

Caso clínico

Adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Behçet

Fernando Jorge Abaroa Cantú,¹ Sagrario Hierro Orozco,² Víctor Jaimes Hernández,³ Rosa María Zazueta López⁴

RESUMEN

La enfermedad de Behçet es un padecimiento inflamatorio, multisistémico y crónico que evoluciona por brotes. Es más común en Asia y en los países de la cuenca mediterránea oriental. En México no existen estudios epidemiológicos ni estadísticos al respecto. Es una afección de difícil diagnóstico por las numerosas y variadas manifestaciones clínicas y porque no se dispone de pruebas de laboratorio patognomónicas. El retraso en el diagnóstico, frecuente en áreas de baja prevalencia, como en el caso de nuestro país, aumenta la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con esta afección. Se exponen los casos de dos pacientes con enfermedad de Behçet, quienes recibieron adalimumab para controlar el padecimiento. Ambos habían recibido terapia inmunosupresora con evolución tórpida y efectos secundarios. Se logró buena respuesta clínica durante 40 meses, sin que se detectaran efectos adversos serios relacionados con este agente biológico anti-TNF.

Palabras clave: adalimumab, enfermedad de Behçet, Humira®, terapia biológica.

ABSTRACT

Behçet's disease is a multiorgan and chronic inflammatory condition that appears as outbreaks of oral, ophthalmic and cutaneous lesions. It is more common in Asia and countries overlying the Mediterranean border. There are not epidemiologic nor statistic studies in Mexico. It is considered a disease that implies a clinical challenge due to the variety of multisystemic manifestations and due to the fact that there is no laboratory test or pathognomonic signs to diagnose it. This article reports two cases in which Behçet's disease was treated with adalimumab. Both patients had been treated with immunosuppressants having poor outcomes and adverse effects to the drugs applied. We obtained an adequate clinical response to adalimumab during 40 months without reporting adverse effects related to the drug.

Key words: adalimumab, Behçet's disease, Humira®, biologic treatment.

- ¹ Servicio de Medicina Interna. Departamento de Dermatología. Hospital Regional ISSSTE Monterrey, Nuevo León.
² Jefe del Servicio de Dermatología. Profesor adscrito al curso de especialidad de Dermatología, UNAM.
³ Médico adscrito al Servicio de Dermatología. Profesor adscrito al curso de especialidad de Dermatología, UNAM. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.
⁴ Servicio de Dermatología, Unidad de Dermatooncología. Residente del curso de alta especialidad de Dermatooncología y Cirugía Dermatológica, Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Fernando Jorge Abaroa Cantú. Hospital Regional ISSSTE Monterrey. Servicio de Medicina interna, Departamento de Dermatología. Adolfo López Mateos 122, colonia Burócratas Federales, CP 64338, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: abaroadr@intercable.net

Recibido: mayo, 2013.
 Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Abaroa-Cantú FJ, Hierro-Orozco S, Jaimes-Hernández V, Zazueta-López RM. Adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Behçet. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:371-377.

www.nietoeditores.com.mx

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica. Sus manifestaciones más frecuentes son aftas orogenitales, poliartritis, afectación ocular (uveítis) y cutánea (eritema nudoso, foliculitis y fenómeno de patergia).^{1,2}

La prescripción de agentes biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como parte del tratamiento de las vasculitis sistémicas, es cada vez más frecuente.³

Adalimumab (Humira®) es un anticuerpo anti-TNF alfa humano que se administra vía subcutánea cada 14 días.

En la bibliografía médica se describen casos de enfermedad de Behçet tratados con adalimumab con buena respuesta clínica.⁴⁻¹²

Se comunica el caso de dos pacientes con enfermedad de Behçet tratados con adalimumab y se hace una breve revisión de los conceptos de esta entidad.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina, de 43 años de edad, con antecedentes de infecciones de las vías respiratorias superiores severas durante la infancia y migrañas. En 2005 tuvo artralgias, aftas orales recidivantes y pustulosis cutáneas en brotes. En 2007 padeció úlceras genitales, cefaleas muy intensas y ojos ardorosos (Figuras 1 y 2).

