

ARTÍCULOS DE REVISIÓN LITERARIA

Síndrome de Behçet Ocular: Una revisión bibliográfica de la literatura.

Ocular Behçet's disease: A literature bibliographical review.

Fernando Andrés Abarca Contreras¹, Francisco Miguel Maldonado González¹ Demian Ignacio Martínez Pardo¹, Joelle Nicolás Defaur Torres¹, Mayline Paz Vilches Alfaro², Javier Ignacio Rojas Vargas³⁻⁴, Tomás Eduardo Rojas Vargas⁵⁻⁶

Recibido el 11 de Septiembre de 2020

Aceptado el 17 de Octubre de 2020

Correspondencia: Demian Ignacio Martínez Pardo
Correo: demianchi@ug.uchile.cl

Fernando Abarca C., Francisco Maldonado G., Demian Martínez P., Joelle Defaur T., Mayline Vilches A., Javier Rojas V., Tomás Rojas V. "Síndrome de Behçet Ocular: Una revisión bibliográfica de la literatura". Rev. ANACEM 2020; 14(2).

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento.

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad multisistémica incluida en el grupo de las vasculitis de vaso variable. El SB Ocular (SBO) es una de sus manifestaciones más prevalentes y con mayor carga de morbilidad.

Objetivos: Resumir evidencia disponible y actualizada sobre el SBO.

Metodología: Se realiza revisión bibliográfica de la literatura siguiendo las directrices del método "Scoping Review".

Resultados: El SBO afecta principalmente a individuos originados en Medio Oriente, Asia sur y oriental. Su presentación clínica es amplia, la más común es la presencia de úlceras orales y genitales, seguida por el compromiso ocular. El SBO se manifiesta principalmente como uveítis anterior y/o posterior y vasculitis retiniana, que pueden llevar a la ceguera. Su fisiopatología no está clara, pero se plantea una interacción entre factores genéticos y ambientales que generan una respuesta inmune desregulada. Su diagnóstico es según criterios clínicos, apoyados en estudios diagnósticos como angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica. El tratamiento se basa en corticoterapia local y sistémica, inmunosupresores y cirugía en casos seleccionados. El SBO representa una importante causa de morbilidad dadas las secuelas visuales que trae consigo.

Discusión: Se presentan las fortalezas de la revisión, destacando la recopilación de literatura actualizada junto con el acercamiento del personal de salud local al conocimiento del SBO. En relación a las limitaciones del estudio, se requiere generar trabajos epidemiológicos a nivel nacional y publicaciones que evalúen el nivel de evidencia de la literatura reciente.

Palabras claves: Síndrome de Behçet, uveítis, panuveítis, vasculitis retinal, ceguera.

ABSTRACT

Introduction: Behçet's Syndrome (BS) is a multisystemic disease included in the group of variable vessel vasculitis. Ocular BS (SBO) is one of its most prevalent manifestations and with the highest burden of disease.

Objectives: To summarize available and updated evidence on SBO.

Methodology: A bibliographic review of the literature is carried out following the guidelines of the "Scoping Review" method.

Results: SBO mainly affects individuals originating from the Middle East, South, and East Asia. Its clinical presentation is broad, the most common being the presence of oral and genital ulcers, followed by ocular involvement. SBO manifests itself primarily as anterior and/or posterior uveitis and retinal vasculitis, which can lead to blindness. Its pathophysiology is not clear, but there is an interaction between genetic and environmental factors that generate a dysregulated immune response. Its diagnosis is according to clinical criteria, supported by diagnostic studies such as fluorescein angiography and optical coherence tomography. Treatment is based on local and systemic corticosteroids, immunosuppressants, and surgery in selected cases. SBO represents an important cause of morbidity given the visual sequelae it brings.

Discussion: The strengths of the review are presented, highlighting the compilation of updated literature together with the approach of local health personnel to the knowledge of SBO. Regarding the limitations of the study, it is necessary to generate epidemiological studies at the national level and publications that evaluate the level of evidence in the recent literature.

Keywords: Behçet syndrome, uveitis, panuveitis, retinal vasculitis, blindness.

(1) Interno de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(2) Interna de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

(3) Médico Internista. Hospital San Juan de Dios.

(4) Residente Unidad Paciente Crítico. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

(5) Oftalmólogo. Hospital San Juan de Dios

(6) Cirujano Vítreo Retinal. Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad inflamatoria multisistémica del grupo de las vasculitis. Las manifestaciones cardinales de esta entidad son el desarrollo de úlceras en la cavidad oral y área genital, sumado al compromiso ocular. En menor grado, contempla manifestaciones a nivel cutáneo, articular, gastrointestinal, vascular y neurológico. El SB suele afectar a todos los grupos etarios, pero la mayoría debuta en la tercera década de la vida, con un ligero predominio masculino. Afecta especialmente a individuos cuyo origen étnico se circunscribe a la antigua Ruta de la Seda(1). En Chile, existen escasos estudios respecto a la epidemiología y características de esta enfermedad. El SB ocular (SBO) es el tercer grupo de manifestaciones más comunes después de las úlceras orales y genitales. Se presenta principalmente como uveítis anterior y/o posterior, pero también como vasculitis retiniana, entre otras (2). Estas alteraciones, dentro de la evolución del cuadro pueden llevar a ceguera, generando gran compromiso funcional. Esta revisión se centra en el Behçet ocular, dado que es una enfermedad poco conocida en el medio nacional, cuyo diagnóstico y manejo muchas veces es tardío, llevando a gran deterioro funcional en pacientes en plena edad productiva. El objetivo es resumir evidencia disponible y actualizada sobre el SB ocular para proveer directrices sobre sus aspectos fundamentales.

METODOLOGÍA

Se condujo una revisión bibliográfica siguiendo el esquema "Scoping Review" basándose en las directrices del Joanna Briggs Methods Manual for Scoping Reviews (3), el cual también utiliza recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para la búsqueda de estudios.

