rheumatol* 1995;24:274-278.
206. Buchanan W. Is Rheumatoid Arthritis a New World's disease? *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:354-6.
207. Hippocrates. The genuine works of. Translated from Greek. A preliminary discourse and annotations. Francis Adams. Vol. 1. Epidemics III. p.403, 1849.
208. Feigenbaum A. Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956;40:355-357.
209. Planner H, Remenovskiy F. Beiträge zur Kenntnis der Ulcerationen am äusseren weiblichen Genitale. *Arch Dermat U Syph* 1922;140:162-188.
210. Blöthe L. Zur Kenntnis des recidivierenden Hypopyons. Inaugural Thesis. Heidelberg, 1908.
211. Adamantiades B. Sur un cas d'iritis à hypopyon récidivant. *Annales d'oculistique* 1931;168:271-278.
212. Touraine A. L'aphthose. *Bull Soc Franç Derm Syph* 1941;48:61.
213. Berlin C. Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system. Report of a case with necropsy, of lesions of the mouth, genitalia and eyes; review of the literature. *Arch Dermatol Syphilol* 1944;49:227-233.
214. Blobner F. Zur recidivierenden hypopyoniritis. *Ztschr f Augenh* 1937;91:129-139.
215. Knapp B. Beitrag zur symptomatologie und therapie der rezidivierenden hypopyoniritis und der begleitenden aphthösen Schleimhautrekrankungen. *Schweiz Med Wchnschr* 1941;71:1288-94.
216. Pallis CA, Fudge BJ. The neurological complications of Behçet's syndrome. *Arch Neurol Psychiat* 1956; 75: 1-14.
217. Alajouanine T, Castaigne P, Lhermitte F, Cambier J, Gautier J. La mèningo-encéphalite de la Maladie de Behçet. *Rev Neurol* 1961;104:62-69.
218. Saylan T. Commemorative lecture for Professor Dr. Hulûsi Behçet. In: Dilsen N, Konice M, Ovul C. eds. Behçet's disease. Proceedings of an international symposium on Behçet's disease. Istanbul, 1977. Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica, 1979;1-5.
219. O'Duffy JD. History and evolution. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD. eds. Behçet's Syndrome: a contemporary synopsis. Mount Kisco, NY; Futura

- Publishing Company Inc, 1988;1-7.
- 220.Behçet H. Some observations on the clinical picture of the so-called triple symptom complex. *Dermatologica* 1940;81:73-83.
- 221.Adams F. Hippocrates. The genuine works of. Translated from Greek. A preliminary discourse and annotations. *Epidemics III* 1849; 1:403.
- 222.Mitjá Piferrer J, del Olmo Bru JA, Granados Durán J, Rot,s Querol J, Muñoz Gómez J, Centellas Portella M, Brancós Cunill A. Síndrome de Behçet.Revisión a propósito de 11 casos. *Rev Esp Reumatol* 1976; 3:177-188.
- 223.Rodríguez Illera E, Praga Terente M, España Saz P, Durántez Martin A. Síndrome de Behçet: presentación de 9 casos.*Med Clín Bar* 1977; 69:331-335.
- 224.Mateo Bernardo I, Gijón Baños J, Martín Mola E, Postigo Alvarez J L, Muñoz Blanch R, Fdez. Del Vallado P. Síndrome de Behçet.Presentación de 9 casos y revisión de la literatura.*Rev Clin Esp* 1979; 155:283-290
- 225.Castillo J, Lema M, Alvarez-Prechous A, Castro A, Sieira M J, Dapena M D, Amigo M C, Otero-Echart M, Noya M. Enfermedad de Behçet:presentacion de 10 casos y de una nueva manifestación clinica (trombosis portal).*Med Clin Bar* 1980; 75:279-283.
- 226.Corcostegui Guraya G, Orbegozo Garate J, Nova Rey A, Martinez M. Vasculitis retiniana en la enfermedad de Behçet.*Gac Med Bilbao* 1981; 78:729-735.
- 227.Muniaiñ M A, Pozuelo F, Romero A, Prieto J, Navarro F, Galán F, Venero J, Herrerías J, Perez-Cano R, Garrido M. Nuestra experiencia sobre la enfermedad de Behçet:a propósito de 14 casos.*Rev Esp Reumatol* 1982; 9:83-89
- 228.Fernández Miranda C, Palacio Pérez-Medel A, Martínez-Martín P, Montalbán Pallar,s M A, Domínguez Ortega L, Ramirez Diaz-Bernardo. Enfermedad de Behçet. Presentación de 22 casos.*Rev Esp Reumatol* 1983; 10:37-43.
- 229.Velasco F, Pérez-Jiménez F, Torres A, Andrés P, Jiménez-Alonso J, Pérez M I, Jiménez Perep,rez. Parámetros de coagulación y fibrinólisis en el síndrome de Behçet.Estudio de 6 casos. *Rev Esp Reumatol* 1983; 10:51-53.
- 230.Martínez Ortiz de Zárate JM, Acha Arrieta V, Baroja Bengoechea A, González de Zárate Apiñaniz P, Arrieta González A, Aguirre Errasti C. Estudio clínico de la Enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1983; 10:1-5.
- 231.González T, Gantes M, Bustabad S, Díaz-Flores L. Síndrome de Behçet. Subtipos y forma familiar. *Med Clin (Barc)* 1984; 83:534-537.

232. Knobel Freud HJ, Bosch Gil JA, Oritrell Salvá J, Valdes Oliveras. Síndrome de Behçet. Presentación de 16 casos. *An Med Intern (Madr)* 1985; 2:52-56.
233. Carratalá J, Moreno R, Knobel H, Vidaller A, Bosch J, San José A, Badrinas F, Fdez-Nogués F. Enfermedad de Behçet. Estudio de 52 pacientes del área de Barcelona. *Rev Esp Reumatol* 1987; 14:218-223.
234. Cases A, Martos JA, Montoliu J, Moreno A, Revert L. Amiloidosis Sistémica en la Enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:250-252.
235. Rubiés-Prat J. Amiloidosis Sistémica en la Enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:801.
236. Rubio Roldán LA, Chicote Pozo J, Balboa de Paz F. Enfermedad de Behçet de comienzo precoz. *Pediátrika (Madr)* 1984; 4:41-45.
237. Castro Gago M, González MC, Alvez F, Iglesias Diz JL, Rodríguez E. Forma incompleta de la Enfermedad de Behçet en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1985; 41:240-244.
238. Cuesta J, Sainz T, Vázquez M. Forma completa de la Enfermedad de Behçet en la infancia. *Rev Esp Pediatr* 1988; 44:503-505.
239. de Pablos J, Barrios C, Azcárate JR, Ayala H. Lesión del plexo braquial por aneurisma axilar en el síndrome de Behçet. Aportación de un caso. *Rev Ortop Traumatol* 1985; 29:707-711.
240. Muñoz Fdez. JR, Berdún MA, Mosquera JB, Guerrero L. Infarto de miocardio como primera manifestación del síndrome de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1986; 13:138-139.
241. Japanese Committee on Behçet's disease: suggested criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Jap J Ophthalmol* 1974; 18:291.
242. Dilsen N, Koniçe M, Aral O. Our diagnostic criteria in Behçet's disease (abstract 44) Royal Society of Medicine International Conference on Behçet's disease. 5-6 septiembre 1985, Londres, Inglaterra.
243. Noya M, Lema M, Alvarez-Prechous A. Enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1974; 133:285-292.
244. Muniain MA, Rguez. López MD, Pozuelo F, Romero A, Mata R, Rguez. Hornillo MC, Venero J, Garrido M. Liberación de superóxido, quimiotaxis y fenómeno patérgico en pacientes con enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1987; 14:9-13.

