

Enfermedad de Behçet – un diagnóstico elusivo –

Dra. Rosario Taroco, Dr. Alejandro Fernández, Dr. Gabriel Maciel,
Dra. Sandra Consani, Dr. Jorge Facal

Clinica Médica "1". Facultad de Medicina. Hospital Maciel.
Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.

- **La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria crónica y de curso recidivante, caracterizada por úlceras orales y genitales, compromiso articular y uveítis.**
- **Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y su tratamiento se realiza en base a corticoides e inmunosupresores.**

Introducción e importancia

La enfermedad de Behçet es una enfermedad **inflamatoria crónica** con un curso recidivante.^(1, 2, 3, 4) Fue descrita por primera vez en 1937 por el dermatólogo turco Hulusi Behçet.

Su presentación clínica habitual es con **úlceras** orales y genitales recidivantes, compromiso **articular y uveítis**. Otras manifestaciones sistémicas son: lesiones cutáneas, neurológicas, gastrointestinales y vasculares. Puede comprometer vasos de cualquier tamaño, tanto arteriales como venosos. El compromiso renal y del sistema nervioso periférico es menos frecuente que en otras vasculitis.^(1, 2, 3, 4)

Se trata de una enfermedad de difícil diagnóstico y potencialmente letal si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz. El tratamiento depende del balance lesional, es decir, de los órganos y sistemas comprometidos.^(3, 4)

Epidemiología

La prevalencia de esta enfermedad en el mundo varía según las diferentes áreas geográficas. Es más frecuente en países del mediterráneo, Asia (en especial en Turquía) con 110 a 420 casos por cada 100.000 habitantes. En Europa y EEUU la prevalencia es menor (1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes). La afectación suele ser más grave en zonas de alta prevalencia.

La edad de aparición es entre los 25 y los 35 años. Los hombres se afectan en conjunto más en el Medio Oriente y las mujeres en Europa y EEUU, por lo que la distribución global es similar en ambos sexos.^(3, 4, 5)

Etiopatogenia

La etiología de esta enfermedad es desconocida. Los factores propuestos son **genéticos, infecciosos, inmunitarios e inflamatorios**.

Se ha descrito un patrón familiar y asociación al HLA-B51, que parece relacionarse con uveítis posterior, compromiso neurológico y mayor gravedad de la enfermedad. Otros genes relacionados son MICA 6, PERB, HLA B-NOB, etc.

Dentro de los agentes **infecciosos** involucrados se han descrito: *Streptococcus sp.*, *Streptococcus sanguis* (con un posible papel en el desarrollo de las aftas) y otros como *S. aureus* y *E. coli* que pueden intervenir a través de la activación linfocitaria. También se ha relacionado con el VHS, CMV y *Parvovirus B19*.

Los mecanismos **inmunológicos** parecen ser los de mayor relevancia. Participan proteínas del shock térmico, citocinas, alteraciones de la actividad de los neutrófilos y macrófagos así como fenómenos autoinmunes. Se han encontrado niveles elevados de anticuerpos contra micobacterias. Existe además una sobreexpresión de linfocitos T gamma-delta a nivel sistémico. Estudios experimentales demuestran:

- una sobreexpresión de CD11a, CD18 e ICAM-1,
- niveles elevados de inmunocomplejos circulantes (IC),
- autoanticuerpos frente a la mucosa oral,
- autoanticuerpos frente a células endoteliales (AECA).

Los autoanticuerpos de células endoteliales y en especial frente a alfa-enolasa y alfa tropomiosina podrían desempeñar un papel como mediadores de la inflamación y trombosis.