En los 24 meses transcurridos desde la aparición de las pústulas y las aftas orales, en tres ocasiones padeció artralgias, cefaleas, aftas orales, úlceras genitales y pustulosis que remitían parcialmente con esteroides administrados vía oral. Su tratamiento inició con prednisona



Figura 1. Afta oral (caso 1).



Figura 2. Pustulosis cutáneas (caso 1).

a dosis de 25 a 50 mg al día durante 18 meses, al término de los cuales se decidió suspender el tratamiento debido a que manifestó síndrome de Cushing. Se propusieron otros inmunosupresores, que fueron rechazados por la paciente, por lo que se prescribió dapsona a dosis de 100 mg al día vía oral. Debido a que la paciente tuvo efectos secundarios moderados se suspendió el medicamento al mes de iniciado. Ante la sospecha de enfermedad de Behçet se realizó una biopsia de piel, que reportó vasculitis leucocitoclástica. Se hizo una prueba de patergia (Figura 3), mediante la inyección intradérmica de 0.1 mL de suero fisiológico en el antebrazo, que fue positiva, al aparecer una pústula en el sitio de aplicación. La paciente fue valorada por médicos del Servicio de Oftalmología, que diagnosticaron xeroftalmia sin datos de uveítis, y por médicos de los Servicios de Reumatología y Neurología, que descartaron síntomas asociados. Se realizó, además, una biometría hemática, que reportó hemoglobina y hematocrito en cifras normales, VSG 24; proteinograma, PCR (reacción en cadena de la polimerasa), complemento C3, C4, y bioquímica normales; anticuerpos anti-ADN nativo; ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos) negativos, así como otros exámenes generales también con resultados negativos.

En diciembre de 2008 inició el protocolo para la prescripción del biológico. Se encontró PPD positivo, por lo que se prescribió isoniazida a dosis de 300 mg al día, antes de iniciar con adalimumab a dosis de 40 mg cada 15 días vía subcutánea, después de una dosis de impregnación de acuerdo con el esquema recomendado.



Figura 3. Prueba de patergia positiva (caso 1).

A 48 meses de la administración del biológico se reportó una recidiva posterior a una infección dental, que se alivió con antibióticos y suspensión temporal del biológico. Aparecieron aftas aisladas relacionadas con infecciones leves de las vías respiratorias superiores, y a cinco años de administración de adalimumab, no ha habido ningún otro síntoma o efecto adverso (Figura 4).



Figura 4. Lesión oral postratamiento (caso 1).

Caso 2

Paciente masculino, de 21 años de edad, sin antecedentes de importancia. Inició en 2005 con una dermatosis localizada en las extremidades inferiores; ingresó al Servicio de Pediatría en el que recibió el diagnóstico de eritema nudoso en estudio y rinosinusitis crónica con antiestreptolisina de 1,592 U. Se trató con dosis altas de penicilina y el paciente tuvo infecciones de las vías respiratorias superiores por estreptococo en repetidas ocasiones, así como estomatitis diagnosticada de origen herpético, que se trató con antivirales. Dos meses después inició con fiebre, cefalea, eritema nudoso con centro necrótico en las lesiones, que terminó en cicatriz atrófica (Figura 5).