245. Díaz-Llopis M, Menezo JL. Enfermedad de Behçet con afectación ocular y Ciclosporina A a largo plazo. *An Med Interna (Madr)* 1988; 5 (supl 3):136-137.
246. Enfermedad de Behçet. Pedro Pons A. Tratado de Medicina Interna. Tomo 4. Salvat. Barcelona 1965.
247. Losada M, Motlis J, Rodríguez J, González J, Martínez A. Enfermedad de Behçet. Consideraciones clínicas y anátomo-patológicas a cerca de un caso con encefalitis. *Rev Clin Esp* 1958; 71:161-168.
248. Tarruella J, Pou Serrandell A. Síndrome de Behçet. A propósito de un caso. *Med Clin (Barc)* 1966; 47:289-291.
249. Rubiés-Prat J. Clínica y tratamiento del Síndrome de Behçet. *Med Clin (Barc)* 1973; 60: 572-573.
250. Yazici H. Síndrome de Behçet : recientes avances en su diagnóstico y tratamiento. Monografía Sandoz: II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. I Reunión del Grupo Ibérico de Enfermedad de Behçet. La Coruña 2 de Junio 1990:3-10.
251. Sousa Ramalho P. Incidencia y aspectos clínicos de la Enfermedad de Behçet en Portugal. Monografía Sandoz: II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. I Reunión del Grupo Ibérico de Enfermedad de Behçet. La Coruña 2 de Junio 1990:15-22.
252. Miranda C, Teixeira de Costa J, Viana de Queiroz M. Anticuerpos antifosfolípido y Enfermedad de Behçet .Monografía Sandoz: II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. I Reunión del Grupo Ibérico de Enfermedad de Behçet. La Coruña 2 de Junio 1990:73-80.
253. II Symposium Internacional sobre Enfermedad de Behçet. I Reunión del Grupo Ibérico de Enfermedad de Behçet. Coordinador: J. Graña Gil. De: Sandoz SAE. La Coruña 2 de Junio 1990.
254. Díaz Llopis M, Cervera M, Menezo JL. Cyclosporin treatment of Behçet's disease : a long-term study. *Curr Eye Res* 1990;9 suppl:17-23.
255. Torrelo A, España A, Medina S, Ledo A. Enfermedad de Behçet y anticoagulante lúpico. *Rev Clin Esp* 1990;187:153.
256. Alvarez MJ, Antillon F, Vega ML, Barona P, Villa I, Robledo C, Fernández M. Síndrome de Behçet infantil: revisión del tema y presentación de un nuevo caso. *Acta Pediatr Esp* 1990;48:425-427.
257. Varela JM, Sánchez Román J. Diagnóstico de la Enfermedad de Behçet ¿Qué

- criterios utilizar? *An Med Intern (Madr)* 1990;7:165.
258. González NL, Trujillo JL, Luis JF, Parache J. Síndrome de Behçet y gestación. *Clin Invest Gin Obstet* 1990;17:352-353.
259. Ibarburen C, Dávila J, Gómez D, Zapatero A, Quirós J, Wert R, Oliete S. Manifestaciones arteriales de la Enfermedad de Behçet. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Radiología* 1990;32:771-773.
260. Varela JM, Sánchez Román J, Castillo MJ. Diagnóstico de la Enfermedad de Behçet: Nuevos criterios. *Anal Med Intern (Madr)* 1991;8:104.
261. Nicolás JM, Msanes F, Estruch R, Ballester E, Grau JM. Hemorragia pulmonar como manifestación inicial de la Enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1991;188:466-467.
262. García VM, Rodríguez MJ, Fernández ML, Ravina J, González L. NeuroBehçet o tumor cerebral. Un caso de complejo diagnóstico diferencial. *Cirug Esp* 1991;49:399-401.
263. Nicolás AI, Fernández F, Catala F, Revert A, Alonso S, Díaz T, Fernández JM. Hallazgos radiológicos en la Enfermedad de Behçet. *Radiología* 1991;33:515-519.
264. Rozadilla A, Torrás J, Mateo L, Nolla JM. Perforación ileal en un paciente afectado de Enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1991;18:353-354.
265. Pazos JM, Sánchez Aguilar D, Cabo F, Seoane MJ, Toribio J. Sensibilidad y especificidad de los nuevos criterios para el diagnóstico de la Enfermedad de Behçet. *Actas Dermosif* 1991;82:837-840.
266. Tornero C, Plaza S, Alonso J, Salcedo M. Enfermedad intestinal inflamatoria o Enfermedad de Behçet. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;81:436-7.
267. Marquez de Prado MM, Sanz M, Campo JM, Artola T. Interacción Ciclosporina-Verapamilo. *An Med Interna* 1992;9:517-8.
268. Bertol V, Ara JR, Oliveros A, Gutierrez AI, Samperiz P, Gros B, Almarcegui C. Evaluación neurofisiológica en pacientes con Enfermedad de Behçet. *Neurología* 1992;7:281.
269. Villagra P, Pascual ML, Villagra A, Yusta A. Síndrome de Balint como manifestación de la Enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1992;191:339-40.
270. Molina M, Aguayo JL, Ortega G, Páaco M, Cuesta F, Agudo MD. Úlceras digestivas inespecíficas y Enfermedad de Behçet. *An Med Interna (Madr)* 1992;9:237-238.

271. Sánchez Román J, Castillo MJ, Torronteras R, Varela JM, López F, Sánchez F. Virus Herpes tipo I, fenotipo HLA y Enfermedad de Behçet. *Med Clin* 1992;98:366-8.
272. Alonso A, Ojeda E, Bodega A, Alvarez B. Ulcera vulvar recidivante por Enfermedad de Behçet. *Progr Obstetr Gin* 1992;35:163-6.
273. Azcona C, Villaizán C, Román J, Leon P, Alava E, Villa I. Enfermedad de Behçet asociada a amiloidosis. *Acta Ped Esp* 1992;50:546-550.
274. Díaz Llopis M, Chipont E, Esteban M, Marin J. Enfermedad de Behçet ocular y ciclosporina A. Un estudio a largo plazo. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1992;62:451-8.
275. Tassies D, Cervantes F, Feliu E, Cabal G, Martínez Orozco F, Rozman C. Enfermedad de Behçet de inicio previo a la aparición de Leucemia Mieloide Crónica. *Med Clin* 1992;99:67-8.
276. Ferrer C, Crevello A, Baranco MJ, Carrasco R, Crevera E, Navarro V, Roig P. Síndrome de Behçet con afectación neurológica: importancia de la resonancia magnética. *Neurología* 1992;7:194-7.
277. Salmerón JF, Gutierrez-Rave V, Uariachi M, Ogea JL, Franco J. Afectación esofágica en la Enfermedad de Behçet. *Rev Esp Enf Dig* 1992;82:187-8.
278. Pérez AJ, Fernández JR, Moreiras M, Sobrado JA, Palomares L, Gandara A, Oliver J. Enfermedad de Behçet y amiloidosis secundaria. *Nefrología* 1993;13:168-170.
279. Sánchez Román J, Castillo MJ, Navarrete M, Marín E, Rodríguez T. Valoración anatomopatológica de la reacción patérgica en andaluces con Enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1993;193:164-167.
280. Zurera L, Delgado F, Canis M, Blanco A, Oteros R, Ramos M. Manifestaciones pulmonares en la Enfermedad de Behçet. *Radiología* 1993;35:674-7.
281. Villanueva JL, González Domínguez J, González Fdez. R, Prada JL, Pena J, Solana R. HLA antigen familial study in complete Behçet's syndrome affecting three sisters. *Ann Rheum Dis* 1993;52:155-7.
282. Conde A, Santolaria F, Batista N, Rodríguez F. Vasculitis pulmonar en la Enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1993;192:299-300.
283. López Domínguez JM, Aguilera JM, Casado JL, González Marcos JR. Pseudotumores como manifestación neurológica de la Enfermedad de Behçet. *Neurología* 1993;8:204-5.