Los linfocitos adoptan el patrón Th2, pero existen niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias como la IL-12 y el FNT-alfa que se han relacionado con la actividad de la enfermedad.^(3,4,12)

Anatomía patológica

En general se trata de una **vasculitis de pequeño vaso con venulitis**. A nivel arterial se observa desde una reacción vascular neutrofílica hasta una vasculitis leucocitoclástica. También se ha descrito vasculitis necrotizante o granulomatosa con compromiso de arterias de mediano y pequeño calibre, capilares y venas. Estas lesiones vasculíticas se observan en boca, genitales, piel, ojos, epidídimo, etc. A nivel de los grandes vasos se observa vasculitis de la vasa vasorum. En las venas la vasculitis asienta fundamentalmente en la pared, con activación endotelial y plaquetaria que da lugar a la formación de trombos adherentes.^(1,4,5)

Manifestaciones clínicas

Si bien la mayoría de las lesiones son mucocutáneas, articulares y oculares, en ocasiones pueden predominar las manifestaciones neurológicas o digestivas y dar lugar a formas clínicas que se denominan **neuro y entero** Behçet.

El malestar general, astenia, adinamia, adelgazamiento y fiebre pueden estar presentes desde el inicio de la enfermedad.^(1,3,4,5)

Aftas

Las **úlceras orales** marcan con frecuencia el inicio de la enfermedad. Suelen ser extensas, muy dolorosas, de fondo amarillento con un borde eritematoso, superficiales y se resuelven espontáneamente al cabo de 1 a 3 semanas sin dejar cicatriz. Su localización puede ser en la cara interna de las mejillas, en labios, bordes de la lengua, paladar blando y orofaringe.

Si bien son similares a las aftas orales comunes, tienden a ser con mayor frecuencia múltiples y más extensas. Las lesiones en el paladar duro y en el dorso de la lengua son menos frecuentes.

Se clasifican en menores cuando su diámetro no supera los 10 mm o mayores si éste es mayor. También se las denomina herpetiformes cuando se presentan en forma de múltiples pequeñas úlceras que pueden confluir.

Las **úlceras genitales** se encuentran en escroto, en vulva y menos frecuentemente en el pene y vagina. También se pueden ver en periné y región perianal. Tienen similar aspecto a las orales y mayor tendencia a dejar cicatriz, lo que ayuda al diagnóstico.

Son menos recurrentes, muy dolorosas y más profundas que las orales, aunque en la mujer suelen ser indoloras y curarse sin dejar cicatriz. Puede haber también salpingitis y epididimitis.^(1,3,4,5,7)

Afectación ocular

Se presenta en un 25 a 75% de los casos. Constituye el síntoma inicial en el 10%. Es más frecuente en hombres. Las manifestaciones pueden ser unilaterales al inicio, pero típicamente el compromiso es bilateral y episódico.

Dentro del compromiso ocular se destaca la uveítis anterior (la más característica), uveítis posterior (la más frecuente), vasculitis retiniana e hipopión (exudado inflamatorio que forma un nivel visible de células en la cámara anterior y es un hallazgo típico de la uveítis anterior). La uveítis anterior suele remitir, aunque la aparición de episodios frecuentes conduce a alteraciones irreversibles tales como anomalías del iris y glaucoma secundario. La uveítis posterior y la vasculitis retiniana son las afecciones más severas dado que comprometen la agudeza visual, al igual que lo que sucede con la oclusión de la arteria de la retina y la neuritis óptica. Otras alteraciones que pueden estar presentes son: hemorragia vítrea, neovascularización retiniana, papiledema, cataratas y formación de sinequias.^(1,3,4,5,7)

Afectación cutánea

Las lesiones cutáneas se ven en el 73 al 94% de los casos. Las más frecuentes son las pústulas estériles, las lesiones acneiformes, la seudofoliculitis de dorso y raíz de miembros y el eritema nodoso (paniculitis septal). Las lesiones acneiformes son más frecuentes en aquellos pacientes que padecen artritis y son **indiferenciables del acné común**. Se han descrito otras lesiones como pioderma gangrenosa, síndrome de Sweet, vasculitis de pequeños vasos cutáneos, lesiones pustulosas, acneiformes y púrpura palpable.^(1,2,3,4,5)

Afectación articular

Este compromiso aparece en la mitad de los pacientes con esta enfermedad. La presencia de artralgiás es más frecuente que la artritis. La artritis en general es periférica, oligoarticular, simétrica o asimétrica, no erosiva ni deformante y predomina en medianas y grandes articulaciones: rodillas, tobillos, puños y codos. Suele presentarse durante las exacerbaciones de la enfermedad. También puede aparecer compromiso axial, sobre todo en aquellos pacientes HLA-B27.^(1,2,3,4,5)

