

Aspectos clínicos novedosos en la enfermedad de Behçet

Jenaro Graña Gil

Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. A Coruña. España.

La etiopatogenia del síndrome o enfermedad de Behçet (EB) sigue siendo esquivada y sus manifestaciones clínicas, muy complejas, y genera una buena cantidad de artículos científicos. Por ejemplo, una búsqueda simple en PubMed muestra que en los últimos 5 años se han publicado 1.394 artículos, 159 de ellos revisiones. Además de los estudios básicos sobre etiopatogenia y mecanismos de la enfermedad, las diversas manifestaciones clínicas y sus tratamientos, también es fuente de debate la propia definición de la enfermedad, su clasificación y los criterios de clasificación y diagnóstico. En este artículo revisamos algunos aspectos en debate, así como las últimas alternativas terapéuticas y la situación de la EB en España.

Palabras clave: Enfermedad de Behçet. Síndrome de Adamantiades-Behçet. Revisión.

New Clinical Aspects of Behçet's Disease

Behçet's disease/syndrome (BD) continues being aloof in his etiopathogenesis and very complex in its clinical manifestations. BD generates a good amount of scientific articles. For example, a simple search in PubMed sample that in the last 5 years has been published 1394 articles, 159 of them revisions. In addition to the basic studies on etiopathogenesis and disease mechanisms, the diverse clinical manifestations and their treatments, also the own definition of the disease, its classification and the criteria of classification and diagnosis are debate source. In this article we reviewed some aspects in discussin as well as the last therapeutic alternatives and the situation of the EB in Spain.

Key words: Behçet's disease/syndrome. Adamantiades-Behçet's disease. Review.

Introducción

La etiopatogenia del síndrome o enfermedad de Behçet (EB) sigue siendo esquivada y sus manifestaciones clínicas, muy complejas. Es rara en los países social, tecnológica e industrialmente más desarrollados, excepto quizá Japón y Corea, y sin embargo, sigue generando una buena cantidad de artículos científicos. Por ejemplo, una búsqueda simple en PubMed muestra que en los últimos 5 años se han publicado 1.394 artículos, 159 de ellos revisiones.

Además de los estudios básicos sobre etiopatogenia y mecanismos de la enfermedad, las diversas manifestaciones clínicas y sus tratamientos, también es fuente de debate la propia definición de la enfermedad, su clasificación y los criterios de clasificación y diagnóstico.

Definición

Probablemente, la mejor forma de definir la EB con los conocimientos actuales es: "enfermedad inflamatoria multisistémica con evolución crónica en brotes de actividad", sin incluir el término "vasculitis".

Como en la mayoría de las enfermedades reumáticas sistémicas de origen desconocido, se propone que hay uno o más desencadenantes ambientales que interactuarían con un sustrato genético predisponente en los pacientes.

Se puede afirmar que la enfermedad cursa con un patrón citocínico Th1 (linfocitos T *helper* 1), con citocinas proinflamatorias: interleucinas (IL) 2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (IFN γ). De forma igualmente característica no hay autoanticuerpos, ya que los anticuerpos antinucleares (ANA), anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) y anticardiolipina (ACA) son muy poco frecuentes. Sí se han descrito algunos anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA) que pueden tener su propio peso específico en la etiopatogenia de la EB como comentaremos después. Es también típica la ausencia de otras características "autoinmunitarias", como que la enfermedad sea más frecuente en varones que en mujeres (por lo menos en los países de mayor prevalencia) y que no haya enfermedad de Raynaud, síndrome de Sjögren, nefritis, neumonitis, etc., como en otras conecti-

Correspondencia: Dr. J. Graña Gil.
Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: xenaro@mun-do-r.com

vopatías. También parece bastante demostrado que el tejido diana es el endotelio de los pequeños vasos sanguíneos, tanto venas como arterias, en los que se producen fenómenos de vasculitis y/o trombosis.

Clasificación

Las peculiaridades de esta enfermedad, sus manifestaciones proteiformes y multisistémicas y su etiopatogenia compleja dificultan también su clasificación dentro del conjunto de las enfermedades reumáticas.

En las primeras ediciones del tratado clásico de Hollander y McCarthy "Arthritis and allied conditions", la EB aparecía dentro de los "síndromes periódicos". Poco después fue ampliamente debatido si la EB era o no una espondiloartropatía, y finalmente excluida. Y después fue incluida en la clasificación de las vasculitis, tanto como una vasculitis primaria como secundaria, donde también se encuentran la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico. Y muy recientemente se trata de relacionar con el nuevo grupo de "enfermedades autoinflamatorias", sobre todo por algunas similitudes con la fiebre mediterránea familiar.