284. Pascual Velasco F. Manifestaciones vasculares en la Enfermedad de Behçet: un nuevo caso de aneurisma femoral. *Rev Clin Esp* 1993;193:406.
285. Amen M, Salvador f, Merita I, Mateo C, Villalonga P. Enfermedad de Behçet en un paciente con atrofia olivo-ponto-cerebelosa. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1994;67:69-71.
286. Sánchez Bursón J, Larraona JL, Rejón E, Marengo JL. Talidomida en el tratamiento del enterobehçet. *Rev Esp Reumatol* 1994;21:236-8.
287. Manzaneque L, Marengo JL, Jimenez C, Sánchez Bursón J, Rejón E, Jimenez MD. Diagnóstico por resonancia magnética de meningoencefalitis en un caso de Enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1994;21:356-7.
288. Cervera R, Navarro M, López Soto A, Cid MC, Font J, Esparza J, reverter JC, Monteagudo J, Ingelmo M, Urbano A. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:265-7.
289. González Escribano MF, Morales J, García Lozano JR, Castillo MJ, Sánchez Román J, Nuñez A, Sánchez B. TAP polymorphism in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1995;54:386-8.
290. Bosch JA, Falga C, Simeon CP, Marsal S. Síndrome de Budd-Chiari durante el puerperio en una paciente con Enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc)* 1995;105:236-7.
291. Bugallo CM, Mateo L, Gallego M, Masa LA. Enfermedad de Behçet, comentarios a un caso clínico. *Rev Clin Esp* 1978;149:193-195.
292. Castillo J, Castro A, Dapena D, Lema M, Noya M. Manifestaciones neurológicas de la Enfermedad de Behçet. *Galicia Clínica* 1980;52:591-613.
293. Iglesias G, Galdo F, Montoya A, Mera A. Síndrome de Behçet. Revisión de la literatura a propósito de un nuevo caso. *Med Galáica* 1981;14:1-15.
294. Larrañaga, Mosquera, Araza, Mardomingo. Síndrome de Behçet a propósito de 20 casos. Libro de comunicaciones del XVI Congreso Nacional de Reumatología, Vigo 1986:13.
295. Aoki K, Fujioka K, Katsumata H, et al. Epidemiological studies on Behçet's disease in the Hokkaido distric. *Jpn J Clin Ophthal* 1971; 25: 2239-2248.
296. Yourdakul S, Günaydin I, Tüzun Y et al. The prevalence of Behçet's syndrome in a Rural Area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15: 820-822.

- 297.O'Duffy JD.Behçet's disease. In Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB. eds: Textbook of Rheumatology. Philadelphia, WB Saunders, 1985: 1174-1178.
- 298.Schiffman L, Giansiracusa D, Calabro JJ, et al. Behçet's syndrome. *Compr Ther* 1986; 12: 62-66.
- 299.Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 491-499.
- 300.Anónimo. Behçet's disease. *The Lancet* 1989; April 8: 761-762.
- 301.Okuyama T, Kunikane H, Kasahara . Behçet's disease. In: Albert ED et al, eds: *Histocompatibility Testing* 1984. Berlin, Springer-Verlag, 1984; 397-402.
- 302.O'Duffy JF, Taswell HF, Elveback LR. HL-A antigens in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1976; 3: 1-3.
- 303.Lehner T, Batchelor JR. Classification and an immunogenetic basis of Behçet's syndrome.In Lehner T, Barnes CG, eds: *Behçet's Syndrome. Clinical and Immunological Features. Proceedings of a Conference Sponsored by the Royal Society of Medicine, February 1979. London, Academic Press, 1979: 13-32.*
- 304.Müftüoğlu AU, Yazici H, Yurdakul S. Behçet's disease. Lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981; 17: 226-230.
- 305.Aoki K, Ohno S, Ohguchi M, Sugiura S. Familial Behçet's disease. *Jpn J Clin Ophthal* 1978; 22: 72-75.
- 306.Stewart JAB. Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 265-268.
- 307.Denman AM, Fialkow PJ, Pelton BK. Lymphocyte abnormalities in Behçet's syndrome.*Clin Exp Immunol* 1980; 42: 175-185.
- 308.Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to Herpes -simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356-1361.
- 309.Bonnas WA, Bird-Stewad JA, Chamberlain MA, Halliburton IW. Molecular studies in Behçet's syndrome. En: Lehner T, Barnes CG, eds: *Recent advances in Behçet's disease. London Royal Society of Medicine Services, 1986: 37-42.*
- 310.Hamzaoui K, Ayed K, Slim A, Hamza M, Touraine J. Natural killer cell activity, interferon-gamma and antibodies to herpes viruses in patients with Behçet's disease.

- Clin Exp Immunol 1990; 79: 28-34.
311. Young C, Lehner T, Barnes CG. CD4 and CD8 cell responses to herpes simplex virus in Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1988; 73: 6-10.
312. Namba K. Behçet's disease and streptococcal infection (abstr. 20). Royal Society of Medicine. International conference on Behçet's disease. Londres, 5-6 de septiembre, 1985.
313. Aitchinson R, Chu P, Cater DR, Harris RJ, Powell RJ. Defective fibrinolysis in Behçet's syndrome - possible mechanisms. Br J Rheumatol 1988; 27 (abstr suppl 2): 51.
314. The Behçet's disease research committee of Japan. Skin hypersensitivity to Streptococcal Antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease - A multicenter study. J Rheumatol 1989; 16: 506-511.
315. Mizushima Y. Behçet's disease. Current Opinion in Rheumatology 1991; 3: 32-35.
316. Suzuki N, Sakane T, Veda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behçet's disease. Arthritis Rheum 1986; 29: 212-219.
317. Sunakawa M, Ohshio G. Serum secretory IgA levels in patients with Behçet's disease. Metab Pediatr Syst Ophthalmol 1989; 12: 110-112.
318. O'Duffy JD, Carney JA, Deodhar S: Behçet's disease: report of 10 cases, 3 with new manifestations. Ann Intern Med 75:561-570, 1971.
319. Levinsky RJ, Paganelli R, Lehner T. Immune complexes and their characterization in Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. En: Lehner T, Barnes CG, eds: Behçet's syndrome. Clinical and Immunological features. Proceedings of a Conference Sponsored by the Royal Society of Medicine. Febrero 1979. Londres, Academic Press, 1979; 33-43.
320. Gupta RC, O'Duffy JD, McDuffe FC. Circulating immune complexes in active Behçet's disease. Clin Exp Immunol 1978; 34: 213-218.
321. Moroi Y, Takeuchi A, Mori M. Antinuclear antibody in Behçet's disease (letter). J Rheumatol 1982; 9: 809-810.
322. Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R, Matsumoto T, Kano K, Kagami T, Nagaya H. Clinical studies on Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis 1963; 22: 36-45.
323. Lehner T. Behçet's syndrome and autoimmunity. Br Med J 1976; 1: 465-467.
324. Hull RG, Harris EN, Gharavi AE. Anticardiolipin antibodies: occurrence in

- Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 746-748.
325. Yazici H, Yalçın B, Akokan G. Immunological and rheumatological studies in Behçet's disease. En: Dilsen N, Koniçe H, Ovül C, eds: Behçet's disease. Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease. 29-30 de septiembre, 1977, Estambul. Amsterdam-Oxford, Excerpta Médica, 1979; 258-260.
326. Sakane T, Kotani H, Taada S, Tsunematsu T. Functional aberration of T cells subsets in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1982, 25: 1343-1351.
327. Valesini G, Pivetti-Pezzi P, Mastrandrea F. Evaluation of T cell subsets in Behçet's syndrome using anti-T cell monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1985; 60: 55-60.
328. Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erithema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113: 303-312.
329. Müller W, Lehner T. Quantitative electron microscopical analysis of leukocyte infiltration in oral ulcers of Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 1982; 106: 535-544.
330. Efthimiou J, Addison IE, Johnson BV. In vivo leukocyte migration in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 206-210.
331. Jorizzo JL. Pustular vasculitis: an emerging disease concept. *J Acad Dermatol* 1983; 9: 160-162.
332. Niwa Y, Miyake S, Sakane T. Autooxidative damage in Behçet's disease. Endothelial cell damage following the elevated oxigen radicals generated by stimulated neutrophils. *Clin Exp Immunol* 1982; 49:247-255.
333. Behçet's Disease Research Committee of Japan. Behçet's disease: Guide to diagnosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1974; 18 291-294.
334. Rennie JS. Recurrent aphtous stomatitis. *Br Dent J* 1985, 159: 361-367.
335. Greespan JS, Antibody-dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphtous ulceration. *Clin Exp Immunol* 1981, 44: 603-610.
336. Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome: Light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol Bacteriol* 1969; 97: 481-494.
337. Bagan Sebastián JV, Vera Sempere F. Estomatitis Aftosa Recidivante. En: *Patología de la Mucosa Oral*. Ed: Syntex Latino, Barcelona 1989 :38-44.

338. Malagelada JR, Guarner L. Enfermedades de la cavidad bucal, glándulas salivales y faringe. En: Farreras-Rozman. Tratado de Medicina Interna, undécima edición. Ed: Doyma, Barcelona 1988 :21-31.
339. Koniçe M, Dilsen N, Aral O. The preaphthous phase (PAP) of Behçet's disease (BD), abstract 47. Royal Society of Medicine international conference on Behçet's disease, September 5 and 6, 1985, London, England.
340. Dunlop EMC. Genital and other manifestations of Behçet's disease seen in venereological practice. In Lehner T, Barnes CG, eds: Behçet's Syndrome. Clinical and Immunological Features. Proceedings of a Conference Sponsored by the Royal Society of Medicine, February 1979. London, Academic Press, 1979: 159-175.
341. Held BL, Knox JM. Behçet's syndrome. Clin Obstet Gynaecol 1972; 15: 1017-1022.
342. Hurt WG, Cooke CL, Jordan WP, et al. Behçet's syndrome associated with pregnancy. Obstet Gynecol 1979; 53(3 Suppl):31S-33S.
343. Phillips DL, Scott JS. Recurrent genital and oral ulceration with associated eye lesions. Behçet's syndrome. Lancet 1955; 1: 366-371.
344. Whitewell GPB. Recurrent buccal and vulvar ulcers with associated embolic phenomena in the skin and eye. Br J Dermatol 1934; 46: 414-419.
345. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. Complex aphthosis: A forme fruste of Behçet's syndrome? J Am Acad Dermatol 1985; 13: 80-84.
346. Cabana M. Manifestaciones Oculares de la Enfermedad de Behçet. En: Graña J. II Symposium Internacional sobre la Enfermedad de Behçet. La Coruña 2 de Junio de 1990. Ed. Sandoz SAE, 1991: 35-42.
347. Dinning WJ. An overview of ocular manifestations. En: Lehner T, Barnes GC eds. Recent advances in Behçet's disease. Royal Society of Medicine, London 1986: 227-233.
348. Pazarli H, Ozyazgan Y, Yazici H et al. Ocular involvement in Behçet's syndrome in Turkey. En: Lehner T, Barnes GC eds. Recent advances in Behçet's disease. Royal Society of Medicine, London 1986: 267-268.
349. Geraint J, Spiteri MA. Behçet's disease. Ophthalmology 1982; 89: 1279-1284.
350. Matsuo N, Ojima M, Kumashiro O, et al. Fluorescein angiography disorders of the retina and the optic disc in Behçet's disease. En: Inaba ed. Behçet's disease. Pathogenic mechanism and clinical future. Tokyo 1981: 161-170.

351. Sueiro González JA, Fdez. de Quirós J, Castro Navarro J et al. El valor de la exploración oftalmológica en el diagnóstico del síndrome de Behçet: a propósito de 14 casos. *Arch Soc Esp Oftal* 1988; 54: 73-82.
352. Nazzaro P. Cutaneous manifestations of Behçet's disease. Clinical and histopathological findings. In Monacelli M, Nazzaro P, eds: *Behçet's disease. International Symposium on Behçet's disease, Rome 1964*. Basel, S Karger, 1966: 15-41.
353. Chun SI, Su WP, Lee S, Rogers RS. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989; 16: 259-265.
354. Tüzün Y, Altaç M, Yazici H et al. Nonspecific skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Iperreattività cutanea aspecifica nel morbo di Behçet*. *Haematologica* 1980; 65: 395-398.
355. Franceschetti A, Jadassohn W, Hunziker N. The cutaneous reaction to "Behçetin". *Bull Soc Franç Ophtal* 1960; 73: 380-384.
356. Çakir N, Imeryüz N, Suna D, Gözükaray Y, Mert A, Yazici H. The validity of the Monosodium Urate Crystal Skin Test in Behçet's syndrome. Abstracts of the XIIth European Congress of Rheumatology, 30 June-6 July 1991, Budapest, Hungary. *Hungarian Rheumatology* 1991; 32 (suppl) FP 10-105: 136.
357. Aksungur L, Çayhan A, Sentut L. A clinical and histopathological study of 35 patients with Behçet's disease. In: Dilsen N, Koniçe M, Övül C, eds: *Behçet's disease. Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease, Istanbul, 29-30 September 1977*. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica, 1979: 114-119.
358. Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR et al. The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 70-73.
359. Haim S. The pathogenesis of lesions in Behçet's disease. *Dermatologica* 1979; 158: 31-37.
360. O'Duffy JD, Lehner T, Barnes CG. Summary of the third international conference on Behçet's disease. Tokyo, Japan, October 23-24, 1981. *J Rheumatol* 1983; 10: 154-158.
361. Calabro J. Musculoskeletal manifestations. In: Plotkin R, Calabro J, O'Duffy D eds. *Behçet's disease: a contemporary synopsis*. Futura Publishing. New York 1988; 179-202.
362. Sánchez Bursón JM. Manifestaciones articulares, HLA y enfermedad de Behçet. En: Graña Gil J. *II Symposium Internacional sobre enfermedad de Behçet*. Ed. Sandoz, 1991: 51-58.