Se realizó biopsia de un nódulo, que reportó vasculitis linfocítica. Fue valorado por médicos del Servicio de Reumatología, que indicaron esteroides sistémicos y antibióticos. Al año de tratamiento el paciente manifestó pustulosis en las extremidades inferiores, nudosidades, aftosis oral, artralgias, infecciones repetitivas de las vías respiratorias y datos de síndrome de Cushing. No hubo alteraciones oculares; se continuó con el mismo tratamiento y sólo se reajustó la dosis de esteroides. Dos años después



Figura 5. Múltiples lesiones con cicatriz atrófica (caso 2).

del inicio del cuadro tuvo lesiones nódulo-necróticas en los miembros inferiores, artralgias y cefalea. Se realizaron cultivos de las lesiones y se encontró estafilococo resistente a penicilina, por lo que se remitió a interconsulta con médicos del servicio de Infectología, que indicaron rifampicina. Cuatro meses después tuvo exulceraciones en el surco balanoprepucial. Su médico tratante decidió iniciar con azatioprina vía oral.

En marzo de 2009 el paciente tuvo dermatosis diseminada a la cavidad oral y al pene, constituida por aftas y úlceras, acompañadas de artralgias; se le realizó una prueba de patergia, que fue negativa y se diagnosticó enfermedad de Behçet. Debido a múltiples recaídas durante cuatro años, se inició la administración de adalimumab a dosis de 40 mg vía subcutánea cada 15 días, después de impregnación y previo protocolo de administración del biológico.

El paciente tuvo un seguimiento de 40 meses, en los que sólo manifestó una infección ótica y una úlcera en el pene, que se alivió con antibióticos y al suspender el biológico durante un mes. Tuvo, además, tiña microspórica de la mano, contagiada por su mascota, que se curó sin secuelas, tratada exitosamente con antimicóticos tópicos.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet la describió en 1937 el médico turco Hulusi Behçet como un síndrome caracterizado por aftas orales, úlceras genitales y uveítis. Es más común en los países de la cuenca mediterránea oriental y en Asia (an-

tigua ruta de la seda), y muy frecuente en Turquía, con 80 a 370 casos por cada 100,000 habitantes. En Norteamérica y norte de Europa es de 1 por cada 15,000 a 500,000 personas.¹ En España, la prevalencia es baja, estimada en 5 a 10 casos por cada 100,000 habitantes. En México no se conoce la prevalencia.

Afecta a adultos jóvenes entre 20 y 40 años. Predomina en la mujer, en las áreas menos prevalentes, y en el hombre, en las de mayor prevalencia.^{13,14} Es una enfermedad inflamatoria multisistémica crónica que evoluciona por brotes. Tradicionalmente se ha incluido en el grupo de las vasculitis de vasos pequeños por inmunocomplejos, junto a otras enfermedades, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren. Sin embargo, afecta a venas y arterias de cualquier tamaño, y en algunas lesiones, como las cerebrales y las de pseudoacné, no hay daño directo de la pared vascular.¹⁵ La causa se desconoce. Hay una predisposición genética que precisa de uno o varios desencadenantes desconocidos, pero revisiones recientes apuntan hacia microorganismos (virus, micobacterias, estreptococos¹⁶⁻¹⁹ y *Helicobacter pylori*²⁰).

La enfermedad de Behçet se ha asociado con genes HLA, como el HLA-B51/B512 y el gen MICA13 (factor de riesgo genético de enfermedad de Behçet) y con otros genes no HLA, como el gen 1-ICAM, gen sintetasa óxido nítrico endotelial, gen de TNF²⁰⁻²² y gen MEFV.²³ Los antígenos de los estreptococos aun no patógenos, ya sea en la cavidad oral, las amígdalas o en las caries, están estrechamente relacionados en pacientes que expresan el gen del HLA B51 como factor intrínseco en la patogenia de esta enfermedad. Recientemente se describió que la mutación R92Q en el gen TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*), que causa otro defecto de la inmunidad innata, está aumentada en la enfermedad.