Manifestaciones neurológicas

La afectación del SNC se observa en el 4 al 48% de los casos. En el 5% constituye la manifestación inicial. Son más frecuentes en el hombre con inicio precoz de la enfermedad. La cefalea es una manifestación frecuente e incluso pueden desarrollarse crisis migrañosas. El compromiso neurológico se debe a afección inflamatoria y menos frecuente, vascular. La vasculitis puede comprometer grandes vasos cerebrales y causar ictus, dilataciones

aneurismáticas, trombosis y hemorragia subaracnoidea. La mayoría de las veces se presentan como síndromes tronco-encefálicos o cortico-espinales (neuro-Behçet), trombosis de senos venosos e hipertensión intracraneana, meningitis aséptica y trastornos de conducta. La afectación neurológica central le otorga gravedad al cuadro clínico, tiene un curso con remisiones y exacerbaciones y puede dejar secuelas permanentes. Los casos con curso progresivo son aún de peor pronóstico. La demencia se ha visto hasta en un 30%. La neuropatía periférica es poco frecuente a diferencia de otras vasculitis.^(1,2,3,4,5)

Manifestaciones digestivas

Están presentes en el 3 al 25% de los casos. Pueden ser graves y llevar a la muerte, sobre todo por sus complicaciones. Se deben fundamentalmente a la aparición de úlceras similares a las orales que predominan en la región ileocecal. Luego le sigue en frecuencia el compromiso del colon transversal y ascendente y el esófago. Los pacientes pueden presentar dolor abdominal, diarrea, melenas, etc. La complicación más temible es la perforación intestinal. Puede ser difícil de diferenciar de las enfermedades inflamatorias intestinales.^(1,2,3,4,5)

Fenómenos tromboticos

La trombosis ocurre en el 25% de los pacientes. La trombosis venosa es más frecuente que la arterial (88% vs. 12%), y puede ser tanto superficial o profunda y predomina en miembros inferiores.

Varios estudios han demostrado niveles elevados del **complejo trombina-antitrombina** y de fragmentos de protrombina 1 y 2 en estos pacientes, así como de otros actores de la cascada de la coagulación (t-PA, FVW, complejo plasmina antiplasmina, baja concentración de trombomodulina, mutaciones del factor V de Leiden, resistencia a la proteína C activada, mutación de la protrombina, etc).

Hasta en el 50% de las series se ha encontrado como otro hallazgo patológico **anticuerpos anti-proteína S** con niveles normales de proteína

S. Esta puede ser una condición autoinmune adquirida.

El 67% de los pacientes con Behçet y antecedentes de trombosis presenta resistencia a la proteína C activada en comparación con 22% para los casos sin fenómenos tromboticos. Se ha hallado una expresión elevada de la mutación del factor V de Leiden en pacientes con vasculitis retiniana y enfermedad de Behçet. La mutación del gen 20210 de la protrombina también se puede encontrar con frecuencia en pacientes que asocian Behçet y trombosis. La presencia de anticuerpos antifosfolípidos no se ha relacionado patológicamente a eventos tromboticos y su presencia varía según las series de 0 a 46%.

Estas alteraciones reflejan la **activación de la cascada de la coagulación**, pero no son la única causa de la trombosis. La vasculitis es el principal proceso patológico y podría explicar, al menos en parte, los fenómenos tromboticos. La **lesión endotelial** es el desencadenante (la llave) del estado protrombotico en esta enfermedad. La asociación de factores protromboticos (genéticos y adquiridos) e injuria endotelial explican en conjunto la aparición de las complicaciones tromboticas.^(1,2,3,4,5,6)

Afectación vascular

La mayoría de las manifestaciones del Behçet se atribuyen a vasculitis, y esta enfermedad puede afectar vasos de todo tamaño y en ambos sectores de la circulación (arterial y venosa).

El compromiso vascular clínicamente evidente se presenta en el 17% de los casos con eventos tromboticos o de vasculitis.