363. Zizic T, Stevens M. The arthropathy of Behçet's disease. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136: 243-250.
364. Barnes CG. Behçet's syndrome. Joint manifestations and synovial pathology. In Lehner T, Barnes CG, eds: *Behçet's Syndrome. Clinical and Immunological Features. Proceedings of a Conference Sponsored by the Royal Society of Medicine, February 1979.* London, Academic Press, 1979: 199-212.
365. Dilsen N, Koniçe M, Övül C. Arthritis patterns in Behçet's disease. In: Dilsen N, Koniçe M, Övül C, eds: *Behçet's disease. Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease, Istanbul, 29-30 September 1977.* Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica, 1979: 145-155.
366. Carporn N, Higgs E, Dieppe P et al. Arthritis in Behçet's syndrome. *Br J Radiol* 1983; 56: 87-91.
367. Strachan K, Wigzell F. Polyarthritits in Behçet's multiple syntoma complex. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 26-35.
368. Imbert I, Legros P, Prigent D et al. Articular manifestations of Behçet's disease. A propos of 65 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987; 54: 93-96.
369. Takeuchi A, Mori M, Hashimoto A. Radiographic abnormalities in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheum* 1984; 2: 259-262.
370. Yawad ASM, Goodwill CY. Behçet's disease with erosive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 961-962.
371. Benhamou CL, Dougados M, Amor B. Plyarthrite destructive et maladie de Behçet. *Ann Med Interne* 1982; 133: 576-579.
372. Ben-Dov I, Zimmerman J. Deforming arthritis of the hands in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1982; 9: 617-618.
373. Enoch BA, Castillo-Olivares JL, Khoo TCL, et al. Major vascular complications in Behçet's syndrome. *Postgrad Med J* 1968; 44: 453-459.
374. Kansu E, Özer FL, Akalin E, et al. Behçet's syndrome with obstruction of the venae cavae. A report of seven cases. *Q J Med* 1972; 41: 151-168.
375. Reza MJ, Demanes DJ. Behçet's disease: A case with hemoptysis, pseudotumor cerebri, and arteritis. *J Rheumatol* 1978; 5: 320-326.
376. Martínez-Orozco F, Poch E, Fernández-Solá J, Ferrer J, Ingelmo M. Trombosis de vena cava superior como manifestación precoz de la enfermedad de Behçet.

- Presentación de dos casos. *Rev Clin Esp* 1989; 184: 415-417.
377. Durieux P, Bletry O, Huchon G, et al. Multiple pulmonary arterial aneurysms in Behçet's disease and Hughes-Stovin syndrome. *Am J Med* 1981; 71: 736-741.
378. García JF, Antela A, Carballo E, Cutrín C, Alvarez P, Corredoira JC. Hemoptisis en el curso de la enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1989; 16:13-15.
379. Wechsler B, Le Thi Huong Du, De Gennes C, Letry O, Piette JC, Mathieu A, Kieffer E, Godeau P. Arterial manifestations of Behçet's disease. 12 cases. *Rev Med Interne* 1989; 10: 303-311.
380. Vaquero F, Gutierrez JM, Pobo V, de Quirós MEB, Masoni JM, Rodríguez J, Zorita A, Vazquez J, Bonguera F. Manifestaciones vasculares (angiológicas) en el Síndrome de Behçet. Presentación de 8 casos y revisión de la literatura. *Angiología* 1981; 33:186-202.
381. Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: A review of Japanese Autopsy Registry Data. *Human Pathology* 1985; 16: 790-795.
382. Kasahara Y, Tanaka S, Nishimo M, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T. Intestinal involvement in Behçet's disease: Review of 136 surgical cases in the Japanese Literature. *Dis Colon Rectum* 1981; 24: 103-106.
383. Boe J, Dalgaard JB, Scott D. Mucocutaneous-ocular syndrome with intestinal involvement. *Am J Med* 1958; 25: 857-867.
384. Pozuelo del Rosal F, Muniain Ezcurra MA, Herrerías Gutierrez JM, Carnerero Gutierrez P, Orbea de los Ríos L, Garrido Peralta M. Afectación del Aparato Digestivo en el síndrome de Behçet. *An Med Intern (Madrid)* 1984; 1: 328-331.
385. Anti M, Marra G, Bochicchio GB, Rapaccini GL, Ghirlanda G, Papa G, Romagna-Manoja E, Fedeli G. Gut problems in Behçet's syndrome. In: Lehner T, Barnes CG, eds: *Recent advances in Behçet's disease*. Royal Society of Medicine Services 1986: 291-293.
386. Fukuda Y, Watanabe I. Pathological studies on intestinal Behçet's (entero-Behçet's) disease In: Dilsen N, Koniçe M, Övül C, eds: *Behçet's disease. Proceedings of an International Symposium on Behçet's disease, Istanbul, 29-30 September 1977*. Amsterdam-Oxford, Excerpta Medica, 1979: 90-95.
387. Smith GE, Kyne LR, Loren Pitcher J. The colitis of Behçet's disease: A separate entity? Colonoscopic findings and literature review. *Dig Dis* 1973; 18: 987-1000.
388. de la Fuente Fernández R. Sistema Nervioso Central y Enfermedad de Behçet:

