



## Caso clínico

### Eficacia del adalimumab en la enfermedad de Behçet: descripción de 6 casos

Javier Calvo Catalá<sup>a,\*</sup>, Cristina Campos Fernández<sup>a</sup>, Amalia Rueda Cid<sup>a</sup>,  
María Isabel González-Cruz Cervellera<sup>a</sup>, Aurelio Baixauli Rubio<sup>b</sup> y María Dolores Pastor Cubillo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología y Metabolismo Óseo, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital de Manises, Valencia, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 2 de julio de 2010

Aceptado el 5 de octubre de 2010

On-line el 18 de febrero de 2011

##### Palabras clave:

Enfermedad de Behçet

Uveítis

Adalimumab

Anti-TNF

##### Keywords:

Behçet's disease

Uveitis

Adalimumab

Anti-TNF

#### R E S U M E N

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis sistémica, y afecta con mayor agresividad a varones jóvenes. Sus manifestaciones más frecuentes son las aftas orogenitales, la uveítis y las lesiones cutáneas.

Analizamos 6 pacientes con EB, que recibieron adalimumab para controlar la enfermedad. Todos habían recibido terapia inmunosupresora, además 2 de ellos recibieron infliximab. Observamos una buena respuesta clínica al fármaco. Actualmente, con un seguimiento medio de 26,8 meses, los pacientes siguen en tratamiento con adalimumab, con buen control clínico y sin que se hayan detectado efectos adversos relacionados con el anti-TNF.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### Efficacy of adalimumab in Behçet's disease. Description of 6 cases

##### A B S T R A C T

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis, with a more aggressive course in young males. Orogenital ulcers, uveitis and cutaneous lesions are the most frequent manifestations.

We analyzed the effects of adalimumab on six patients with BD pretreated with immunosuppressive therapy, two of whom had received infliximab. We observed a good clinical response in all patients. To date, after a mean follow-up of 26.8 months, patients continue receiving adalimumab, with good clinical control, no adverse effects have been reported with adalimumab.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis sistémica. Sus manifestaciones más frecuentes son las aftas orogenitales, poliartritis, afectación ocular (uveítis) y afectación cutánea (eritema nudoso, foliculitis y fenómeno de patergia)<sup>1,2</sup>.

La utilización de los agentes biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) como parte de la estrategia terapéutica para el manejo de las vasculitis sistémicas es cada vez más frecuente<sup>3</sup>.

Adalimumab (Humira®), es un anticuerpo anti-TNF alfa humano que, en la mayor parte de ocasiones, es autoadministrado de forma subcutánea cada 14 días.

En la literatura médica se describen casos con EB tratados con adalimumab, con buena respuesta clínica<sup>4-12</sup>.

Presentamos nuestra experiencia con 6 pacientes con EB tratados con adalimumab.

#### Observación clínica

Describimos 6 pacientes españoles (raza caucásica), que cumplían con los criterios internacionales de EB<sup>13</sup>, 4 mujeres. Edad media de  $42,5 \pm 2,8$  años (rango 38-46). Tiempo medio de enfermedad de  $14,1 \pm 6,5$  años (rango 5-22). Todos los pacientes presentaron afectación de mucosas (úlceras orales y/o genitales). Cinco pacientes presentaron afectación ocular, 3 lesiones cutáneas y una mujer afectación neurológica (leucoencefalopatía inflamatoria) (tabla 1). Todos los pacientes presentaron autoanticuerpos negativos y complemento (C3, C4, factor B) normal.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: calvo.jav@gva.es (J. Calvo Catalá).