Apuntes etiopatogénicos

Kalaycayan et al¹ publican en 2006 un artículo de revisión con una puesta al día sobre la etiopatogenia de la EB, donde tratan de interpretar la numerosa información publicada en busca de una explicación para la enfermedad, con especial atención al endotelio. La identificación de AECA tipo IgM anti-alfa-enolasa en el suero de pacientes con EB ha generado diversas expectativas². La enolasa es una enzima intracelular de la vía glucolítica que muchos microorganismos expresan en su superficie, con capacidad para unirse a proteínas, generalmente el plasminógeno. La presencia de enolasa en la superficie celular se relaciona con las proteínas de choque calórico (HSP) que pueden interactuar con receptores específicos, especialmente los *toll-like receptors* (TLR) 2 y 4. Se produce la captura y presentación de estos complejos péptido-HSP por las células presentadoras e induce una respuesta de células T CD8 específica. Las HSP pueden *per se* producir señales activadoras para el sistema inmunitario innato. La unión del péptido libre HSP70 a las células presentadoras a través de los TLR inicia la secreción de citocinas proinflamatorias y se produce una amplia inmuoestimulación no específica³. Además de diversos microorganismos, también las células hematopoyéticas humanas estimuladas por lipopolisacáridos pueden expresar alfa-enolasa. Sin embargo, no está suficientemente claro si la expresión de alfa-enolasa en las superficies celulares con formación de autoanticuerpos y complejos inmunitarios loca-

les es un fenómeno inicial con un papel significativo en el daño endotelial o bien es secundario a éste y representa un proceso vasculítico inespecífico presente en diversas enfermedades como la EB, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica o la enfermedad intestinal inflamatoria⁴.

Otra área de interés es la de los linfocitos T $\gamma\delta$. Estas células representan una importante parte del tejido linfoide asociado a las mucosas y se sabe que están profundamente involucradas en la primera línea de defensa contra diversos patógenos y tumores. El subtipo V δ 2 representa la mayoría de estas células circulantes. Ya se conocía que los pacientes con EB tenían más linfocitos T $\gamma\delta$ que los controles, y recientemente se demostró un aumento del subtipo V γ 9V δ 2 en el fluido intraocular de pacientes con EB con uveítis⁵. Estas células responden a los queratinocitos y los autoantígenos inducidos por estrés, por lo que se ha propuesto que las células V δ 2 que reconocen fosfoantígenos presentes en patógenos extraños puedan también reconocer autoantígenos homólogos⁶. El reconocimiento de estos fosfoantígenos es espontáneo y no requiere moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), aunque las células V γ 9V δ 2 expresan receptores para ellas. Los receptores activadores reconocen autoligandos inducidos por estrés como el MIC, y si se produce el compromiso de MICA se puede liberar una señal activadora. Las proteínas MIC son expresadas por los queratinocitos, las células endoteliales y varias líneas de monocitos que incluyen a los precursores de las células Th1. El gen MICA ha sido propuesto como un factor de riesgo genético para la EB añadido al HLA B51⁷. De esta forma, las células V γ 9V δ 2 podrían ser las causales de la cronicidad y la, largo tiempo debatida, autoinmunidad de la EB¹.

Las quimiocinas son una familia de pequeñas proteínas que intervienen en la atracción y extravasación de los leucocitos dentro y fuera de los tejidos. La IL-8 fue la primera quimiocina identificada en la EB y la más estudiada. Incluso sus concentraciones séricas se consideran un mejor marcador de la actividad de la enfermedad que la PCR⁸. También tienen un papel en la diferenciación de los linfocitos Th en Th1 y Th2. Pueden también actuar como factores de riesgo para la trombosis por su capacidad de incrementar la síntesis de factores procoagulantes y fibrinógeno o contribuir a un estado procoagulante mediante activación del endotelio. Hay una enorme cantidad de estudios sobre la tendencia trombótica aumentada en la EB, con resultados diferentes y a veces contradictorios. Tomados como un todo indican que la trombosis es un fenómeno secundario en la EB en el que la actividad proinflamatoria de las quimiocinas y sus receptores pueden tener su papel^{9,10}.