- Estudio de potenciales evocados, TC y RMN. En: Graña J. II Symposium Internacional sobre la Enfermedad de Behçet. La Coruña 2 de Junio de 1990. Ed. Sandoz SAE, 1991: 43-50.
- 389.Montalbán J, Codina A, Alitojas J, Ordi J, Khamashta M. Magnetic Resonance Imaging in Behçet's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (letter) 1990; 53: 442.
- 390.Peña JM, García-Alegría J, García-Fernández F et al. Mitral and aortic regurgitation in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 637-639.
- 391.Herreman G, Beaufils H, Godeau P et al. Behçet's syndrome and renal involvement: A histological and immunofluorescent study of eleven renal biopsies. *Am J Med Sci* 1982; 284: 10-17.
- 392.Peces R, Riesgo I, Ortega F et al. Amyloidosis in Behçet's disease. *Nephron* 1984; 36: 114-117.
- 393.Efthimiou J, Johnston C, Spiro SG, Turner-Warwick M. Pulmonary disease in Behçet's syndrome. *Q J Med* 1986; 58: 259-280.
- 394.Good AE, Mutchnick MG, Weatherbee L. Duodenal ulcer, hepatic abscesses and fatal hemobilia with Behçet's syndrome: a case report. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 905-909.
- 395.Rosenthal T, Bank H, Aledjem M et al. Systemic amyloidosis in Behçet's disease. *Ann Intern Med* 1975; 83: 220-223.
- 396.Cassidy JT, Petty RE. Behçet's disease. In:Cassidy JT, Petty RE eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, second edition, Churchill Livingstone Inc, New York 1990: 408-412.
- 397.Fam AG, Siminovitch KA, Carette S et al. Neonatal Behçet's syndrome in an infant of a mother with the disease. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 509-511.
- 398.Ammann AJ, Johnson A, Fyfe G et al. Behçet's syndrome. *J Pediatr* 1985; 107: 41-47.
- 399.Mundy TM, Miller JJ,III. Behçet's disease presenting as chronic aphthous stomatitis in a child. *Pediatr* 1978; 62: 205-210.
- 400.Adorno D, Pezzi PP, Bonini S et al. HLA B5 and Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1979; 14: 444-448.
- 401.Klippel GL, Riordan KK. Behçet's disease and pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1989, 15: 386-387.

- 402.Larsson LG, Baum J. Behçet's syndrome in pregnancy and after the delivery. *J Rheumatol* 1987, 14: 183-185.
- 403.Ohno S, Nakayama E, Sugiura S et al. Specific histocompatibility antigens associated with Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 1975; 80: 636-641.
- 404.Lavalle C, Alarcón-Segovia D, Del Guidice-Knipping JA, Fraga A. Association of Behçet's syndrome with HLA-B5 in the Mexican mestizo population. *J Rheumatol* 1981; 8: 325-327.
- 405.Numaga J, Matsuki K, Mochizuki M, Minami M, Juji T. An HLA-D region restriction fragment associated with refractory Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 1105: 528-533.
- 406.Ohno S, Matsuda H. Studies of HLA antigens and Behçet's disease (abstract 1). Royal Society of Medicine international conference on Behçet's disease, september 5 and 6, 1985, London, England.
- 407.Castillo MJ, Sánchez Román J, Ocaña C, Glez-Escribano MF, Núñez A, López-Checa F. Tipificación HLA serológica y molecular en pacientes andaluces con enfermedad de Behçet. Correlaciones genético-clínicas. *Med Clin (Barc)* 1996;106:121-125.
- 408.Mizuki N, Ohno S, Tanaka H, Sugimura K, Seki T, Mizuki N et al. Association of HLA-B51 and lack of association of class II alleles with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1992;40:22-30.
- 409.Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, Mochizuki M, Hayashi K, Fujino Y et al. HLA antigens in Behçet's disease with refractory ocular attacks. *Tissue Antigens* 1987;29:208-213.
- 410.Balboni A, Pivetti-Pezzi P, Orlando P, Rubini M, Selvatici R, Accorinti M et al. Serological and molecular HLA typing in Italian Behçet's disease : significant association to B51-DR5-DQw3 haplotype. *Tissue Antigens* 1992;39:141-143.
- 411.Hamza M, Ayed K, Bardi R, Gorgi Y, Meddeb N. Maladie de Behçet et antigènes classes II et III du complexe majeur d'histocompatibilité. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;57:59-61.
- 412.Bosch JA, San José. Tratamiento de la Enfermedad de Behçet. *Rev Esp Reumatol* 1988, 15: 18-23.
- 413.Sánchez Román J. Tratamiento de la enfermedad de Behçet. En: Graña J. II Symposium Internacional sobre la Enfermedad de Behçet. La Coruña 2 de Junio de 1990. Ed. Sandoz SAE, 1991: 109-120.

414. O'Duffy JD. Treatment and prognosis. In: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy JD. eds. Behçet's disease: A Contemporary Synopsis. Futura Publishing Company, Inc. New York 1988. 295-304.
415. Matsumura N, Mizushima Y. Leukocyte movement and colchicine treatment in Behçet's disease (letter) *Lancet* 1975; 2: 2813.
416. Sander HM, Randle HW. Use of colchicine in Behçet's syndrome. *Cutis* 1986; 37: 344-348.
417. Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic, and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis (letter) *Arch Dermatol* 1979; 115: 636-637.
418. Allen BR. Thalidomide in orogenital ulceration (abstract 96). Royal Society of Medicine international conference on Behçet's disease, september 5 and 6, 1985, London, England.
419. Mizushima Y, Matsumura N, Mori M et al. Colchicine in Behçet's disease (letter). *Lancet* 1977; 2: 1037.
420. Hijikata K, Masuda K. Visual prognosis in Behçet's disease. Effects of ciclofosphamide and colchicine. *Jpn J Ophthalmol* 1978, 22: 506-519.
421. Aktulga E, Altac M, Müftüoğlu A. A double blind study of colchicine in Behçet's disease. *Haematologica* 1980; 65: 399-402.
422. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome (letter) *Arch Dermatol* 1982; 118: 536.
423. Michel SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A clinical and morphological study of 65 cases. *Blood* 1985, 65: 1364-1372.
424. Nussenblatt RB, Palestine AG, Chan CC. Cyclosporin A therapy in the treatment of intraocular inflammatory disease resistant to systemic corticosteroids and cytotoxic agents. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 275-281.
425. Díaz Llopis M. Tratamiento de las manifestaciones oculares en la enfermedad de Behçet. En: Graña J. II Symposium Internacional sobre la Enfermedad de Behçet. La Coruña 2 de Junio de 1990. Ed. Sandoz SAE, 1991: 109-120.
426. Devlin T, Gray L, Allen N B, Friedman AH, Tien R, Morgenlander JC. Neuro-Behçet's disease: Factors hampering proper diagnosis. *Neurology* 1995; 45: 1745-1757.

427. Hashimoto T, Takeuchi A. Treatment of Behçet's Disease. *Curr Opin Rheumatol* 1992;4:31-34.
428. Allen N B. Miscellaneous vasculitic syndromes including Behçet's Disease and central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:51-56.
429. Koç Y, Güllü I, Akpek G et al. Vascular involvement in Behçet's Disease. *J Rheumatol* 1992;19:3:402-410.
430. Miller DH, Ormerod IEC, Gibson A, du Boulay EPGH, Rudge P, McDonald WI. MR brain scanning in patients with vasculitis: differentiation from multiple sclerosis. *Neuroradiol* 1987;29:226-231.
431. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsh CA, Zizic TM, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:323-339.
432. Abel T, Gladman DD, Urowitz MB. Neuropsychiatric Lupus. *J Rheumatol* 1980;7:325-333.
433. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear Magnetic Imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981;2:1063-1066.
434. Ormerod IEC, Miller DH, McDonald WI. The role of NRM imaging in the assessment of multiple sclerosis and "isolated" neurological lesions. *Brain* 1987;110:1579-616.
435. Vermess M, Bernstein RM, Bydeer GM, Steiner RE, Young IR, Hughes GRV. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *J Comput Assist Tomogr* 1983;7:461-467.
436. Aisen AM, Gabrielsen TO, McCune WJ. MR imaging of systemic lupus erythematosus involving the brain. *Am J Radiol* 1985;144:1027-1031.
437. April RS, Vansonnenberg E. A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. Clinicopathological report and review of the literature. *Neurology* 1976;26:1066-1070.
438. Johnson RT, Richardson EP. The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. A clinical-pathological study of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1968;47:337-369.
439. Kojima S, Hirayama K, Fukutake T, Iwamoto I. Magnetic resonance imaging in Behçet's Disease (en japonés). *Clin Neurol* 1987;27:458-464
440. Al-Kawi MZ, Bohlega S, El-Ramahi K, Al-Dalaan A, Al-Balaa S, Coates R.