La enfermedad arterial compromete con mayor frecuencia vasos de **pequeño calibre**, pero también puede afectar arterias de mediano y gran tamaño. El compromiso de grandes arterias ocurre en un tercio de los casos. La arteritis es culpable de manifestaciones como oclusiones y trombosis, aneurismas de aorta, arterias pulmonares, arteria poplítea, femoral, subclavia y menos frecuentemente carótida común.

Única combinación de Hierro, Acido Fólico y Complejo de vitaminas B.

Ferroglobin B12

Nutrientes especialmente indicados para:

- Embarazo y Lactancia
- Anemias
- Crecimiento
- Ciclos menstruales
- Convalecencia
- Estimula el apetito
- Post-Quirúrgico
- Mantiene niveles de hemoglobina

Cápsulas de liberación prolongada con excelente tolerancia gástrica.

100% natural sin orgános ni hormonas.

Seguro para celíacos, hipertensos, diabéticos, y no contiene colorantes, conservantes, azúcar, levadura, grasa, sal.

SpeiFar vitabiotics

El compromiso **arterial pulmonar** es particularmente característico y es muy importante su identificación precoz. La **hemoptisis** puede ser su forma de presentación.

El compromiso venoso trombotico es más frecuente que el arterial. Las formas de presentación incluyen la tromboflebitis superficial (que puede ser migratoria), trombosis venosa profunda, síndrome de vena cava, síndrome de Budd-Chiari y trombosis de senos cerebrales. La trombosis **venosa** es con frecuencia una característica precoz en la historia del Behçet.^(1,2,3,4,5)

Otras manifestaciones

Las manifestaciones **pulmonares** son muy frecuentes e incluyen la presencia de aneurismas arteriales, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis. La embolia pulmonar es muy poco frecuente. La presencia de fistulas arteriobronquiales puede dar lugar a síntomas respiratorios como disnea, dolor torácico, tos y hemoptisis. Se han descrito otras manifestaciones como trombosis venosa, infarto pulmonar, neumonía recurrente, bronquiolititis obliterante, etc.^(1,2,3,4,5,13)

A nivel **cardíaco** los pacientes pueden presentar arteritis coronaria con IAM, pericarditis, formación de aneurisma septal, arritmias ventriculares, etc. La aterosclerosis no tiene un curso acelerado como ocurre en otras enfermedades autoinmunes sistémicas (por ejemplo, el lupus eritematoso diseminado).

La afección **renal** también es infrecuente. El compromiso glomerular puede ir desde una lesión mínima hasta una glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Los pacientes con Behçet pueden asociar fibromialgia con cierta frecuencia (37% en alguna serie).^(1,2,3,4,5)

Diagnóstico

El diagnóstico de enfermedad de Behçet suele ser dificultoso, siendo frecuente que se retrase, sobre todo en pacientes con poca manifestación de síntomas.

No existen resultados de laboratorio patognomónicos de la enfermedad de Behçet, y por tanto, el diagnóstico debe fundamentarse en los hallazgos **clínicos**. Los criterios clínicos del "International Study Group" que se exponen en la tabla 1 son de ayuda para el diagnóstico. Tienen una sensibilidad (91%) y una especificidad (96%) muy elevadas.

Si bien la presencia de úlceras orales recurrentes constituye un criterio **obligatorio**, se sabe que el 3% de los pacientes pueden no presentarlas. Estos criterios fueron desarrollados para facilitar la inclusión de pacientes en estudios de investigación y no deberían ser aplicados en forma excluyente para el diagnóstico de casos individuales.

La prueba de **patergia** es de importancia diagnóstica y se realiza puncionando con una aguja estéril (20 a 25) en forma oblicua la piel del antebrazo. **Se considera positiva si aparece un nódulo eritematoso o una pústula de más de 2 mm a las 24 a 48 hs de la punción.**

Se deben excluir otras enfermedades que pueden manifestarse en forma similar como lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, S. de Reiter, sífilis e infecciones herpéticas.