A modo de resumen podemos recordar que el dato característico de la etiopatogenia de la EB es la hiperreac-

tividad neutrofílica, sin que se pueda determinar si es primaria o estimulada por citocinas, que hay una respuesta inmunitaria mediada por células T, de las cuales las CD4⁺ son las células predominantes en el infiltrado inflamatorio, y que las células T periféricas tienen un patrón de citocinas Th1¹¹.

¿Es una vasculitis?

Aunque un único modelo de vasculitis para los pacientes con EB ha generado un considerable interés entre los investigadores, su clasificación como una vasculitis sistémica permanece en discusión. La EB afecta tanto arterias como venas de todos los tamaños¹². En algunas lesiones se puede observar el daño directo de la pared del vaso, como ocurre en las aftas orales y genitales, en las lesiones cutáneas leucocitoclásticas, en las lesiones de pseudoeritema nudoso o en la miositis focal. También se puede observar de forma directa daños vasculares en las uveítis o en la histología de los aneurismas o las trombosis de grandes venas. Sin embargo, hay lesiones en que el daño de la pared vascular no aparece, como es el caso de las lesiones de pseudoacné y el cerebro. Además, ningún tipo de célula predomina en las lesiones vasculíticas, y los depósitos de inmunocomplejos sólo se observan en algunos pacientes¹³.

¿Es un síndrome autoinflamatorio?

Muy recientemente se incluye a la EB dentro de los síndromes autoinflamatorios. Éstos forman una nueva categoría de enfermedades hereditarias, caracterizadas por mutaciones genéticas específicas, ausencia de títulos altos de anticuerpos específicos y ataques inflamatorios paroxísticos repetidos autolimitados sin factores precipitantes evidentes. Inicialmente se consideraban muy relacionadas con el “gen de la autoinflamación”, el CARD15/NOD2, característico de la enfermedad de Crohn, y ahora se relacionan con las mutaciones en 5 genes distintos (MEFV, R92Q, mevalonato cinasa [MVK], síndrome autoinflamatorio inducido por frío [CIAS 1], proteína 1 interactiva con la fosfatasa de la prolina/serina/treonina [PSTPIP 1]) actualizados regularmente en la *web* de INFEVERS, y que se corresponden con: a) FMF (fiebre mediterránea familiar) prototipo, la más frecuente, las demás son muy raras; b) MKD (enfermedad por déficit de mevalonato cinasa), completa o incompleta: HIDS (síndrome hiper-IgD); c) TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del TNF); d) CAPS (síndromes periódicos asociados a la criopirina), incluye síndrome Muckle-Wells, sordera-amiloidosis, y e) síndrome PAPA (síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné). Algunos autores incluyen la granulomatosis artro-úveo-cutánea o síndrome de Blau o síndrome de Jabs con

mutación NOD2/CARD15 en relación con el síndrome PAPA, y también incluirían las formas severas con dicha mutación de la enfermedad de Crohn.

La revista *Clinical and Experimental Rheumatology* edita un suplemento anual dedicado a la enfermedad de Behçet y a la fiebre mediterránea familiar (FMF). Desde el quinto monográfico (2005), se titula “Behçet’s disease and other autoinflammatory conditions”, y en su página *web* justifican que ambas entidades, la EB y la FMF, tienen una peculiar distribución geográfica, la cuenca mediterránea (y el oriente medio y lejano para la EB); ninguna tiene “características autoinmunitarias” en términos de expresión de la enfermedad ni de laboratorio, y son conocidas coloquialmente como “autoinflamatorias”. Ambas sirven como modelos para la investigación en la genética de las enfermedades complejas y la inflamación.

Ciertas similitudes clínicas, su naturaleza episódica (anteriormente, clasificadas ambas como síndromes periódicos) y la importancia de la activación granulocítica en su patogénesis, llevaron a investigar las coincidencias genéticas. Así, se describió una alta frecuencia de mutaciones MEFV (FMF) en pacientes con EB relacionadas con su etnia¹⁴. Hallazgos similares obtuvieron otros grupos de investigación que confirman los mismos datos y encuentran una asociación entre la presencia de las mutaciones MEFV y la severidad de la vasculitis¹⁵; recientemente se describió que la mutación R92Q en el gen TRAPS (*tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*), que causa otro defecto de la inmunidad innata, está aumentada en la EB¹⁶.