- Imaging studies in Neuro-Behçet's disease and their clinical correlations. En: B. Wechler, P Godeau. Behçet's Disease . Ed. Excerpta Medica. International Congress Series 1037 1993:457-461.
- 441.Efthimiou J, Harris EN, Hughes GRV. Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behçet's syndrome (letter) *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 725-726.
- 442.Pereira RM, Gonçalves CR, Bueno C, Meirelles E de S, Cossermelli W, de Oliveira RM. Anticardiolipin antibodies in Behçet's syndrome: a predictor of a more severe disease. *Clin Rheumatol* 1989; 8: 289-291.
- 443.Griffey RH, Brown MS, Bankhurst AD, Sibbitt RR, Sibbitt WL. Depletion of high-energy phosphates in the central nervous system of patients with systemic lupus erythematosus as determined by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arthritis Rheum* 1990;33:827-33.
- 444.Blom RJ. Sneddon syndrome: CT, arteriography and MR imaging. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:119-22.
- 445.Smith AS, Meister DM, Weinstein MA. Signal periventricular lesions in patients with sarcoidosis: Neurosarcoidosis or multiple sclerosis? *Am J Neuroradiol* 1989;10:485-90.
- 446.Jarvick JG, Hesselink JR, Kennedy C. Acquired immunodeficiency syndrome: Magnetic resonance patterns of brain involvement with pathologic correlation. *Arch Neurol* 1988;45:731-6.
- 447.Osborn RE, Alder DC, Mitchell CS. MR imaging of the brain in patients with migraine headaches. *Am J Neuroradiol* 1991;12:521-4.
- 448.Van der Knaap MS, Valk J, de Neeling N, Nauta JJP. Pattern recognition in magnetic resonance imaging of white matter disorders in children and young adults. *Neuroradiol* 1991;33:478-93.
- 449.Stimmler MM, Coletti PM, Quismorio P. Magnetic resonance imaging of the brain in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1993;22:335-49.
- 450.McCune WJ, MacGuire A, Alsen A, Gebarski S. Identification of brain lesions in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus by magnetic resonance scanning. *Arthritis Rheum* 1988;31:159-66.
- 451.Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K. Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis*

- Rheum 1993;36:1253-62.
452. González-Crespo MR, Blanco FJ, Ramos A, Ciruelo E, Mateo I, López Pino MA, Gómez-Reino JJ. Magnetic resonance imaging of the brain in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1995;34:1055-1060.
453. Gerber S, Dormont D, Wechsler B, Sahel M, Vidailhet M, Dell'Isola B, Piette JC, Marsault C, Godeau P. MRI evolution of Central Nervous System lesions in patients with Behçet's Disease . In: P Godeau, B Wechsler Ed. *Behçet's Disease*, 1993 Elsevier Science Publishers BV:471-474.
454. Valopoulos G, Avdelidis D, Hatzinicolaou P, Papazoglou S, Matzacos C, Kaklamanis P. Long-term outcome of Central Nervous System (CNS) involvement in Adamantiades-Behçet's Disease (ABD). 7th International Conference on Behçet's Disease *Rev Rhum [Ed Fr]*, 1996: 63(G11):642.
455. Coban O, Bahar S, Akman-Demir G, Tasci B, Yurdakul S, Yazici H, Serdaroglu P. Masked assesment of MRI findings in Neuro-Behçet's disease: is it possible to differentiate from other CNS diseases? 7th International Conference on Behçet's Disease. Tunis, October 1996. *Rev Rhum [Ed Fr]* 1996;63(G15):643.
456. Gualdi GF, Pivetti-Pezzi P, Accorintini M et al. Magnetic Resonance Imaging in Behçet's Disease patients. In: *Behçet's Disease* .Ed: Godeau P, Wechsler B. Elsevier Science Publshers 1993:451-456.
457. Di Biasi C, Iannilli M, Padovani A, Trasimeni G, et al. Correlazione tra leucoariosi e indici di dilatazione ventricolare: nostra esperienza con RM in 41 soggetti della terza età. In Salvolini U, Leonardi M, eds. *Neuroradiologia 1993*, Edizioni del Centauro, Udine 1993:133-138.
458. Stigsby B, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Al-Dalaan A, El-Ramahi K. Evoked potential findings in Behçet's Disease . Brain-stem auditory, visual, and somatosensory evoked potentials in 44 patients. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;92:273-281.
459. Trojaborg W, Petersen E. Visual and somatosensoryevoked cortical potentials in multip`le sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1979;42:323-330.
460. Kjær M. The value of brain stem auditory, visual and somatosensory evoked potentials and blink reflexes in the diagnosis of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1980;62:220-236.
461. Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, Imaoka H, Tarui S. Comparative study of evoked potentials in multiple sclerosis and Neuro-Behçet's syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1989;29:59-64.
462. Purves SJ, Low MD, Galloway J, Reeves BA. Comparison of visual, brainstem

- auditory, and somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1981;8:15-19.
463. Chiappa KH. Use of evoked potentials for diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1988;6:861-880.
464. Gemignani G, Berretini S, Bruschini P, et al. Hearing and vestibular disturbances in Behçet's Syndrome . *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:459-

Ejemplo de protocolo de recogida de datos

52

PROCOLO DE ESTUDIO Y TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD DE BEHCET

Nº DE ORDEN:
FECHA DE INCLUSION:
FECHAS DE ACTUALIZACION: 4.5.92

NOMBRE: IGMAO APELLIDOS: VILLAS PEDRUELO

SEXO: V60, H[] EDAD: 35 FECHA DE NACIMIENTO: 24 / 4 / 1957⁹²
LUGAR DE NACIMIENTO: PANACOTA 33

NIVEL SOCIO-ECONOMICO: I.[] Titulado superior.
II. Titulado de grado medio.
III.[] Obrero especializado.
IV.[] Peón.
V.[] Marginal.