En relación con la patogenia, en el suero de estos pacientes se detectaron anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA) tipo IgM anti-alfaenolasa. La alfaenolasa es una enzima intracelular que se expresa en la superficie de las células hematopoyéticas estimuladas por polisacáridos. Una vez en la superficie celular, se une a proteínas (proteínas de choque calórico, HSP) que interactúan con receptores específicos (receptores *toll-like*, TLR), para ser presentados al sistema inmunológico e inducir una respuesta mediada por los linfocitos T CD8, la secreción de citocinas proinflamatorias (interleucinas, factor de necrosis

tumoral alfa, interferón gamma), la formación de autoanticuerpos y complejos inmunológicos locales dirigidos al endotelio, lo que provoca fenómenos de vasculitis y, de manera secundaria, trombosis.

Los microorganismos mencionados pueden expresar en su superficie alfa-enolasa y otras proteínas, y desencadenar, mediante una reacción cruzada, esta misma respuesta inmunológica.²⁴ Otros aspectos de la enfermedad de Behçet son la hiperreactividad neutrofílica directa o mediada por citocinas, la participación predominante de los linfocitos *helper* Th 1, responsables de la hipersensibilidad retardada proinflamatoria,²⁵⁻²⁷ y la disfunción endotelial, característica de esta enfermedad, en la que se han implicado concentraciones altas de óxido nítrico y de homocisteína.²⁸⁻³⁰ Los pacientes cursan con un estado de hipercoagulabilidad, resultado del incremento de los factores de coagulación y del déficit de la proteína C reactiva, potente inhibidor de la coagulación.^{31,32}

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad de Behçet, no hay ninguna prueba de laboratorio patognomónica. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios del Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (ICBD) de 2006 que asignan dos puntos a las aftas genitales recurrentes y a las lesiones oculares, y un punto a las aftas orales recurrentes, lesiones cutáneas, lesiones vasculares (trombosis arteriales, venosas y aneurismas) y prueba de patergia positiva. Los pacientes con tres o más puntos son diagnosticados con esta enfermedad. La sensibilidad, la especificidad y la precisión de estos criterios es de 96.1, 88.7 y 93.8%, respectivamente.³³

La positividad de la prueba de patergia en zonas no endémicas es muy baja. En España varía entre 13 y 30%.³³

Las manifestaciones oculares son comunes en el curso de la enfermedad, pueden identificarse en 50% de los pacientes. Los sujetos con lesiones oculares generalmente tienen algunos síntomas, que incluyen: visión borrosa, dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, hemorragia conjuntival e hiperemia periglobal (como resultado de episcleritis). La uveítis anterior, con o sin hipopión (capa de pus en la cámara anterior), es el hallazgo más frecuente y es característica de la enfermedad de Behçet; se manifiesta de manera intermitente, cede espontáneamente, pero produce cambios estructurales, causando deformidad del iris y glaucoma secundario. La alteración más grave es la vasculitis retiniana, que puede afectar arterias y venas, y producir oclusión arterial, necrosis, neovascularización,

desprendimiento de retina y hemorragia vítrea. Con frecuencia, la afección es bilateral. El resultado final de la vasculitis retiniana es un ojo ciego y doloroso.

Otras manifestaciones son las neurológicas, que afectan a menos de 30% de los pacientes y son más frecuentes en hombres que en mujeres. Suelen estar precedidas por otras manifestaciones de la enfermedad en cinco a seis años. La enfermedad arterial es poco frecuente; la enfermedad venosa es más común que la arterial y es aún más frecuente en pacientes con prueba de patergia positiva o uveítis. La trombosis venosa es una manifestación temprana de la enfermedad de Behçet. En un estudio con 2,319 pacientes turcos con esta enfermedad, 53.3% tuvo trombosis venosa superficial y 29.8%, trombosis venosa profunda.^{34,35}

La artritis no es erosiva ni deformante. Las afectaciones pulmonar y cardíaca son poco frecuentes. Entre los trastornos gastrointestinales destacan las úlceras que afectan el íleon, el ciego y el colon ascendente, que pueden provocar perforación intestinal.