Una limitación de estos criterios es la no inclusión de manifestaciones sistémicas (neurrológicas, gastrointestinales y otras). Estas deben ser reconocidas por el médico y ser tenidas en cuenta al momento de plantear el diagnóstico.^(1,2,3,4,5,7,15)

Como conclusión, los criterios constituyen una guía diagnóstica, pero **el juicio clínico tiene el mayor peso para el diagnóstico.**

Estudios complementarios

Para el diagnóstico de enfermedad de Behçet no existe un marcador específico. Los resultados de los exámenes de laboratorio son normales en la mayoría de los casos y solo permiten excluir otras patologías.

No suele haber anemia pero sí neutrofilia y trombocitosis. Las alteraciones de la crisis son inespecíficas y no se asocian a complicaciones tromboembólicas.

Criterios clínicos para enfermedad de Behçet "International Study Group"	
Úlceras orales recurrentes	Aftas menores, aftas mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o el paciente, con un mínimo de tres recurrencias durante un período de 12 meses
Más 2 de los siguientes criterios:	
• Úlceras genitales recurrentes	Úlceras o cicatrizaciones aftosas observadas por el médico o el paciente
• Lesiones oculares	Uveítis anterior o posterior o presencia de células en el vítreo al examen con lámpara de hendidura o vasculitis retiniana diagnosticada por un oftalmólogo
• Lesiones cutáneas	Eritema nodoso observado por un médico o por el paciente Pseudofoliculitis, lesiones papulopustulosas, nódulos acneiformes/eritema nodoso, observados por un médico en pacientes post-adolescentes no tratados con corticosteroides
• Prueba de patergia positiva	Hipersensibilidad cutánea caracterizada por la aparición de una pústula estéril, 24 a 48 horas después de la punción cutánea con aguja, observada por un médico

Tabla 1

Los parámetros inflamatorios como la VES y la proteína C reactiva pueden estar elevados en las fases de actividad de la enfermedad, pero sus resultados son inespecíficos.

Los ANCA, ANA y FR son generalmente negativos y el complemento suele ser normal. Pueden encontrarse inmunocomplejos circulantes y elevación de la IgD sérica.

El 25% de los pacientes presentan anticuerpos antifosfolípidicos, pero no existe relación con los anticuerpos anti beta 2 glucoproteína I, ni con eventos tromboticos.

La **prueba de patergia** es específica en esta enfermedad, pero muy poco sensible.

A nivel articular se detecta, por técnicas de inmunofluorescencia, depósitos de IgG a lo largo de la membrana sinovial. El líquido sinovial presenta cifras de leucocitos de 300 a 2600/mm³ con predominio de neutrófilos y glucosa normal.

En los pacientes con complicaciones tromboticas se debe buscar la coexistencia de factores protromboticos (hereditarios y adquiridos).

También se encuentran niveles elevados de **I-CAM 1 (molécula de adhesión endotelial)** y de **anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA)**. Los AECA están dirigidos sobre todo frente a la alfa-enolasa.

En pacientes con neuro-Behçet, la Resonancia Nuclear Magnética suele mostrar imágenes hiperintensas en T2 en tronco encefálico, ganglios basales y sustancia blanca. Con el SPECT se pueden observar alteraciones del flujo sanguíneo cerebral. El estudio del líquido céfalo raquídeo en estos pacientes puede mostrar una pleocitosis mixta con linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, hiperproteinorraquia y niveles elevados de IgG. No se encuentran bandas monoclonales ni oligoclonales ni tampoco anticuerpos frente a la mielina.

La arteriografía pulmonar es la técnica diagnóstica de elección si existen síntomas respiratorios, ya que permite diferenciar entre aneurismas y trombosis.^(1,2,3,4,5,6,7,12)

Tratamiento

La elección del tratamiento se basa en la **extensión y gravedad** de la enfermedad realizados luego de un minucioso balance lesional. La estrategia del tratamiento es que sea individualizado y escalonando los distintos recursos terapéuticos, en función de los órganos comprometidos y de la severidad del empuje.

Los **glucocorticoides** constituyen el pilar del tratamiento de los casos moderados a severos. Se pueden asociar a otros inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina o infliximab.