ACTIVIDAD OCUPACIONAL: Administrativo
ESTADO CIVIL: CD, S[], OTROS:
ORDEN DE NACIMIENTO: 2
ESTADO NUTRICIONAL: B[], R[], M[].
ENFERMEDAD INTERCURRENTE: _____

FECHA DE COMIENZO DE LA ENFERMEDAD: ___ / ___ / 1990
FORMA DE COMIENZO: After meals

FECHA DE DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD: 29 / 1 / 1991
TIEMPO, ENTRE COMIENZO Y DIAGNOSTICO: 1 año

DOMICILIO: C.-PLZ./ SAN AMANO
NO. - 13 PISO - CP.
POBLACION - LA CONCORDIA
TELEFONO - 212285

ZONA DE RESIDENCIA: RURAL[] , URBANA .
CARACTERISTICAS GEOGRAFICAS: INTERIOR[] , COSTA , MONTAÑA[] ,
OTRAS:

VIAJES AL EXTRANJERO: NO[] , SI[] : LUGAR -

ANTECEDENTES FAMILIARES - estuvo viviendo en Hamacos y Sur de España
ORIGEN ETNICO - MADRE - (Ibiza)
ABUELA MAT...-
ABUELO MAT...-
PADRE -
ABUELA PAT...-
ABUELO PAT...-

ANT.FAM.DE AFTAS OR: SI[] , NO[] ; ULC GEN: SI[] , NO[] ; UVEIT:
SI[] , NO[] ; FOLICUL: SI[] , NO[] ; ENF REUMAT: NO[] , SI[] ,
cual -
Otros -

ANTECEDENTES PERSONALES - Colicos Nefiticos por oxalato cálcico

MANIFESTACIONES MAYORES. - de la mano

1) AFTAS ORALES Fecha de inicio. - 1/1/1990.
 Unica - Múltiples
 Indolora - Dolorosa
 Recidivantes - No recidivantes
 Duración. - 7 días No episodios/año.-
 Tipo.- Mayores
 Menores
 Herpetiformes
 Síntomas coincidentes.-
 Secuelas cicatriciales
 Localización.- Labios
 Lengua
 Mucosa oral
 Orofaringe

2) ULCERAS GENITALES Fecha de inicio. - 6/93.
 Unica - Múltiples
 Indolora - Dolorosa
 Recidivantes - No recidivantes
 Duración. - No episodios/año.-
 Síntomas coincidentes.-
 Secuelas cicatriciales
 Localización.-
 Revisión ginecológica anual .-

3) MANIFESTACIONES OCULARES
 Fecha de inicio. - 12/1990

Afección.- Unilateral - Bilateral
 OD OI
 Agudeza visual 1 1.250
 causa
 Nº de episodios.-
 Tipo de afecc:
 Uveitis anterior
 Vitritis
 Uveitis posterior
 Panuveitis
 Vasculitis Nekhiana
 Papilitis

Síntomas coincidentes.-
 Conjuntivitis , otros.-
 Comentario.-

4) MANIFESTACIONES CUTANEAS

Fecha de inicio.- ___/___/___

Pioderma Folliculitis

Lesiones nodosas

Localización.- Piel Genital

Nº de episodios.-

Sintomas coincidentes.-

5) TEST DE HIPERREACTIVIDAD AL PINCHAZO (PATERGIA)

Realizado En brote Intercrisis

Positivo - Negativo

Método: Se pincha la piel de la cara anterior del antebrazo con una aguja esteril (0,9 mm Ø) hasta 1 cm de profundidad, se gira y se saca. Se repite hasta 3 veces. Se leen a las 24-48 h. Se considera positivo si aparece una pústula.

MANIFESTACIONES MENORES

6) ARTICULARES

Fecha de inicio.- ___/___/___

> Artralgias.- Presentes - Ausentes

Artritis.- Mono Oligo Poli Arts. Afect.

Comienzo:

Brotos:

Nº de brotes.-

Distribución.- Simétrica - Asimétrica

Tiempo de evolución.-

Secuelas Cuales.-

Sintomas coincidentes.-

Alteraciones Rx.- Sin alts.

Aumento de partes blandas

Esclerosis

Osteoporosis

Pinzamiento

Erosiones

Otras.-

Rx sacroilíacas.- Normal - Sacroileitis

7) VASCULARES

Fecha de inicio. - ___/___/___
Tromboflebitis. - Recidivante
Superficial - Profunda
Nº de episodios. -
Complicaciones. -
Aneurismas Localización. -

Otras. -

8) NEUROLOGICAS

Fecha de inicio. - 27, 4, 93.

Nº de episodios. - 1

Estado postbrote. - I. Normal
 II. Secuelas mínimas

Cans crónica

III. Incapacidad parcial
 IV. Incapacidad total

- Cefalea
- Síndrome del tronco cerebral
- Meningiomielitis
- Estados confusionales (no secundarios)
- Trombosis del seno dural
- Miositis
- Otras. -

9) GASTROINTESTINALES

Fecha de inicio. - ___/___/___

- Úlcera péptica
- Úlceras colónicas
- Diarrea
- Otras. -

10) EPIDIDIMITIS (Objetivada por un médico)

Fecha de inicio. - ___/___/___
Nº de episodios. - 1 episodio dudoso

11) OTRAS:

- Neumonitis hemorrágica
- Glomerulonefritis
- Cardiopatía isquémica
- Amiloidosis
- ...

= HIPOFUNTA

ANALITICA Fechas

20240

Hematocrito.....	44.7
Hemates.....	5.12
Hemoglobina.....	15.2
Leucocitos.....	10.5
Fórmula.-Eosinófilos.....	5.3
Basófilos.....	0.2
Neutrófilos.....	40.36
Linfocitos.....	40.35
Monocitos.....	4.71

VSG..... 9

Coagulación.....

Serolúes.....

Ac. Anticardiolipina.....

Von Willebrand.....

EEF.....

Inmunoglobulinas..... Ø

FR..... (-)

ANA..... (-)

C'3.....

C'4.....

ANCA (citoplasm.neutrof.)

HLA I y II..... R2 R24
B51 B22

Líquido Articular.-

Aspecto.....

Leucocitos.....

 Polinucl.....

 Mononucl.....

Proteínas.....

FR.....

C'3.....

C'4.....

Glucosa.....

Ac.Urico.....

LDH.....

Cristales.....

Otros.- Mantoux 20 mm

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Fechas

 Biopsia cutánea.....
 TAC.....
 RNM.....
 Potenciales evocados.....
 Endoscopia.....
 Otros.-

↓
7.6.93

Sarcomatose mixta. ϕ

Virus = B22 negatividad en
 laterales normales.

RNM cerebral =

11-2-91.- Discreta hipersignál temporal decha en
 ínterin cortical de aspecto no
 patológico.

30.4.93 - .. lesiones a nivel de protuberancia, pedículos
 cerebelosos, surcos cuneos internos y
 fénix y materia blanca hemisférica
 [contorno] = presencia de pequeñas lesiones cortico-sub-
 corticales en surcos hipocámpicos

⇒ Patología infiltrativa de Oído medio y mastoides
 derecha.

14.5.93 - .. Lesiones en pedículos cerebelos, cuneos interna
 y materia blanca periférica.

2.2.95 - .. Imágenes hiperintensas localizadas en protuberancia,
 pedículo cerebelo inferior y cuneos interna y de.

TRATAMIENTO (indicar fármaco y dosis)

- A. Analgésicos
- B. Ac. Salicílico y AINES
- C. Corticoides
- D. Colchicina
- E. Ciclosporina
- F. Otros.- Azatioprina (AZT), Talidomida (THA), Infiltraciones, etc.

Fecha	A	B	C	D	E	F
29.1.96					25 c.c.	
5.93			0.5/kg	x/12h No	í pul (Se intenta reducir en kid. ovr)	levkora'

Jenaro Graña Gil
29 de junio de 1998

UNIVERSIDADE DA CORUÑA
Servicio de Bibliotecas



1700744454