Durante agosto de 2020, se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas utilizando las bases de datos PubMed, EMBASE y Scielo Chile. Se utilizaron los términos "Behçet syndrome" y "Behçet disease" del vocabulario terminológico Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed y EMBASE respectivamente. Además, se utilizaron las palabras libres "ocular" para la búsqueda en idioma inglés y "Behçet" en idioma español. De PubMed y EMBASE se seleccionaron estudios publicados en el periodo 2016-2020, pero en Scielo Chile dada la escasez de publicaciones se incluyeron estudios desde el 2009. Se suplementó la búsqueda en la literatura mediante una exploración de las referencias de artículos incluidos y relevantes (2,4-6) y se condujo una búsqueda dirigida en PubMed para obtener publicaciones respecto a criterios diagnósticos y de clasificación del SB (7-10), incluyéndose un total de 11432 artículos, los que al excluir por año de publicación y al remover duplicados se redujo a 1467. Posteriormente se seleccionaron estudios en base a evaluación del resumen y título de estos estudios, excluyéndose 1356 citas. 111 publicaciones fueron evaluadas detalladamente, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, quedando finalmente 45 estudios que fueron los incluidos en esta revisión (Figura 1). Los criterios de inclusión fueron: Artículos publicados en idioma inglés o español [A]; Artículos originales, revisiones bibliográficas,

revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, series de casos [B]; Artículos que abordaran al menos un tópico de los siguientes respecto al SBO: epidemiología, etiopatogenia, presentación clínica, diagnóstico, tratamiento o pronóstico [C]. Los criterios de exclusión fueron: Reportes de casos aislados [A]; Estudios en curso no finalizados [B] Estudios que abordan el SB sin mención relevante al SBO [C].

EPIDEMIOLOGÍA

El SB tiene gran variabilidad en su prevalencia dependiendo de la región analizada. Clásicamente, se describe que es más común en los países circunscritos a la otrora "Ruta de la Seda", abarcando la cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente y el sur y este de Asia(1). Un metaanálisis de 2018 (11) evidencia este fenómeno, mostrando que la prevalencia, expresada en casos por cada 100.000 habitantes, globalmente es de 10,3, pero oscila enormemente dependiendo del territorio analizado, llegando a 119,8 en Turquía y a 2,1 en el norte de Europa. La mayoría de los diagnósticos se concentran en la tercera década de la vida, pero la enfermedad se puede presentar a cualquier edad. Se considera ligeramente más común en hombres que en mujeres, aunque no es un hallazgo transversal entre estudios. La manifestación clínica más común son las úlceras orales (95% de los casos), seguida por las úlceras genitales (66-75%), y la afectación ocular (35-93%) (2). El síntoma inicial en la mayoría de los pacientes son las úlceras orales (>80%) (2). Los factores de riesgo identificados para el desarrollo del SB son la historia familiar, origen étnico en zonas de alta prevalencia y presencia del alelo HLA-B51 (4). Los pacientes con SB tienen una tasa de mortalidad mayor en comparación con la población general, especialmente la población masculina y joven (14-24 años), donde puede llegar a ser diez veces mayor (12). La mortalidad del SB se explicaría principalmente por la afectación neurológica y vascular (4).

La sintomatología ocular es la más común tras las úlceras orales y genitales (2). En un estudio observacional iraquí que incluía a un registro de 7641 pacientes, un 55.8% presentaba manifestaciones oculares, siendo la uveítis anterior y posterior las más comunes, afectando a un 41% y 46%, respectivamente. La vasculitis retiniana, cataratas y conjuntivitis, afectaron a un 33%, 24% y 6% de los pacientes, respectivamente (5).

El SB es una entidad poco descrita en Chile, existiendo un número acotado de estudios al respecto. En el año 2009, Wurmman y cols. reclutaron 44 pacientes chilenos con diagnóstico de SB, obteniéndose una edad promedio de inicio de los síntomas de $26,29 \pm 11,76$ años, sin diferencias de distribución por género. En el estudio se destaca la severidad de la sintomatología en el medio nacional. Respecto al compromiso ocular, la forma más frecuente de presentación fue la panuveítis (46%), seguida por la vasculitis retiniana (29%) y luego la uveítis anterior y posterior exclusivas (25% y 25%, respectivamente) (13).

ETIOPATOGENIA

La patogenia exacta del SB no se conoce en la actualidad, pero la evidencia sugiere que sería consecuencia de una interacción multifactorial.