El compromiso cutáneo mucoso leve se trata con corticoides tópicos, tacrolimus tópico y/o colchicina (0,5 a 1,5 mg/día). La **colchicina** es útil al inhibir la actividad de neutrófilos, con una efectividad variable (50% de los casos, sobre todo en mujeres). La dapsona (50-100 mg/día) también se puede usar sola o en combinación con colchicina. El compromiso mucocutáneo severo se trata en forma sucesiva con prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/d y talidomida, metotrexate e interferón alfa.^(1,2,4,8,14)

La **talidomida** (100 mg/día) ha sido efectivamente utilizada en el compromiso mucocutáneo sobre todo en la seudofoliculitis. Se deben destacar como efectos adversos de este fármaco el riesgo protrombotico y la neuropatía relacionada con la dosis.^(4,10,14)

Otros estudios han demostrado que la pentoxifilina a dosis de 600 mg/día es eficaz en las lesiones orales.^(4,8,14)

Como tratamiento analgésico en lesiones bucofaríngeas se puede usar solución de **lidocaína** al 2% o **sucralfato** en suspensión.

El compromiso articular leve se trata con reposo y antiinflamatorios no esteroideos, mientras que las presentaciones más severas deben recibir otros fármacos como colchicina, sulfadiazina, corticoides y azatioprina.^(2,4,8,14)

El tratamiento estándar para la **enfermedad ocular** es el uso de **prednisona más azatioprina**. El 25%



de los pacientes puede evolucionar a la ceguera a pesar del tratamiento. En el caso de uveítis anterior se usan corticoides y agentes midriáticos tópicos. La colchicina previene la uveítis anterior y posterior. La azatioprina puede controlar los brotes de uveítis anterior. En las afecciones oculares graves se prescriben glucocorticoides a dosis de inmunosupresión (prednisona 1 mg/kg/d), pero su uso no evita complicaciones como ceguera ni mejora el pronóstico.^(2, 4, 8, 14)

La enfermedad **grave** o que no responde al tratamiento debe ser tratada con otros inmunosupresores como ciclofosfamida, ciclosporina, clorambucil, INF-alfa 2, micofenolato de mofetilo, tacrolimus o sus combinaciones. No hay estudios que demuestren cuál sería el inmunosupresor más eficaz. Se recomienda la asociación de **azatioprina, ciclosporina y corticoides**. Para la vasculitis retiniana se debe utilizar bolos de metilprednisolona.^(4, 8, 9, 14)

La enfermedad **sistémica** se trata con prednisona a dosis de inmunosupresión e incluso según la gravedad, pueden ser necesarios metilprednisolona y ciclofosfamida en bolos mensuales I/V (serie de 6), u otros fármacos como azatioprina, clorambucilo y ciclosporina. Las terapias biológicas: anti-TNF alfa (infliximab y etanercept) han mostrado una buena respuesta, sobre todo en casos graves. Sin embargo, su uso está limitado por la falta de datos estadísticos significativos en relación a su eficacia y por su elevadísimo costo.^(2, 3, 4, 8, 14)

La afección del **sistema nervioso central** se trata siempre con prednisona/metilprednisolona asociada a ciclofosfamida o clorambucil. Los corticoides son insuficientes como terapia única.

La ciclosporina está contraindicada en el Beçet cuando existe compromiso neurológico, debido a que puede producir manifestaciones neurológicas indistinguibles de las causadas por la propia enfermedad hasta en un 20-30% de los pacientes.^(2, 4, 8, 11, 14)

Para el compromiso **gastrointestinal** el fármaco más usado es la sulfasalazina en combinación con otros inmunosupresores y corticoides.^(2, 4, 8, 14)

A nivel **vascular** arterial se plantea el uso de corticoides asociados con otro inmunosupresor. La anticoagulación está indicada en caso de trombosis arteriales y venosas, y en forma profiláctica previo a procedimientos quirúrgicos. El uso a largo plazo de corticoides y anticoagulación previene la recurrencia de trombosis venosa cerebral. Los pacientes anticoagulados con afectación de arterias pulmonares deben ser estrictamente vigilados por el riesgo de hemoptisis fatal.^(1, 3, 4, 8, 14)

Pronóstico

En general se trata de una enfermedad con un curso benigno, pero puede ser grave y llevar al paciente a la muerte. La mortalidad global es de 9,8%. El curso clínico es muy variable y se caracteriza por recaídas y remisiones.