**Tabla 1**  
Características de nuestros pacientes.

Sexo Edad (años)	EB Motivo de indicación Adalimumab <sup>a</sup>	Duración EB (años)	Tratamientos previos	Medicación concomitante	Evolución	Efectos adversos	Adalimumab Seguimiento (meses)
Mujer (38)	Aftas bipolares <sup>a</sup> Eritema nudoso Seudofoliculitis Sinovitis de rodilla Artralgias HLA B5 (-) Uveítis <sup>a</sup>	22	Aza, Este Colchi, Ciclo	Ninguna	Asintomática	No	40
Mujer (41)	Aftas orales Leucoencefalopatía inflamatoria Uveítis <sup>a</sup>	5	Ciclo, Este Infli	Colchi, Para	Mejoría (aftas orales lumbalgia)	No	23
Mujer (42)	Aftas orales Eritema nudoso Furúnculos HLA B5 (+) Patergia (-) Panuveítis bilateral <sup>a</sup>	10	Aza, Este Ciclo	Aza	Asintomática	No	30
Mujer (44)	Aftas bipolares de repetición Uveítis <sup>a</sup>	11	Ciclo, Este Infli	Este	Asintomática	No	41
Varón (46)	Aftas bipolares de repetición Uveítis <sup>a</sup>	17	Aza, Este Ciclo	Este, AINE	Asintomático	No	12
Varón (44)	Seudofoliculitis Aftas orales Sacroilitis	20	Aza, Este Colchi, Ciclo	Este, AINE Para	Mejoría (aftas orales talalgia/coxalgia)	No	15

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; Aza: azatioprina; Colchi: colchicina; Ciclo: ciclosporina; EB: enfermedad de Behçet; Este: esteroides; Infli: infliximab; Para: paracetamol.

<sup>a</sup> Motivo de indicación del adalimumab.

Los pacientes habían recibido tratamiento convencional: esteroides, azatioprina, ciclosporina, antiinflamatorios, colchicina y 2 además infliximab (tabla 1).

Debido a la falta de respuesta de control de los síntomas (una paciente con aftas orales y genitales recurrentes) y a la afectación ocular (5 pacientes con uveítis de repetición y empeoramiento visual), se decidió iniciar tratamiento con adalimumab (40 mg/14 días s.c.).

Dos pacientes con uveítis (una de ellas además presentaba leucoencefalopatía inflamatoria), habían recibido infliximab por 6 y 12 meses, respectivamente, debido a la mala respuesta clínica con los inmunosupresores previos.

Se observó a partir de la segunda dosis del adalimumab, una mejoría de los síntomas en 4 pacientes, estando asintomáticos hasta el momento de la publicación.

Un paciente varón (caso n.º 6) actualmente presenta episodios de aftas orales, talalgia y coxalgia, al igual que una mujer (caso n.º 2) presenta aftas orales y dolor lumbar. En ambos pacientes las molestias relacionadas con su enfermedad de base son de menor intensidad que las que originaron el cambio terapéutico, y controlables con tratamiento sintomático.

Actualmente el tiempo medio de tratamiento con adalimumab es de 26,8 ± 12,3 meses (rango 12-41), con buena tolerancia y sin secuelas por la medicación.

El protocolo de estudio fue aprobado por los comités éticos locales correspondientes siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

## Discusión

La indicación de los anti-TNF como parte de la estrategia terapéutica para el manejo de las vasculitis sistémicas es cada vez más frecuente<sup>3</sup>. Siendo la EB una vasculitis de evolución crónica con recaídas donde, además, las opciones de tratamientos son limitadas y no exentas de efectos adversos, la utilización de los anti-TNF es una posibilidad para controlar los síntomas en estos pacientes.

Presentamos 6 pacientes con EB que recibieron adalimumab, observando una buena respuesta clínica y tolerancia (seguimiento medio de 26,8 meses).

Hemos realizado una revisión de la literatura<sup>4-12</sup>, identificando 9 artículos, un total de 20 pacientes con EB que recibieron adalimumab (tabla 2). La edad media de los pacientes fue de 39,5 (rango 21-55) años, 9 mujeres, y el tiempo medio de enfermedad (n=8 pacientes) fue de 6,75 (rango 1-10) años.

Las indicaciones más frecuentes para recibir adalimumab fueron: la afectación ocular (uveítis y vasculitis retiniana)<sup>4,5,10,12</sup> en 9 pacientes, de los cuales 6<sup>4,10,12</sup> habían recibido infliximab previamente para controlar los síntomas. Por su afectación cutánea (úlceras orogenitales y vasculitis cutánea)<sup>5,7,11,12</sup> se trataron con adalimumab 5 pacientes, de los cuales 2 habían recibido infliximab previamente<sup>11,12</sup>.

Con menor frecuencia 3 pacientes con afectación neurológica<sup>6,12</sup>, 2 con afectación digestiva<sup>9,12</sup>, todos habían recibido infliximab y un paciente<sup>8</sup> presentó un cuadro de hemorragia pulmonar con trombosis y aneurisma de la arteria pulmonar por

**Tabla 2**

Revisión de la literatura: casos de enfermedad de Behçet tratados con adalimumab.