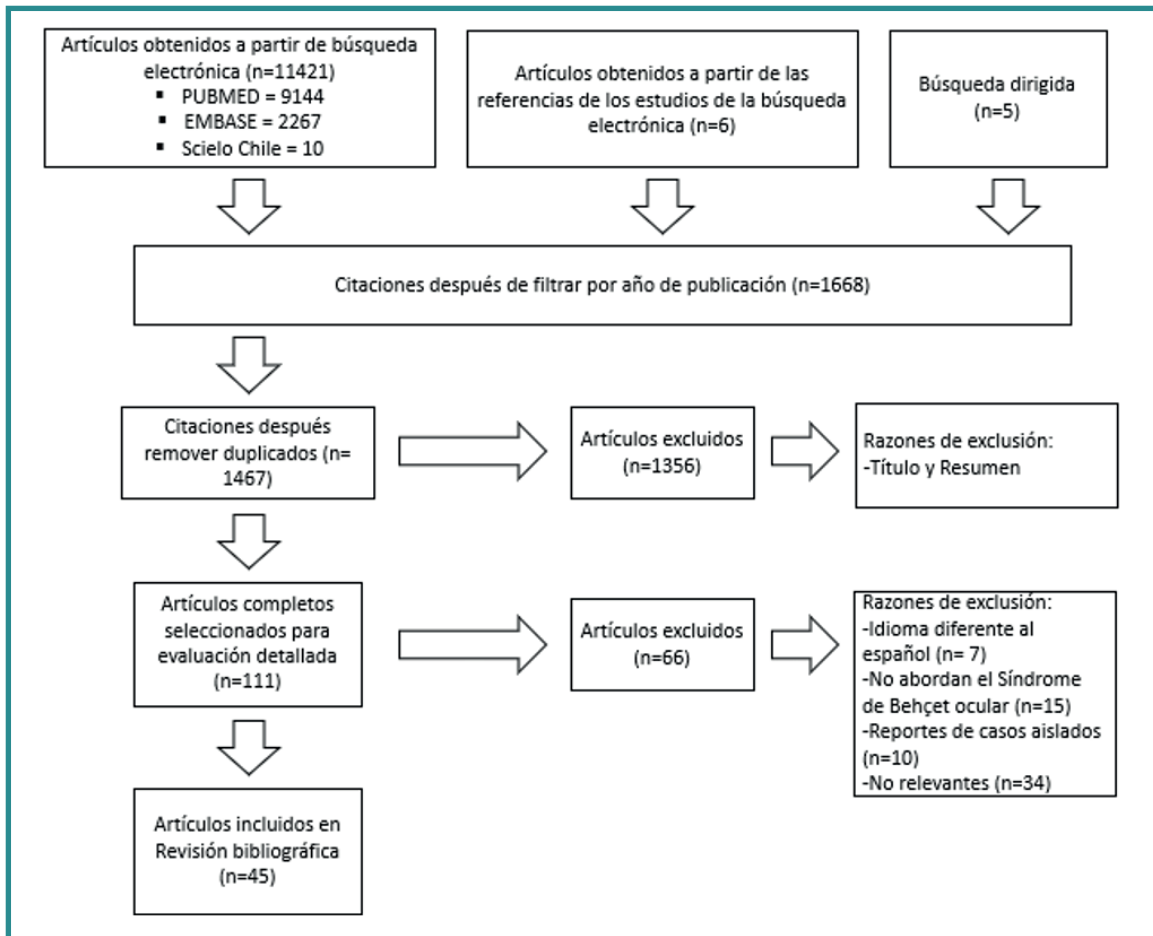


Figura 1: Flujograma para la selección de los estudios utilizados.

Generalidades

El SB está estrechamente relacionado con la presencia del alelo HLA-B51, siendo el factor genético mayormente vinculado a su patogenia, aunque explicaría menos del 20% del riesgo genético (14). Los neutrófilos en pacientes con SB exhiben una alta activación intrínseca que podría estar asociada a este alelo, implicados en la infiltración perivascular de la enfermedad (14).

A nivel epigenético se han demostrado cambios en los niveles de metilación en secuencias de ARN repetidas, modificaciones de histonas y cambios en expresión de microARN en la patogenia de la enfermedad (15).

Se hipotetiza que algunos agentes bacterianos y virales se relacionan con el SB, principalmente las infecciones estreptocócicas, aunque no se ha logrado demostrar una asociación directa entre infección y enfermedad (14,16).

Recientemente se ha informado que la testosterona podría causar una activación significativa de los neutrófilos junto a alteraciones inmunes de tipo Th1, lo que podría explicar la mayor morbilidad en varones (16).

Las células *Natural Killer* se encuentran disminuidas en la sangre periférica de pacientes con SB pudiendo estar localizadas en sitios inflamatorios participando en la

producción de citoquinas Th1, contribuyendo en la activación y mantención de la enfermedad. El equilibrio Th1/Th17, Th18/T Regulador y el eje interleuquina (IL)-17/IL-23 podría tener un rol en SB (14)

También se ha descrito la posible participación de IL-12, IL-18, IL-32, IL-33, IL-37 e IFN- γ en la patogenia de SB (6).

Fisiopatología del SBO

Si bien la fisiopatología del SBO no es bien conocida, a continuación se presentan hallazgos en estudios humanos y modelos experimentales.

Se postula que los autoantígenos, a través de mimetismo molecular, juegan un papel clave en el desarrollo de SBO. Particularmente se ha observado la participación del antígeno S, la proteína de unión a retinoides interfotorreceptiva (IRBP), α -tropomiosina, y $\alpha\beta$ -cristalina. Una inmunorreacción al antígeno S y a IRBP ha inducido uveítis autoinmune experimental en modelos murinos (14).

Las IL-1, IL-6 y TNF- α son las principales citoquinas proinflamatorias relacionadas con el SB, estando presentes en el líquido ocular de estos pacientes (14). Se ha relacionado un mayor nivel de expresión de IL-22 sérica con la gravedad de la vasculitis retiniana e inflamación del segmento anterior del ojo. Además, TNF- α tendría un rol en la diferenciación de células T que podrían mediar la inflamación ocular grave

en pacientes con SBO (14). También se ha reportado que la uveítis autoinmune experimental se ha relacionado con la producción de IL-21 e IL-2 por células T en la retina. La IL-27 podría tener actividad inmunosupresora en este tipo de uveítis inhibiendo el desarrollo y proliferación de células Th17 y producción de IL-10 (14).

Las células T $\gamma\delta$ jugarían un papel importante en las lesiones inflamatorias en modelos experimentales. En su estado activado, exacerbaría una uveítis autoinmune experimental a través del aumento de la activación de células T uveitogénicas (14).

En resumen, aun sin tener clara la etiopatogenia de la enfermedad, se cree que las diferencias en la composición del microbioma, factores ambientales, predisposición genética y exposición a anticuerpos podrían desencadenar una respuesta inflamatoria de origen innato sostenida por las respuestas inmunes adaptativas (16).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Compromiso sistémico

Esta entidad abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas, variables respecto a su severidad, presentando característicamente úlceras orogenitales recurrentes y distintos grados de afectación ocular, cutánea y musculoesquelética. Menos frecuentemente, se describen lesiones a nivel neurológico y gastrointestinal, además de compromiso vascular directo expresado en fenómenos tromboembólicos y formación de aneurismas (2). Estos hallazgos identificados en el SB son atribuibles a la inflamación de tractos vasculares de todos los tamaños, por lo que se describe nosológicamente como una vasculitis de vaso variable según la nomenclatura actual (17). En general, la enfermedad se presenta con episodios recurrentes de inflamación en todos los órganos y sistemas afectados (2). Revisar detalladamente las manifestaciones extraoculares del SB escapa de los objetivos de esta revisión.