El pronóstico es más grave en jóvenes, varones, y en zonas endémicas. Las manifestaciones neurológicas, oculares, arteriales y venosas tienen mayor morbilidad y mortalidad.³⁶ Las manifestaciones oculares y neurológicas suelen progresar a pesar del tratamiento.² El retraso en el diagnóstico, frecuente en los países con baja prevalencia, incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes con esta enfermedad.^{37,38}

El tratamiento de la enfermedad de Behçet se basa en la administración de medicamentos que atenúan los síntomas, que modifican la enfermedad y en la incorporación novedosa de agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral.

Los costicoesteroides tópicos se administran para el tratamiento sintomático de las lesiones orales, cutáneas y de la uveítis anterior; se administran antiinflamatorios no esteroides en caso de eritema nudoso y manifestaciones articulares. Los fármacos que modifican el curso de la enfermedad son: colchicina, a dosis de 1-2 mg/día, indicada para tratar y prevenir las manifestaciones cutáneas y las articulares; levamisol, a dosis de 150 mg/día durante tres días consecutivos por semana, en el caso de lesiones mucocutáneas, articulares y uveítis leve; costicoesteroides orales, para reducir la inflamación, a dosis desde 5 mg/día, en úlceras orales, a 80 mg/día, en el caso de uveítis posterior o meningitis aséptica. Por lo general, se prescriben en asociación con fármacos citotóxicos. En este grupo están la azatioprina, la ciclosporina, la ciclofosfamida, el

metotrexato y el interferón alfa. Todos son eficientes en las formas graves de la enfermedad. La ciclosporina A es efectiva a dosis de 5 mg/kg por vía oral, y asociada con citotóxicos ha demostrado eficacia en manifestaciones oculares.

Los agentes biológicos anti-TNF, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, así como el interferón alfa, son la más reciente incorporación al tratamiento de la enfermedad de Behçet; se prescriben cuando los fármacos citotóxicos son ineficientes. Sin embargo, carecen de grandes series y no tienen estudios controlados con distribución al azar; excepto etanercept en las manifestaciones mucocutáneas y rituximab en las oculares. Su eficacia a largo plazo se desconoce, excepto del interferón alfa en las manifestaciones oculares, que ha demostrado buena respuesta en 92% de los casos.¹

En la patogenia de esta enfermedad se produce una alteración funcional de las células T, con incremento del TNF-alfa, que induce los síntomas inflamatorios,³⁹⁻⁴¹ por lo que la terapia inmunosupresora y con anti-TNF desempeña un papel importante en la patogenia de la misma. Existen múltiples publicaciones (principalmente estudios abiertos) con estos medicamentos que muestran su eficacia para controlar los síntomas.⁴²

En las recomendaciones de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR),⁴³⁻⁴⁵ los autores confirman la falta de evidencia sólida (ensayos clínicos con distribución al azar, doble ciego) de la eficacia de los fármacos en la enfermedad de Behçet, pero recomiendan, ante la afectación sistémica de la enfermedad, la prescripción de inmunosupresores (ciclosporina A, azatioprina, interferón alfa y anti-TNF).

Los dos casos comunicados reaccionaron a este medicamento, que mostró un buen perfil de seguridad sin observarse eventos adversos, sólo infecciones leves que se aliviaron sin problemas.

El tiempo medio de seguimiento con adalimumab fue de 44 meses (límites de 40 y 48).

Al comparar con otros estudios, se observó que la indicación más frecuente fue la escasa respuesta a tratamientos de primera elección.

CONCLUSIONES

Adalimumab es una opción terapéutica eficaz contra la enfermedad de Behçet. Si bien la evidencia publicada

hasta la fecha es limitada y se basa exclusivamente en series pequeñas de casos,⁴⁶ ésta muestra buena eficacia y tolerabilidad de este agente en pacientes con este tipo de vasculitis resistente a otros inmunosupresores; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar las dosis y regímenes de tratamientos óptimos y seguros.