El compromiso mucocutáneo y ocular es más severo en los primeros años, mientras que la afección neurológica y de grandes vasos suele ocurrir más tardíamente en el curso de la enfermedad.

Si bien la actividad de la enfermedad puede declinar con los años, el daño ocular, neurológico y vascular puede ser acumulativo y dejar con frecuencia secuelas.

Algunos pacientes desarrollan amiloidosis. El embarazo no suele empeorar el curso de la enfermedad y el pronóstico materno fetal es bueno.

La morbimortalidad esta determinada por el compromiso sistémico, fundamentalmente neurológico, digestivo (ulcerativo) o vascular arterial y venoso (que determinan enfermedad pulmonar, sangrado gastrointestinal, perforación intestinal, síndrome de vena cava y enfermedad cerebrovascular).^(1, 2, 3, 4, 5, 8)

Bibliografía

- Rachel G. Garton Jayashri V. Ghatge, Joseph L. Jorizzo. Kelley. Tratado de Reumatología ELSEVIER, 2007 Enfermedad de Beçet. Cap: 86; Págs: 1410-1415.
- P de Abreu Trigueros, Bardal Ruiz, P. Zurita de Prada y A.C. Zea Mendoza. Rev. Medicina, 2005; 9 (31): 2043-2053.
- Farreras Rozman Medicina Interna ELSEVIER, 2009. Vasculitis. Enfermedad de Beçet. Cap: 135 Págs:1131-1132.
- Francesc Formiga Pérez, Antoni Vidalaller Palacin, Gemma Sais Puigdemon y Ramon Pujol Farríols. Enfermedades Autoinmunes sistémicas y reumatológicas MASSON 2005. Enfermedad de Beçet Cap. 27 Págs: 348-357.
- R. Blanco Alonso. Sociedad Española de reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Panamericana 4ª edición. 2006 Vasculitis de vaso pequeño. Vasculitis necrotizantes sistémicas. Otras vasculitis. Enfermedad de Beçet. Cap 46. Págs: 254-257.
- M. Leiba, Y. Sidi, H Gur et al. Beçet disease and thrombophilia. Ann Rheum Dis 2001; 60; 1081-1085.
- Tsuyoshi Sakane, Mitsuhiro Takeno, Noboru Suzuki, et al. Beçet Disease NEJM 1999, Vol 341;17:1284-1291.
- G. Hatemai, D. Bang, D. Bodgaghi et al. EULAR recommendation for the management of Beçet disease. Ann Rheum Dis 2008;67:1656-1662.
- Nicolo Pipitone, Ignazio Olivieri, Angela Padula et al. Infliximab for the Treatment of Neuro Beçet's Disease: A Case Series and Review of the Literature. Arthritis and Rheumatism 2008. Vol 59.2: 285-290.
- JM Gardner-Medwin, NJ Smith and RJ Powell. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in condition such as Beçet disease: use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. Ann Rheum Dis 1994;53:828-832.
- P.P Stikakis, N Markomichelakis, E Alposy et al. Anti-TNF therapy in the management of Beçet disease-review and basis for recommendations. Rheumatology 2007;46:736-741.
- Romy Christmann Souza, Laís Lage, Cláudia Goldstein et al. Anti-endothelial cell antibodies and central nervous system involvement in Beçet Disease. Clinics 2007; 62(6):685-690.
- Alfredo Nicodemus Cruz Santana, Telma Antunes, Juliana Monteiro de Barros et al. Pulmonary involvement in Beçet disease: a positive single-center experience with the use of immunosuppressores. J Bras Pneumol 2008; 34(6):362-366.
- Smith E, Schur P. Treatment of Beçet's disease. Uptodate, May 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. (Consulta. 25/08/09).
- Smith E. Clinical manifestations and diagnosis Beçet's disease. Uptodate, May 2009. Disponible en: <http://www.uptodate.com>. (Consulta. 25/08/09).