Compromiso ocular

La patología ocular es una de las más frecuentes en el SB (2) (Tabla 1). Se caracteriza por inflamación intraocular no granulomatosa y vasculitis retiniana de curso intermitente, presentándose como exacerbaciones recurrentes autolimitadas, generando un daño acumulativo que puede ser irreversible (18). Se describe clásicamente que el daño ocular es más severo en hombres que en mujeres (19,20), además de presentarse en promedio a los 2-3 años posteriores al inicio del cuadro (21), comenzando unilateralmente y luego progresando hacia la afectación bilateral (22) simétrica o asimétrica (18). Hasta un 8.6% de los pacientes debutaron con síntomas oculares como primera manifestación (2). Los síntomas y signos visuales descritos son: hiperemia conjuntival, dolor ocular y/o periorbitario, fotofobia, epífora, disfotopsias y compromiso variable de la agudeza visual (AV) (18).

La uveítis es una de las entidades mayormente reportadas, siendo importante establecer un adecuado diagnóstico diferencial en el proceso de evaluación (8,18). Puede comprometer el segmento anterior, posterior o ambos (panuveítis).

Otra alteración característica es la vasculitis retiniana, con afectación preponderante de los vasos venosos (periflebitis) tipo oclusiva, filtrante y recurrente. En menor medida, puede comprometer arterias (periarteritis) y capilares (capilaritis) (8,18).

Manifestaciones menos comunes incluyen: conjuntivitis, ulceración conjuntival, escleritis, epiescleritis, queratitis, hemorragia vítrea, enfermedad orbitaria inflamatoria, parálisis de músculos oculomotores y neuropatía óptica (18,23). En la Tabla 2, 3 y 4 se resumen las principales alteraciones oculares del SB y sus características más relevantes.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO

No existen hallazgos patognomónicos del SB en lo concerniente a clínica, laboratorio e histología. El proceso diagnóstico es eminentemente clínico, apoyado en

Tipo de compromiso ocular	Características epidemiológicas
Segmento anterior	Incluye uveítis anterior y otros poco frecuentes como conjuntivitis, úlceras conjuntivales, epiescleritis, escleritis y queratitis. La UA es rara como presentación aislada (5-10%), asociada generalmente a compromiso del segmento posterior.
Segmento posterior	Es el compromiso más frecuente y severo del SB. Clásicamente incluye elementos de uveítis intermedia y posterior: Vitritis (85% de los pacientes), vasculitis retiniana (hasta 90%), retinitis (hasta 50%). También se describen manifestaciones neuro-ofthalmológicas, siendo poco comunes, reportadas en pequeñas series de casos.
Panuveítis	Incluye elementos de uveítis anterior, intermedia y posterior. Forma de presentación clásica del SB junto a la vasculitis retiniana. Más común en hombres.
Abreviaturas = SB: Síndrome de Behçet; UA: Uveítis anterior Adaptado de Çakar (2020) (8), Ksiaz y cols. (2019) (18) y Alghamdi y cols. (2019) (23).	

Tabla 1: Características epidemiológicas según segmento ocular comprometido

Tipo de compromiso ocular	Clínica relevante
Segmento anterior	La UA puede ser unilateral o bilateral. Signos irritativos moderados o mínimos. Se puede presentar como iritis, ciclitis o iridociclitis.
Segmento posterior	Se presenta característicamente como episodios recurrentes, variables en severidad. Estos remiten gradualmente de manera espontánea. <ul style="list-style-type: none"> • Vitritis: Vitritis de intensidad variable, difusa. • Vasculitis retiniana: Tipo VRO o VRNO Puede comprometer vasos de distinto calibre, principalmente venosos. • Retinitis: Focos de retinitis se asocian a infiltrados retinales que característicamente aparecen posteriores a episodios de UP. Desaparición autolimitada en pocos días, llevan a pérdida localizada de fibras nerviosas retinales. • Manifestaciones neuro-oftalmológicas: Principalmente papiledema bilateral asociado a aumento de presión IC y TVC; NOA o papilitis; NOP o neuritis óptica retrobulbar. Parálisis de nervios motores oculares: Diplopía; pueden presentarse aisladamente o acompañando al compromiso del nervio óptico.
Panuveítis	Combinación de manifestaciones de uveítis de todos los segmentos anatómicos.
Abreviaturas = IC: intracraneana; NOA: Neuropatía óptica anterior; NOP: Neuropatía óptica posterior; TVC: Trombosis venosa cerebral; UA: Uveítis anterior; UP: Uveítis posterior; VRNO: Vasculitis retiniana no oclusiva; VRO: Vasculitis retiniana oclusiva. Adaptado de Çakar (2020) (8), Ksiaa y cols. (2019) (18) y Alghamdi y cols. (2019) (23).	

Tabla 2: Clínica relevante según entidades clínicas que se presentan en el Síndrome de Behçet ocular

establecer relaciones entre las manifestaciones propias de la enfermedad a través de criterios de clasificación, tales como: *Behçet's Disease Research Committee of Japan* (9), *International Criteria for Behçet's Disease* (7) e *International Study Group* (10). Sin embargo, estos deben ser utilizados con precaución debido a la clínica variable e intermitente del SB (2). A continuación, se especifican hallazgos fundamentales del estudio oftalmológico.

Angiografía con fluoresceína (AF)

Gold estándar para evaluar extensión, severidad y naturaleza filtrante u oclusiva de la vasculitis retinal del SB. Gracias a la AF, se ha podido objetivar el compromiso del segmento posterior en pacientes con SB que aún no expresan clínica de vasculitis retinal (24).

Los signos de actividad inflamatoria incluyen: ingurgitación y aumento de la tortuosidad de las venas de la retina, tinción de las paredes vasculares, filtración de grandes y pequeños vasos retinianos, tinción y filtración del disco óptico. La filtración capilar difusa en patrón de helecho es el hallazgo más clásico de la uveítis en SB (USB), siendo el único hallazgo persistente del segmento posterior en remisión clínica (24). La AF permite identificar neovascularización retinal, determinante para planificar el tratamiento posterior (24).

La neovascularización del disco, defectos en la ventana macular e isquemia de esta, hiperfluorescencia del disco óptico y el grado de filtración vascular retinal se asocian con pobre pronóstico de AV (24).

Se han propuesto diversas clasificaciones que gradúan los hallazgos a la AF con fines pronósticos y terapéuticos, encontrando diferencias entre las fases quiescentes y activas del SB ocular, permitiendo detectar y tratar precozmente los episodios de inflamación activa, contribuyendo a preservar la AV y a monitorizar el tratamiento (24).