Sin embargo, los mismos autores que encontraron la relación con el gen de la FMF investigaron el ADN de 97 pacientes en busca de genes de los otros síndromes y no identificaron ninguna asociación relevante entre la EB y los genes causales de MKD, CAPS o PAPA¹⁷. En España, Espinosa et al¹⁸, del Hospital Clínico de Barcelona, encuentran datos similares. Con el objetivo de evaluar si FMF, TRAPS y EB están genéticamente relacionados realizan la determinación de MEFV (exones 10 y 2) y TNFRSF 1A (exón 4) en 50 pacientes con EB y 100 controles. Los resultados fueron: MEFV, 1 EB/5 controles; TNFRSF 1A, 1 EB/4 controles, por lo que concluyen que no hay asociación genética entre FMF o TRAPS con EB en su serie de pacientes. Yazici et al¹⁹ se muestran críticos también con esta denominación, y aunque la consideran en cierto modo útil por el atractivo que el término “autoinflamación” puede tener para los investigadores, hacen algunas puntualizaciones. Aparte de la aislada asociación con la mutación MEFV¹⁴, no se han descrito mutaciones que afecten a los genes CARD/NOD en la EB, y los datos sobre los polimorfismos del TNF no son concluyentes. Los síndromes autoinflamatorios, probablemente por su condición monogénica, son mucho menos frecuentes que la EB, que probablemente tenga un sustrato poligénico.

La mayoría se inicia en la infancia, mientras que la EB pediátrica es rara. Las crisis paroxísticas de unas pocas horas a unas semanas con serositis frecuente y fiebre, que los caracteriza, no son típicos de la EB. Más aún, la vasculitis extensa, la hipercoagulabilidad y el curso progresivamente menos agresivo después de los 40 años son mucho más típicos de la EB. De hecho, la principal diferencia es el curso de la enfermedad, los síndromes autoinflamatorios evolucionan en brotes de forma implacable, mientras que la EB declina con el paso del tiempo en la inmensa mayoría de los casos.

Los criterios de diagnóstico y clasificación

Otro interesante tema de continuo debate entre los investigadores hace referencia a los criterios diagnósticos. Desde su publicación en *The Lancet* en 1990, los criterios del Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet se han convertido en el sistema de referencia para la mayoría de los trabajos. Publicados como criterios diagnósticos, realmente la intención era elaborar un sistema de clasificación uniforme para la selección de pacientes para análisis clínicos²⁰. La comparación con otros sistemas de criterios (Curth, Classification Tree, Iran, Japan revised, Cheng & Zhang, Corea, Dilsen revised, Hubault & Hamza, O'Duffy, Hewitt revised, Mason & Barnes...) anteriores o posteriores no es infrecuente. Además, su uso como herramienta diagnóstica puede retrasar la identificación de muchos pacientes, ya que exige la presencia de aftas orales (que pueden no estar al inicio de la enfermedad hasta en un 24%), y no incluye manifestaciones características de la enfermedad, tanto frecuentes (vasculares) como infrecuentes (neurológicas).

Por este motivo, e impulsado por el investigador iraní Davatchi, está actualmente en marcha un intento de renovación de los criterios del grupo internacional. En un primer paso, se hizo la comprobación de su sensibilidad/especificidad en pacientes procedentes de un gran número de países, entre ellos España, y los resultados se presentaron en la Conferencia Internacional de Lisboa en 2006. De un grupo de 3 sistemas de criterios en formato tradicional y 3 en formato de árbol o algoritmo, se seleccionó uno de cada grupo y, tras una votación, se eligió el formato tradicional. El nuevo sistema de criterios, que incluye las manifestaciones vasculares y puntúa pero no exige las aftas orales, está pendiente de la validación internacional y de su posterior publicación.