Autor Sexo-edad	EB Motivo de indicación del adalimumab	Duración EB (años)	Tratamientos previos	Evolución	Efectos adversos	Adalimumab seguimiento (meses)
Ariyachaipanich 2009	EB + úlceras intestinales	ND	Este, Aza, Infi	Buena	No	22
Mujer (30) Takase 2009	EB + uveítis	7	Infi, Ciclo	Buena	No	6
Mujer (42)	Alergia al infliximab					
Yildiz 2009	EB + EA	1	AINE, SSz, Colchi	Buena ambas enfermedades	No	16
Hombre (44) Olivieri 2009	EB + úlceras genitales recalcitrantes	6	Colchi, Tali, Ciclo, Aza, Este	Buena	No	20
Hombre (47) Lee 2009	EB + aneurismas de arteria pulmonar + trombosis	6	infi Este, Ciclo	Buena	No	12
Hombre (43) Callejas 2008	EB	ND	Este, Colchi	Buena	1 paciente reacción alérgica-angioedema	18
	Vasculitis (n = 1)		MTX, Ciclo	(excepto un paciente)		1 (EAd)
Mujer (34)	Aftas (n = 1)					6
Mujer (36)	Panuveitis (n = 3)					10
Hombre (38)						26
Hombre (53)						
Mujer (55)						
Belzunegui 2008	EB Neuro-Behçet	10	Este, Ciclo, Infi Aza	Buena	No	24
Hombre (36) Mushtaq 2007	EB Panuveitis (n = 3)	8 6	Este, Ciclo MTX, Ciclof	Buena	No	24 36
Mujer (41) Hombre (28)		10	Aza, Mico, Infi Fotocoagulación con láser			36
Mujer (21) Van Laar 2007	EB	ND	Colchi, Ciclo, Tali, Aza, Este	Buena	3 pacientes lesiones cutáneas liquenoides	11
	Uveítis (n = 2)		MTX, Pento, Infi			19
Hombre (43)	SNC (n = 2)					13
Hombre (40)	Colitis (n = 1)					13
Mujer (41)	Aftas + artritis (n = 1)					6
Hombre (36) Mujer (43) Hombre (34)						22

AINE: ANTIInflamatorios no esteroideos; Aza: azatioprina; Ciclo: CICLospolina; Ciclof: ciclofosfamida; Colchi: colchicina; EA: espondilitis anquilopoyética; EAd: efectos adversos; EB: enfermedad de Behçet; Este: esteroides; Infi: infliximab; Mico: micofenolato; MTX: metotrexato; ND: no hay datos; Pento: pentoxifilina; SNC: sistema nervioso central; SSz: sulfasalacina; Tali: talidomida.

lo que había recibido pulsos de ciclofosfamida y posteriormente adalimumab.

En total 13 pacientes de la literatura médica revisada<sup>4,6,9-12</sup> recibieron infliximab por un rango de tiempo de 1 a 30 meses y un paciente<sup>11</sup> además recibió etanercept (s.c.) por su afectación cutánea. El motivo de cambio de la terapia biológica fue una reacción alérgica en un paciente<sup>10</sup>, por preferencia del paciente en 4 casos<sup>4,9</sup> y por recaídas de la enfermedad en los demás<sup>6,11,12</sup>.

El motivo de recaídas de la enfermedad a pesar de la terapia inmunosupresora y/o biológica<sup>4,6,9-12</sup> se desconoce, lo que parece señalar diferentes mecanismos de acción de los fármacos en la EB, pendientes de ser identificados. Quizá estemos en una situación semejante al tratamiento de la artritis reumatoide con anti-TNF,

donde el fallo de uno de ellos no indica que el paciente no responda a otro, seguramente relacionándose este efecto con la diferente estructura, antigenicidad e, incluso, mecanismo de acción en los diversos anti-TNF<sup>14</sup>.

En la patogenia de la EB se produce una alteración funcional de las células T, con un incremento del TNF alfa que inducirían los síntomas inflamatorios<sup>15-17</sup>. Por lo que la terapia inmunosupresora y con anti-TNF desempeñaría un papel importante en la patogenia de la EB. Existen múltiples publicaciones (principalmente estudios abiertos) con estos fármacos que mostraron su eficacia para controlar los síntomas<sup>18</sup>.