Se ha implementado recientemente el sistema ultra-wide-field que amplía la visión de la AF al ecuador ocular anterior, permitiendo pesquisar más tempranamente casos de USB (24).

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Examen no invasivo que evalúa lesiones del segmento posterior, edema macular y otras maculopatías(24). Superior a la AF para demostrar el patrón distributivo del edema macular, ya sea difuso, cistoide o subretinal. Sin embargo, solo la AF permite monitorizar la USB y los mecanismos subyacentes de edema macular y pérdida de la AV (24).

A mayor duración de la enfermedad, se ha encontrado disrupción de la zona del elipsoide y de la zona de interdigitación de los procesos apicales del epitelio pigmentario retinal(24–26), mayor número de protuberancias a nivel de la capa plexiforme externa que comprimen la capa nuclear interna, formación de agujeros o cicatrices maculares y atrofia macular, asociados todos con peor AV (24–26).

Al inicio de un episodio severo de USB se ha descrito un desprendimiento macular exudativo, mientras que el edema macular cistoide con o sin desprendimiento macular es un signo de inflamación intraocular persistente (24). La presencia de infiltrados retinianos transitorios, constituye el hallazgo más común durante las exacerbaciones de la USB, mientras que el engrosamiento de las capas internas de la retina y la disrupción-adelgazamiento de las capas externas, son hallazgos tanto de períodos de actividad como de remisión, especialmente en la fovea central (24,26,27). A nivel global de la fovea, se ha pesquisado un engrosamiento de ésta en etapas activas, mientras que un adelgazamiento en etapas terminales del SB (24,28).

Tipo de compromiso ocular	Examen oftalmológico*
Segmento anterior	Uveítis anterior Al examen con BM con lámpara de hendidura se puede observar eritema ocular, presencia de proteínas (flare), células inflamatorias (Tyndall), precipitados queráticos. Hipopion que se moviliza con los cambios de posición cefálica, transitorio. Solo (5-30%) de los pacientes lo presenta, a veces es muy pequeño, solo identificable con gonioscopio.
Segmento posterior	Evaluación basada en examen clínico, AF, y OCT. Los principales hallazgos son vitritis difusa con/sin neblina vítrea, vasculitis retiniana, oclusión de las venas periféricas mayores retinales. Menos comúnmente: infiltrados retinales superficiales/profundos, inflamación del disco óptico y edema macular cistoide. <ul style="list-style-type: none"> • Vitritis: En episodios severos se puede perder el reflejo fúndico. FO: Edema e hiperemia del disco óptico. Neblina vítrea indica inflamación activa. Se pueden observar precipitados vítreos que pueden diseminarse a la superficie inferior de la retina periférica. • Vasculitis retiniana: Al examinar FO se ven estigmas de periflebitis o periarteritis. Característica de VRO asociada a SB: Numerosas hemorragias intrarretinales profundas. AF: Capilaritis difusa en forma de helecho es típico de SB. OCT Angiografía: Hipoperfusión capilar, dilatación, cortocircuitos, desorganización capilar, estenosis, aumento de tamaño de la zona avascular de la fovea y reducción de la densidad capilar. • Retinitis: Infiltrados retinales superficiales y transitorios son los más sugerentes de SB. OCT de dominio espectral: Engrosamiento retinal focal, hiperreflectividad focal y sombra posterior. • Manifestaciones neuro-oftalmológicas: NOA: Edema del disco óptico al examen de FO. NOP: Disco óptico normal con atrofia del nervio óptico.
Panuveítis	Hallazgos simultáneos de uveítis en todos los segmentos anatómicos.
Abreviaturas = AF: Angiografía con fluoresceína; BM: Biomicroscopía; FO: Fondo de ojo SB; NOA: Neuropatía óptica anterior; NOP: Neuropatía óptica posterior; OCT: Tomografía de coherencia óptica; SB: Síndrome de Behçet; VRO: Vasculitis retiniana oclusiva *Se resumen los hallazgos más característicos. Para mayor detalle consultar en la sección Diagnóstico y Estudio. Adaptado de Çakar (2020) (8), Ksiaz y cols. (2019) (18) y Alghamdi y cols. (2019) (23).	

Tabla 3: Examen oftalmológico relevante según segmento comprometido en pacientes con Síndrome de Behçet

El desarrollo de defectos localizados no granulomatosos en la capa de fibras nerviosas de la retina se ha descrito recientemente como una secuela de los infiltrados retinianos superficiales que afectan el polo posterior en la USB, pudiendo ser fácilmente identificados por la OCT, asociándose con pérdida de campo visual, siendo un indicador de USB temprana (24).

La vitritis difusa es una característica frecuente del compromiso del segmento posterior en la USB, estando un alto grado de vitritis asociado con retinitis severa. Cuando se localiza sobre el disco óptico, sugiere neurorretinitis, viéndose el disco óptico con una nube en forma de volcán en erupción o fungiforme (24).

La técnica enhanced depth imaging-OCT ha permitido mejorar el estudio de la morfología coroidal, reportándose una expansión estromal durante la USB activa no asociado al grosor de esta(24,27). En pacientes con SB sin afectación ocular se observa una coroides subfoveal más gruesa ($310.5 \pm 81.0 \mu\text{m}$) que pacientes con enfermedad ocular inactiva ($263.1 \pm 56.6 \mu\text{m}$), sugiriéndose como potencial indicador de inflamación ocular subclínica y sistémica en SB sin afectación ocular (29).

Otros

Se ha encontrado un aumento de la presión intraocular estadísticamente significativo en pacientes con SB activo respecto a SB inactivo y pacientes sanos (19.87 ± 2.92 vs 15.89

± 2.68 y 15.59 ± 2.74 mmHg) (30). También se ha visto una disminución estadísticamente significativa en la densidad celular endotelial corneal (2739 ± 164.18 células/mm² vs 2922 ± 107.60 células/mm²), razón de células hexagonales (44.7 ± 6.51 vs 49.7 ± 6.10) y aumento del coeficiente de variación (32.9 ± 4.76 vs 28.5 ± 3.06) en pacientes con USB respecto a sanos (31).

Por último, se han encontrado alteraciones cualitativas y cuantitativas de la función lagrimal (32,33).