Aspectos terapéuticos

Hay tres referencias recientes que revisan la actualidad y la evidencia en el tratamiento de la EB²¹⁻²³. En estos estudios se destaca la falta de ensayos clínicos en número

TABLA 1. Recomendaciones para la selección de pacientes para tratamiento con agentes anti-TNF en la enfermedad de Behçet

Los criterios para seleccionar a un paciente para este tratamiento serían:

Diagnóstico definitivo de enfermedad de Behçet

Presencia de actividad, incluidos signos objetivos de inflamación (BDAl)

Fracaso, contraindicaciones o intolerancia previos con los tratamientos que hayan demostrado eficacia en la enfermedad de Behçet, combinados o no con dosis bajas de corticoides (dosis equivalente de 7,5 mg/día de prednisolona)

Ausencia de contraindicaciones para el tratamiento con anti-TNF

Tomado de *Rheumatology*. 2007;46:736-41.

y calidad necesarios para obtener resultados evidentes y, especialmente, en el más reciente uso de las nuevas terapias biológicas. Por este motivo, un grupo de expertos²³ revisa exhaustivamente las publicaciones de pacientes tratados con antagonistas del TNF α y proponen un sistema de selección (tabla 1) y unas recomendaciones (tabla 2) basadas en los resultados de los estudios y en su experiencia.

Sin duda, la aparición de infliximab, etanercept y, más recientemente, adalimumab, ha revolucionado el enfoque terapéutico de esta enfermedad. Quedan, sin embargo, importantes lagunas, ya que estos medicamentos no parecen resolver las complicaciones trombóticas de grandes vasos y hacen falta más datos para considerar su efecto en los aneurismas pulmonares y la afectación neurológica parenquimatosa. Una decisión especialmente difícil es la anticoagulación, la inmunosupresión o ambos, cuando hay trombosis. La anticoagulación parece menos eficaz que los inmunosupresores para prevenir la reparación de los síntomas²⁴.

Un instrumento relativamente reciente que ayuda a tomar decisiones terapéuticas es la escala de actividad (*Behçet's disease activity index*) que se puede encontrar en la página *web* de la sociedad internacional de la EB, y que próximamente podrá usarse en castellano.

La EB en España

En los últimos años, la producción de artículos sobre la EB en España es escasa. Hay interés en hacer un censo de pacientes, pero los intentos realizados hasta ahora fueron infructuosos. Una dificultad especial es el carácter multidisciplinario de la EB. Los reumatólogos, las unidades mixtas oftalmo-reumatológicas, las unidades de enfermedades autoinmunitarias, generalmente limitadas a médicos internistas, así como los dermatólogos, neurólogos y cirujanos vasculares, deben participar en el estudio de la EB. Podría ser un punto de partida para realizar estudios epidemiológicos, clínicos y una necesaria base de datos de pacientes tratados con agentes bioló-

TABLA 2. Recomendaciones para la prescripción de agentes anti-TNF en la enfermedad de Behçet

Manifestación	Nueva (no previa)	Casos recidivantes/resistentes
Inflamación intraocular del segmento posterior	En afectación unilateral con agudeza visual < 0,2 se puede considerar infliximab (a) En la afectación bilateral el infliximab (a) puede ser usado como tratamiento de primera línea	En pacientes con 2 o más episodios/año a pesar de o intolerantes a dosis adecuadas (b) de AZA y/o Cs, o IFN α -2a combinado con prednisolona se puede usar infliximab (c)
Inflamación intraocular del segmento anterior	No recomendado	No recomendado
Afectación parenquimatosa del sistema nervioso central	No recomendado	En pacientes con resistencia a tratamiento con pulsos de ciclofosfamida y prednisolona (1 mg/kg/día) o en aquellos con recidivas mientras están en tratamiento de mantenimiento con AZA (b) y prednisolona (< 7,5 mg/kg/día), se puede intentar infliximab (c)
Inflamación intestinal	No recomendado	En pacientes en que hayan fracasado 2 inmunosupresores (b) y requieran prednisolona (> 7,5 mg/día) se puede usar infliximab (c)
Afectación vasos grandes	Datos insuficientes	Datos insuficientes
Manifestaciones mucocutáneas	No recomendado	En pacientes con pobre calidad de vida a pesar de o intolerantes a dosis adecuadas (b) de AZA, colchicina o talidomida y que requieran prednisolona (> 7,5 mg/día) se puede usar infliximab
Artritis	No recomendado	En pacientes que hayan fracasado con 2 inmunosupresores (b) incluido metotrexato y requieran prednisolona (> 7,5 mg/día), se puede usar etanercept (d) o infliximab (c)

AZA: azatioprina; Cs: ciclosporina; IFN: interferón.
Tomado de Rheumatology. 2007;46:736-41.

gicos. En una búsqueda de los últimos 5 años, hemos localizado los artículos españoles sobre este tema²⁵⁻⁴⁸.

La Asociación española de pacientes con EB (www.behçet.es) puede proporcionar ayuda e intercambio de información y experiencias.