En las recomendaciones de la EULAR<sup>19,20</sup> los autores confirman la falta de evidencia sólida (ensayos clínicos aleatorizados, doble

ciego) sobre la eficacia de los fármacos en la EB, pero recomiendan, ante la afectación sistémica de la enfermedad, el uso de los inmunosupresores (ciclosporina A, azatioprina, interferón alfa y anti-TNF).

Todos los casos publicados respondieron a este fármaco, presentando un buen perfil de seguridad: solo hubo 4 eventos adversos descritos (una alergia<sup>5</sup> y 3 lesiones cutáneas liquenoides en el sitio de inyección<sup>12</sup>). El tiempo medio de seguimiento con adalimumab fue de 17 meses (rango 1–36).

Comparando con nuestros pacientes observamos que la indicación más frecuente fue la afectación ocular, además una paciente presentó leucoencefalopatía inflamatoria. Dos habían recibido infliximab con recaída de los síntomas (inflamación ocular y afectación neurológica). Nuestros pacientes no presentaron eventos adversos hasta el momento de la publicación.

El adalimumab parece ser una opción terapéutica eficaz para la EB. Si bien la evidencia publicada hasta la fecha es limitada y se basa exclusivamente en series pequeñas de casos, ésta muestra una buena eficacia y tolerabilidad del fármaco en pacientes con este tipo de vasculitis resistente a otros inmunosupresores, aunque se necesitan más estudios para determinar las dosis y regímenes de tratamientos óptimos y seguros con anti-TNF para el manejo de la EB.

## Conclusiones

Según nuestra casuística y los datos previos, publicados en la literatura médica, consideramos que la terapia con anti-TNF, y especialmente adalimumab, es una buena opción terapéutica en los pacientes con EB resistentes a la terapia convencional. No se detectó ningún efecto adverso en los pacientes tratados con adalimumab, coincidiendo con los pocos casos descritos en la literatura científica revisada.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Yazici H, Tüzün Y, Pazarli H, Yurdakul S, Ozyazgan Y, Ozdoğan 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;43:783–9.
2. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, 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 (Baltimore)*. 2003;82:60–76.

3. Chan AT, Flossmann O, Mukhtyar C, Jayne DR, Luqmani RA. The role of biologic therapies in the management of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2006;5:273–8.
4. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye*. 2007;21:824–5.
5. Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. Treatment of Behçet's disease with adalimumab. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:438–9.
6. Belzunequi J, López L, Paniagua I, Intxausti JJ, Maíz O. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4 Suppl 50):S133–4.
7. Yildiz N, Alkan H, Ardic F, Topuz O. Successful treatment with adalimumab in a patient with coexisting Behçet's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. Published online 2010 march 30.
8. Lee SW, Lee SY, Kim KN, Jung JK, Chung WT. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clin Rheumatol*. 2010;29:91–3.
9. Ariyachaipanich A, Berkelhammer C, Nicola H. Intestinal Behçet's disease: Maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1769–71.
10. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int* Published online. 2009;(Oct 9).
11. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, Mennillo GA. Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2 Suppl 53):S112.
12. van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, Jaminitski A, Baarsma GS, van Hagen PM. Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis*. 2009;66:565–6.
13. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease [no authors listed]. *Lancet*. 1990; 335:1078–1080.
14. Rodríguez-Valverde V, Cáliz Cáliz R, Álvaro-Gracia Álvaro JM, Marengo de la Fuente JL, Mulero Mendoza J, Tornero Molina J, et al. III Actualización del Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre terapia biológica en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2006;2 Suppl 2:S52–9.
15. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol*. 1997;24:128–32.
16. Verjans GM, van Hagen PM, van der Kooi A, Osterhaus AD, Baarsma GS. Vgamma9delta2 T cells recovered from eyes of patients with Behçet's disease recognize non-peptide prenyl pyrophosphate antigens. *J Neuroimmunol*. 2002;130:46–54.
17. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of behcet disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:297–350.
18. Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, Bodaghi B, Gul A, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease—review and basis for recommendations. *Rheumatology*. 2007;46:736–41.
19. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al., EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656–62.
20. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, Houman MH, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1528–34.