TRATAMIENTO

El manejo del SBO es multidisciplinario, siendo su objetivo principal el lograr una rápida remisión de las exacerbaciones inflamatorias y prevenir las recurrencias, para evitar el daño permanente a órgano blanco (34).

Actualmente, dentro del manejo farmacológico se cuenta con diversas opciones terapéuticas: corticoides locales y sistémicos, inmunosupresores convencionales y terapia biológica (18).

En el caso de los corticoides locales, la evidencia respalda su uso en monoterapia en el manejo de la uveítis anterior aislada, exceptuando pacientes con factores de riesgo de mal pronóstico (jóvenes, sexo masculino e inicio temprano de la enfermedad) (34).

La terapia corticoidal sistémica constituye el pilar

fundamental del tratamiento agudo, pues, permite una rápida remisión de la inflamación (18).

Por otro lado, los inmunosupresores convencionales son la base del tratamiento de mantención. Estos se administran en conjunto con la terapia corticoidal sistémica mientras se alcanza su efecto terapéutico (18,34).

Los agentes biológicos constituyen una herramienta tanto para el control agudo de la inflamación y el manejo a largo plazo de esta, reservándose su uso para casos de compromiso severo o resistentes a la terapia convencional (18,34).

El detalle de la evidencia de los inmunosupresores convencionales y la terapia biológica se sintetiza en la tabla 5.

El manejo quirúrgico se reserva principalmente para casos de cataratas o glaucoma. Se ha planteado la vitrectomía en casos de desprendimiento de retina, agujero macular, entre otros, sin un efecto antiinflamatorio asociado (18,34). La fotocoagulación con láser podría indicarse en vasculitis retinal oclusiva con áreas extensas de no perfusión capilar, neovascularización prerretinal o del iris (18).

Para mayor detalle, se sugiere revisar la actualización 2018 de la guía de SBO de la EULAR (34).

PRONÓSTICO

El compromiso visual conlleva alta carga de morbilidad y alteración de la calidad de vida (CdV), pudiendo llegar a una pérdida total de la visión. Las complicaciones derivadas del SB ocular han disminuido gracias a los nuevos y mejorados tratamientos; no obstante, los pacientes masculinos continúan exhibiendo peores resultados clínicos (20). La

disminución de la AV puede presentarse incluso usando esquemas de tratamiento agresivos (35,36). Asimismo, la posibilidad de desarrollar ceguera es de 13.3% a 10 años de seguimiento (37). Un estudio reciente identificó que un retraso en el diagnóstico mayor a nueve meses se asoció a peores desenlaces visuales (38); otros factores predictores de pérdida severa de la visión fueron: compromiso bilateral, actividad ocular (número de episodios), intervenciones oculares, presencia de panuveítis y edad de inicio temprana del SB (22,37-39). Un estudio analizó la utilidad del Behçet's disease ocular attack score 24 en la predicción del deterioro de la AV, encontrando resultados promisorios para su utilización como herramienta pronóstica (40).

Los pacientes con SB muestran peores índices de CdV que la población general, principalmente relacionado al SB activo (41). No obstante, un estudio reciente dejó en evidencia que la afectación de la CdV sería un proceso multifactorial no asociado únicamente a la actividad de la enfermedad (42). Un estudio de una cohorte inglesa identificó factores que influyen en la autopercepción de CdV en los pacientes con SB, tales como la sintomatología activa, estatus laboral, estilo de vida saludable y buena salud oral (43). La mayor pérdida de productividad laboral se vio en pacientes con compromiso de la CdV, asociado principalmente a afectación musculoesquelética y ocular, especialmente en hombres (44). Por otro lado, en la población femenina se observó un mayor distrés emocional por sintomatología activa (45).

DISCUSIÓN

La presente revisión aborda una patología con escasos datos epidemiológicos locales, lo que incide en el poco conocimiento de esta entidad a nivel nacional. Esta

Tipo de compromiso ocular	Pronóstico y complicaciones
Segmento anterior	La UA tiene una regresión espontánea en 2-3 semanas. Puede recurrir de manera abrupta. Complicaciones Cataratas hasta en 39% de los casos (más frecuente tipo subcapsular posterior), sinequias posteriores y anteriores, hipertensión ocular, glaucoma secundario, atrofia del iris.
Segmento posterior	Se describe clásicamente que los episodios recurrentes pueden resultar en daño retinal severo y pérdida permanente de la visión. Por esto, el reconocimiento del compromiso del segmento posterior tiene valor pronóstico. Complicaciones <ul style="list-style-type: none"> • Maculopatía: Edema macular en 20-75% de los pacientes con uveítis asociada a SB. Otros: desprendimiento de retina (coriorretinopatía serosa central), hemorragias retinales, maculopatía isquémica, membrana epirretinal, atrofia, neuroepitelial, degeneración microquística, agujero macular. • Otras complicaciones: Oclusión vascular retinal. Neovascularización (hemorragia vítrea, desprendimiento no regmatógeno, glaucoma neovascular, ptisis bulbi). Atrofia del nervio óptico: Secuela de todos los compromisos de nervio óptico no tratados de larga data.
Panuveítis	Se asocia con peor pronóstico visual.
Abreviaturas = SB: Síndrome de Behçet; UA: Uveítis anterior Adaptado de Ksiaz y cols. (2019) (18) y Alghamdi y cols. (2019) (23).	