Bibliografía

- Kalaycıyan A, Zouboulis CC. An update on Behçet's disease. *J EADV*. 2007;21:1-10.
- Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, Ha MK, Baik JH, et al. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2025-35.
- Radons J, Multhoff G. Immunostimulatory functions of membrane-bound and exported heat shock protein 70. *Exerc Immunol Rev*. 2005;11:17-33.
- Pratesi F, Moscato S, Sabbatini A, Chimenti D, Bombardieri S, Migliorini P. Autoantibodies specific for enolase in systematic autoimmune disorders. *J Rheum*. 2000;27:109-15.
- Verjans GM, van Hagen PM, van der Kooij A, Osterhaus AD, Baarsma GS. V 9V 2 T cells recovered from eyes of patients with Behçet's disease recognize non-peptide prenyl pyrophosphate antigens. *J Neuroimmunol*. 2002;130:46-54.
- Spada FM, Grant EP, Peters PJ, Sugita M, Melián A, Leslie DS, et al. Self-recognition of CD1 by T cells: implications for innate immunity. *J Exp Med*. 2000;191:937.
- Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y, et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: a strong association of six GCT repetitions with Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997;94:1298-303.
- Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology*. 2000;201:37-9.
- Aken BE, den Heijer M, Bos GMJ, van Deventer SJH, Reitsma PH. Recurrent venous thrombosis and markers of inflammation. *Thromb Haemost*. 2000;83:536-9.
- Neumann FJ, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, et al. Effect of human recombinant interleukin-6 and interleukin-8 on monocyte procoagulant activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:3399-405.
- Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nature Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:148-55.
- Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol*. 1992;19:341-3.
- Ehrlich GE. Vasculitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14:81-8.
- Toutou I, Magne X, Molinari N, Navarro A, Le Quellec A, Picco P, et al. MEFV mutations in Behçet's disease. *Hum Mutat*. 2000;16:271-2.
- Atagundunz P, Ergun T, Direskeneli H. MEFV mutations are increased in Behçet's disease (BD) and are associated with vascular involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 Suppl 30:S35-7.
- Amoura Z, Dode C, Hue S, Caillat-Zucman S, Bahram S, Delpech M, et al. Association of the R92Q TNFRSF1A mutation and extracranial deep vein thrombosis in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2005;52:608-11.
- I Kone-Paut, E Sanchez, A Le Quellec, R Manna, I Toutou. Autoinflammatory gene mutations in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:832-4.
- Espinosa G, Arostegui JJ, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yague J, et al. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23 Suppl 38:S64-6.
- Yazici H, Fresko I. Behçet's disease and other autoinflammatory conditions: What's in a name? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S1-2.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for the diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
- Pipitone N, Olivieri O, Cantini F, Triolo G, Salvarani C. New approaches in the treatment of Adamantiades-Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:25-32.
- Yurdakul S. Evidence-based treatment of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24 Suppl 42:S53-5.
- Sfikakis 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.