Consideramos que adalimumab es una opción terapéutica en pacientes con enfermedad de Behçet resistentes al tratamiento convencional. No se detectó ningún efecto adverso, como se describe en la bibliografía.⁴⁵

REFERENCIAS

1. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789.
2. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Baltimore: Medicine*, 2003;82:60-76.
3. Chan AT, Flossmann O, Mukhtyar C, Jayne DR, et al. The role of biologic therapies in the management of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2006;5:273-278.
4. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007;21:824-825.
5. Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. Treatment of Behçet's disease with adalimumab. *Med Clin* 2008;131:438-439.
6. Belzunegui J, López L, Paniagua I, Intxausti JJ, et al. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:133-134.
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.
8. Lee SW, Lee SY, Kim KN, Jung JK, et al. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clin Rheumatol* 2010;29:91-93.
9. Ariyachaipanich A, Berkelhammer C, Nicola H. Intestinal Behçet's disease: Maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1769-1771.
10. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. Published online 2009.
11. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, et al. Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S112.
12. Van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, Jamnitski A, et al. Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007;66:565-566.
13. Mok CC, Cheung TC, Ho CT, Lee KW, et al. SO. Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol* 2002;29:1689-1693.
14. Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, Hizli N, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:139-141.
15. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992;19:341-343.
16. The Behçet's Disease Research Committee of Japan. Skin hyper-sensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease—a multicenter study. *J Rheumatol* 1989;16:506-511.
17. Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Yoshikawa K, et al. Antibody response to oral Streptococci in Behçet's disease. *Microbiol Immunol* 1992;36:815-822.
18. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, et al. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol* 1990;35:43-48.
19. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, et al. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-128.
20. Apan TZ, Gürsel R, Dolgun A. Increased seropositivity of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:885-889.
21. Chmaisse HN, Fakhoury HA, Salti NN, Makki RF. The ICAM-1 (469 T/C) gene polymorphism but not (241 G/A) is associated with Behçet's disease in the Lebanese population. *Neurosciences* 2006;11:187-190.
22. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-540.
23. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-813.
24. Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG, Gulbahar ZG, et al. Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2006;2006:41783.
25. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, et al. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2025-2035.
26. Itoh R, Takenaka T, Okitsu-Negishi S, Matsushima K, et al. Interleukin 8 in Behçet's disease. *J Dermatol* 1994;21:397-404.
27. Al-Dalaan A, Al-Sedairy S, Al-Balaa S, Al-Janadi M, et al. Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1995;22:904-907.
28. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol* 2006;35:472-475.
29. Kayikcioglu M, Aksu K, Hasdemir C, Keser G, et al. Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006;26:304-308.
30. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, et al. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-54.

31. Ates A, Aydintug O, Olmez U, Duzgun N, et al. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int* 2005;25:42-44.
32. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:850-857.
33. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002;112:37-43.
34. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD). *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:14-15.
35. Seyahi E, Melikoglu M, Yazici H. Clinical features and diagnosis of Behçet's syndrome. *Int J Adv Rheumatol* 2007;5:8.
36. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal IM, Yazganoglu KD, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2,319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-921.
37. Smith EL, Yazici Y. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's disease [consultado 2011]. Disponible en: www.uptodate.com; last literature review version 19.2.
38. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:532-539.
39. Davatchi F. New and innovative therapies for Behçet's Disease. *APLAR J Rheumatol* 2004;7:141-145.
40. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, et al. 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;24:128-132.
41. Verjans GM, van Hagen PM, van der Kooi A, Osterhaus AD, et al. Vgamma9Vdelta2 T cells recovered from eyes of patients with Behçet's disease recognize non-peptide prenylpyrophosphate antigens. *J Neuroimmunol* 2002;130:46-54.
42. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
43. Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736-741.
44. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, et al. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
45. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, 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;68:1528-1534.
46. Calvo-Catala J, Campos-Fernández C, Rueda-Cida A. Eficacia del adalimumab en la enfermedad de Behçet: descripción de 6 casos. *Reumatol Clin* 2011;7:258-261.