Tabla 4: Pronóstico y complicaciones según segmento ocular comprometido

Fármacos	Azatioprina	Ciclosporina A	Interferón alfa 2a	Infliximab	Adalimumab
Descripción general	Antimetabolito con efecto citostático en la división celular, al inhibir la síntesis de purinas.	Disminuye la función de los linfocitos T efectores al inhibir la calcineurina (anticalcineúrico).	Es una citoquina producida en respuesta a una infección viral o un tumor. Tiene varios efectos: antiviral, antiproliferativo, antiangiogénico e inmunomodulador.	Anticuerpo monoclonal quimérico que neutraliza la actividad biológica de TNF alfa.	Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que inhibe TNF alfa y neutraliza su actividad biológica.
Evidencia	Eficaz en el control de la inflamación ocular, en la preservación de la AV y en la prevención de rebotes o progresión del daño ocular.	Posee una rápida acción para mejorar la AV, disminuir la gravedad de los brotes y las recurrencias de los episodios inflamatorios.	Efectivo contra la inflamación ocular en hasta 85% de los pacientes. Produce mejora significativa de la AV, resolución del edema de mácula y reduce la tasa de recurrencias. Evidencia reciente señala que su efecto produce una disminución de la inflamación, aunque en algunos casos puede provocar la remisión y en ocasiones permite la suspensión de los corticoides.	Efectivo en el tratamiento de uveítis refractaria. En los primeros 6 meses de tratamiento es más eficaz que ciclosporina A en la disminución de los episodios inflamatorios. Posee una rápida acción, causando remisión de la uveítis desde las 24 horas y mejora de la AV dentro de 1 semana. Eficaz en casos de panuveítis severa.	Eficaz en el tratamiento de uveítis por SB, con mejora de la AV, ahorrador de corticoides e inmunosupresores y remisión a largo plazo. Al igual que infliximab posee una rápida acción, causando remisión de la uveítis desde las 24 horas y mejora de la AV dentro de 1 semana. Eficaz en casos de panuveítis severa.
Efectos adversos	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, náuseas, pancreatitis, infecciones víricas, micóticas y bacterianas, reacciones de hipersensibilidad, malestar, mareos, vómitos, diarrea, fiebre, rigidez, vasculitis, mialgias, artralgias, disfunción renal e hipotensión, disfunción hepática y colestasis.	Nefrotoxicidad, hipertensión, hiperplasia gingival, hipertricosis y acroparestesias. Tratamiento prolongado: mayor riesgo de hepatitis colestásica, síndrome linfoproliferativo y tumores cutáneos malignos. Contraindicado en el neuro-Behçet, debido a su potencial efecto neurotóxico.	Síntomas gripales, psoriasis, epilepsia, depresión, leucopenia y manifestaciones autoinmunes.	Reactivación de TBC, neuritis óptica, agravación de Esclerosis múltiple, lupus inducido, reacciones alérgicas (shock anafiláctico), TEP, insuficiencia cardiaca, pérdida de eficacia por la formación de anticuerpos contra el fármaco.	Similar al perfil de Infliximab, con la salvedad que posee menor riesgo de desarrollar autoanticuerpos y reacciones alérgicas ya que es un anticuerpo totalmente humanizado.
<p>Abreviaturas: AV: Agudeza visual, INF: Interferón, TBC: Tuberculosis, TEP: Tromboembolismo pulmonar, TNF: Factor de necrosis tumoral, SB: Síndrome de Behçet. Adaptado de Ksiaz et al (2018). (18).</p>					

Tabla 5: Características Principales de los Inmunosupresores Convencionales y Agentes Biológicos Usados en el Tratamiento del Síndrome de Behçet Ocular

actualización del tema dirigida a profesionales de la salud permite un acercamiento al compromiso ocular del SB, el cual es seriamente discapacitante. Estas repercusiones pueden ser minimizadas con una sospecha diagnóstica, confirmación y tratamiento precoz, expuesto siguiendo recomendaciones internacionales.

Como limitaciones propias de este documento, es necesario enfatizar la falta de datos epidemiológicos a nivel nacional. Dada la escasez de pacientes con esta condición, se requieren idealmente estudios multicéntricos bien diseñados con énfasis en el manejo integral del paciente, considerando los factores psicosociales relacionados con la enfermedad para fortalecer las estrategias de rehabilitación. Creemos que, si bien existe un creciente conocimiento sobre la etiopatogenia, se debe fomentar la investigación en este campo para así generar nuevas modalidades terapéuticas. Del mismo modo, es necesario recopilar mayor evidencia sobre los efectos del uso de agentes biológicos como terapia de mantenimiento en el SBO. Por último, nuestra revisión por su metodología no permite evaluar la calidad de los estudios y sus respectivos desenlaces, pudiendo ser necesaria una revisión sistemática como el siguiente paso para el estudio de este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol*. 2010;29(8):823–833. doi:10.1007/s10067-010-1430-6
2. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57–65. doi:10.1080/1744666X.2016.1205486
3. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):141–146. doi:10.1097/XEB.0000000000000050
4. Akkoç N. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Behçet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):261–270. doi:10.1016/j.berh.2018.08.010
5. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, et al. Behcet's disease in Iran: Analysis of 7641 cases. *Modern Rheumatology*. 2019;29(6):1023–1030. doi:10.1080/14397595.2018.1558752
6. Salmaninejad A, Zamani MR, Shabgah AG, et al. Behçet's disease: An immunogenetic perspective. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(6):8055–8074. doi:10.1002/jcp.27576
7. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338–347. doi:10.1111/jdv.12107
8. Çakar Özdal P. Behçet's Uveitis: Current Diagnostic and Therapeutic Approach. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(3):169–182. doi:10.4274/tjo.galenos.2019.60308
9. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin*

Exp Med. 2004;4(1):10–20. doi:10.1007/s10238-004-0033-4

10. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078–1080. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1970380>

11. Maldini C, Druce K, Basu N, LaValley MP, Mahr A. Exploring the variability in Behçet's disease prevalence: a meta-analytical approach. *Rheumatology*. 2018;57(1):185–195. doi:10.1093/rheumatology/kew486

12. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine*. 2003;82(1):60–76. doi:10.1097/00005792-200301000-00006

13. Wurmann P, Díaz G, Sabugo F, et al. Enfermedad de Behçet en Chile: Análisis clínico de 44 casos. *Revista médica de Chile*. 2009;137(10). doi:10.4067/s0034-98872009001000008

14. Tong B, Liu X, Xiao J, Su G. Immunopathogenesis of Behçet's Disease. *Front Immunol*. 2019;10:665. doi:10.3389/fimmu.2019.00665

15. Alipour S, Nouri M, Sakhinia E, et al. Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behçet's disease: Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;91:526–533. doi:10.1016/j.biopha.2017.04.106

16. Leccese P, Alpsoy E. Behçet's Disease: An Overview of Etiopathogenesis. *Front Immunol*. 2019;10:1067. doi:10.3389/fimmu.2019.01067

17. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11. doi:10.1002/art.37715