24. Kahraman O. Long-term course of deep venous thrombosis in patients with Behçet's disease [resumen]. *Arthritis Rheum.* 2003;48 Suppl:S385.
25. Ricart JM, Todoli J, Vilata JJ, Calvo J, Roman J, Santaolalia M, et al. [Behçet disease: study of 74 patients]. *Med Clin (Barc).* 2006;127:496-9.
26. Ricart JM, Vaya A, Todoli J, Calvo J, Villa P, Estelles A, et al. Thrombophilic risk factors and homocysteine levels in Behçet's disease in eastern Spain and their association with thrombotic events. *Thromb Haemost.* 2006;95:618-24.
27. Ricart JM, Vaya A, Santaolalia M, Espana F, Aznar J. Dyslipidaemia in Behçet's disease as a thrombotic risk factor. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1248-9.
28. Ricart JM, Vaya A, Todoli J, Calvo J, Contreras MT, Espana F, et al. Haemorheological alterations in Behçet's disease are not related to a tendency for venous thrombosis. *Thromb Res.* 2005;115:399-404 [fe de erratas: *Thromb Res.* 2006;117:355].
29. Navarro S, Ricart JM, Medina P, Vaya A, Villa P, Todoli J, et al. Activated protein C levels in Behçet's disease and risk of venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2004;126:550-6.
30. Simo M, Ricart JM, Santaolalia M, Orti G, Vaya A. Erythrocyte deformability does not seem to be altered in Behçet's disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2007;36:83-8.
31. Vaya A, Todoli J, Santaolalia ML, Calvo J, Aznar J. Erythrocyte aggregation in Behçet's disease determined with the Sefam and Myrenne aggregometer. Lack of association with thrombosis and uveitis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2005;33:389-96.
32. Vaya A, Ricart J, Todoli J, Mico L, Contreras T, Aznar J. Do hemorheological alterations play any role in the development of thrombotic events in Behçet's disease? *Clin Hemorheol Microcirc.* 2004;30:411-4.
33. Munoz-Saa I, Cambra A, Pallares L, Espinosa G, Juan A, Pujalte F, et al. Allelic diversity and affinity variants of MICA are imbalanced in Spanish patients with Behçet's disease. *Scand J Immunol.* 2006;64:77-82.
34. Espinosa G, Arostegui JJ, Plaza S, Rius J, Cervera R, Yague J, et al. Behçet's disease and hereditary periodic fever syndromes: casual association or causal relationship? *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 Suppl 38:S64-6.
35. Gomez-Puerta JA, Espinosa G, Miro JM, Sued O, Llibre JM, Cervera R, et al. Behçet's disease in an HIV-1-infected patient treated with highly active antiretroviral therapy. *Isr Med Assoc J.* 2006;8:513-4.
36. Penafiel Burkhardt R, Callejas Rubio JL, Jimenez Alonso JF, Ortego Centeno N. [Behçet's disease in Spain]. *Med Clin (Barc).* 2007;128:717.
37. Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Ruiz-Villaverde R. Urticaria and angioedema in a patient with Behçet's disease treated with adalimumab. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24 Suppl 42:S128.
38. Sanjuan Portugal FJ, Traspas Tejero R, Llanos Chavarri C, Sanchez Munoz LA, Castiella Herreros J, Naya Manchado J. [62 year old woman with orogenital apthosis, eye lesions and chondritis]. *Rev Clin Esp.* 2006;206:528-30.
39. García Hernández FJ, Ocana Medina C, Mateos Romero L, Sánchez Roman J, García Solís D, Franco-Baux JR, et al. [Usefulness of brain SPECT with HMPAO-99mTc and psychological tests for diagnosis of neurological involvement in Behçet's disease]. *Med Clin (Barc).* 2002;119:447-50.
40. Moraleda-Cibrian M, Aracil-Martínez MA, Ercilla-González G, Ros-Viladoms J, Cusi-Sánchez V, González-Pascual E, et al. [Early onset Neurobehçet's disease]. *Rev Neurol.* 2006;42:150-2.
41. Caballol N, Domínguez A, Vidaller A, Martínez-Yelamos S. [Endovascular treatment of carotid and pulmonary aneurysms in Behçet's disease]. *Neurología.* 2005;20:370-3.
42. García García O, Vidaller Palacin A, Muñoz Sánchez J, Roca Linares G. [Granulocyteapheresis in ocular Behçet's disease resistant to medical treatment]. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004;79:335-40.
43. Moises J, Torregrosa JV, Ybarra J, Oppenheimer F. Renal transplantation in a CANCA(+) patient with Behçet disease and rapidly progressive glomerulonephritis. *Clin Nephrol.* 2004;61:357-9.
44. Vidaller Palacin A, Robert Olalla J, Sanuy Jiménez B, Rufi Rigau G, Folch Civit J, Charre González A. [Behçet's disease therapy review]. *An Med Interna.* 2002;19:594-8.
45. Benitez-del-Castillo JM, Martínez-de-la-Casa JM, Pato-Cour E, Mendez-Fernandez R, Lopez-Abad C, Matilla M, et al. Long-term treatment of refractory posterior uveitis with anti-TNFalpha (infliximab). *Eye.* 2005;19:841-5.
46. García-Pinilla JM, Pombo Jiménez J, Carretero R, González-Cocina E. Disfunción ventricular izquierda asociada a la enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc).* 2005;124:558-9.
47. Soletto MJ, Marcos L. Behçet's disease involving the breast. *Eur Radiol.* 2002;12 Suppl 3:S98-100 [Epub 2002 Jun 19].
48. García-Aparicio AM, Leal MA, Platero M, Beneyto P. Enfermedad de Behçet en tratamiento con ciclosporina y crisis comiciales: el dilema diagnóstico. *Rev Clin Esp.* 2007;207:422-6.