Poderosamente Eficaz....
Cardioprotección Comprobada



Leche Primeros Pasos

En la etapa de la niñez entre 1 y 3 años si bien el niño no presenta la velocidad de crecimiento de etapas anteriores existen desarrollos significativos en las áreas motoras (finas y gruesas), sociales, cognitivas y emocionales. Comienzan a comer solos, a apreciar y rechazar comidas, e incluso en edad preescolar puede variar el apetito pudiendo ser errático e impredecible. En el primer año aún escupen alimentos y los esparcen, hecho que preocupa a los padres y profesionales atentos al control de los aportes nutricionales en la alimentación de sus hijos.

El aporte oportuno y temprano de micronutrientes en la infancia es fundamental para su adecuado desarrollo inmune, físico y psicomotor.

Lograrlo adecuadamente es ideal a través de la dieta variada y con alimentos que están dentro del plan de alimentación, que siendo bien aceptados por el niño, tengan adicionados los micronutrientes que suelen ser difíciles de alcanzar en estos períodos.

Por eso poder contar con leches adicionales de nutrientes es un aliado ideal en esta etapa donde los lácteos tienen una alta participación en la dieta de los niños pequeños.

Primeros Pasos es la leche que ayudará a nuestros niños a desarrollarse correctamente y será la herramienta ideal de padres y profesionales para lograr el objetivo de una correcta nutrición infantil.

En nuestro país existe una gran proporción de niños con falta de hierro, zinc, calcio, tanto en extractos de atención mutua como hospitalaria.

Poder aportarles estos nutrientes de la mejor manera, mejor aceptada, más segura y biodisponible, era un desafío necesario de alcanzar.

Es sabido que el hierro aminoquelado (bisglicinato ferroso) es la forma más bio-

disponible de hierro y probadamente reduce la anemia ferropénica en niños y adultos en períodos cortos. Disminuyendo la falta de hierro estaremos construyendo una infancia con mejor desarrollo cognitivo, favoreciéndoles la maduración auditiva y visual, facilitándoles el desarrollo con menor ansiedad, mayor atención, mejor motricidad, memoria espacial y rendimiento escolar.

Si con 400 ml de leche tenemos más del 50% del aporte de hierro, altamente biodisponible, requerido para niños en este período, podemos apostar a un buen desarrollo infantil.

Pero existen otros minerales fundamentales: el calcio lácteo, es la mejor forma de aporte de calcio para la ideal estructuración de la masa ósea y dental; el zinc, componente de enzimas fundamentales y factores de transcripción vitales que están en falta muy comúnmente en nuestros niños; cobre, en cantidad equilibrada con el zinc; fósforo, yodo, magnesio y manganeso. Todos son fundamentales y en las cantidades adecuadas y recomendadas para esta etapa de desarrollo, están presentes en Primeros Pasos

Las vitaminas esenciales A, D3, K, E, C y complejo B complementan un perfil de nutrientes esenciales fundamental de la leche Primeros Pasos.

La leche en sí misma aporta su característica alta calidad proteica y su perfil lipídico ha sido mejorado por el aporte de fuente de ácidos grasos esenciales del grupo omega 6 y omega 3 en óptima relación para la salud (linoleico $\Omega 6$ /linoléico $\Omega 3 = 6/1$).

Primeros Pasos está desarrollada y elaborada para nuestros niños, con los mejores ingredientes, en forma segura. Es elaborada por CONAPROLE.



Nueva

Conaprole

Leche
Primeros
Pasos

1 a 3
años



Conaprole creó Primeros Pasos, una leche especialmente diseñada para niños de 1 a 3 años, con todos los nutrientes necesarios en esa etapa.

- **Proteínas de alto valor biológico, que favorecen la síntesis de nuevos tejidos y la ganancia adecuada de peso y talla.**
- **Calcio, necesario para el desarrollo y fortalecimiento de sus huesos. Hierro de alta biodisponibilidad, más efectivo en la prevención de anemias infantiles.**
- **Vitaminas A, B, C, D, E, y K: necesarias para el óptimo funcionamiento de órganos y sistemas.**
- **Ácidos grasos esenciales, para lograr un correcto desarrollo cerebral.**