18. Ksiazia I, Abroug N, Kechida M, et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophthalmol*. 2019;42(4):e133–e146. doi:10.1016/j.jfo.2019.02.002

19. Ishido T, Horita N, Takeuchi M, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*. 2017;56(11):1918–1927. doi:10.1093/rheumatology/kex285

20. Accorinti M, Pesci FR, Pirraglia MP, Abicca I, Pivetti-Pezzi P. Ocular Behçet's Disease: Changing Patterns Over Time, Complications and Long-Term Visual Prognosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):29–36. doi:10.3109/09273948.2015.1094095

21. Mendes D, Correia M, Barbedo M, et al. Behçet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun*. 2009;32(3–4):178–188. doi:10.1016/j.jaut.2009.02.011

22. Amer R, Alsughayyar W, Almeida D. Pattern and causes of visual loss in Behçet's uveitis: short-term and long-term outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7):1423–1432. doi:10.1007/s00417-017-3667-0

23. Alghamdi A, Bodaghi B, Comarmond C, et al. Neuro-ophthalmological manifestations of Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;103(1):83–87. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311334

24. Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, Onal S. Review for Diagnostics of the Year: Multimodal Imaging in Behçet Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):7–19. doi:10.1080/09273948.2016.1205100

25. Kido A, Uji A, Morooka S, et al. Outer Plexiform Layer Elevations as a Marker for Prior Ocular Attacks in Patients With Behçet's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):2828–2832. doi:10.1167/iovs.18-24348

26. Cheng D, Wang Y, Huang S, et al. Macular Inner

Retinal Layer Thickening and Outer Retinal Layer Damage Correlate With Visual Acuity During Remission in Behçet's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5470–5478. doi:10.1167/iovs.16-19568

27. Onal S, Uludag G, Oray M, et al. QUANTITATIVE ANALYSIS OF STRUCTURAL ALTERATIONS IN THE CHOROID OF PATIENTS WITH ACTIVE BEHÇET UVEITIS. *Retina*. 2018;38(4):828–840. doi:10.1097/IAE.0000000000001587

28. Yesilirmak N, Lee W-H, Gur Gungor S, Yaman Pinarci E, Akkoyun I, Yilmaz G. Enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with different phases of Behçet's panuveitis. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(1):48–53. doi:10.1016/j.cjco.2016.07.020

29. Chung YR, Cho EH, Jang S, Lee SY, Lee ES, Lee K. Choroidal Thickness Indicates Subclinical Ocular and Systemic Inflammation in Eyes with Behçet Disease without Active Inflammation. *Korean J Ophthalmol*. 2018;32(4):290–295. doi:10.3341/kjo.2017.0139

30. Cankaya C, Kalayci BN. Corneal Biomechanical Characteristics in Patients with Behçet Disease. *Seminars in Ophthalmology*. Published online 2014:1–7. doi:10.3109/08820538.2014.962168

31. Cankaya C, Cumurcu T, Gunduz A, Firat I. Corneal Endothelial Changes in Behçet's Patients with Inactive Ocular Involvement. *Curr Eye Res*. 2018;43(8):965–971. doi:10.1080/02713683.2018.1472285

32. Demircan E, Citirik M, Berker N, Unverdi H, Hucumenoglu S. Conjunctival Cytological Alterations in Ocular Behçet Disease. *Cornea*. 2016;35(11):1454–1458. doi:10.1097/ICO.0000000000000909

33. Aktaş S, Temiztürk F. Evaluation of tear osmolarity and tear function in patients with Behçet's syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(2):176–179. doi:10.1016/j.cjco.2018.03.008

34. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808–818. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213225

35. Urruticoechea-Arana A, Cobo-Ibáñez T, Villaverde-García V, et al. Efficacy and safety of biological therapy compared to synthetic immunomodulatory drugs or placebo in the treatment of Behçet's disease associated uveitis: a systematic review. *Rheumatol Int*. 2019;39(1):47–58. doi:10.1007/s00296-018-4193-z

36. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Conventional immunosuppressive therapy in severe Behçet's Uveitis: the switch rate to the biological agents. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):261. doi:10.1186/s12886-018-0929-5

37. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Shams H, et al. Combination of pulse cyclophosphamide and azathioprine in ocular manifestations of Behçet's disease: longitudinal study of up to 10 years. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):444–452. doi:10.1111/1756-185X.12248

38. Allam RSHM, Medhat BM. A Clinical Audit on the Predictors for Visual Morbidity in Patients with Behçet's Disease Attending Cairo University Hospitals. *Semin Ophthalmol*. 2020;35(3):149–155. doi:10.1080/08820538.2020.1772318

39. Ghembaza MEA, El Amine Ghembaza M, Lounici A. Relationship between age at onset and clinical characteristics of Behçet's disease. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*. 2018;27(4). doi:10.15570/actaapa.2018.37

40. Tanaka R, Murata H, Takamoto M, et al. Behçet's disease ocular attack score 24 and visual outcome in patients

with Behçet's disease. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(7):990–994. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307362

41. Fabiani C, Vitale A, Orlando I, et al. Quality of life impairment in Behçet's disease and relationship with disease activity: a prospective study. *Intern Emerg Med*. 2017;12(7):947–955. doi:10.1007/s11739-017-1691-z

42. Zulfiqar MH, Shamdas M, Bashir A, Douglas S, Murray PI. Longitudinal Study Investigating the Relationship between Disease Activity and Psychological Status of Patients with Behçet's Disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(4):613–621. doi:10.1080/09273948.2019.1616770

43. Senusi AA, Ola D, Mather J, Mather J, Fortune F. Behçet's syndrome and health-related quality of life: influence of symptoms, lifestyle and employment status. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108(6):43–50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28598773>

44. Mumcu G, Yay M, Aksoy A, et al. Predictive factors for work-day loss in Behçet's syndrome: A multi-center study. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(2):240–246. doi:10.1111/1756-185X.13771

45. Mumcu G, Yağar F, Alibaz-Öner F, İnanç N, Direskeneli H, Ergun T. Does illness perception associate with disease symptoms in Behçet's disease? *Intern Emerg Med*. 2019;14(5):691–697. doi:10.1007/s11739-018-1983-y