

## Úlceras orales a repetición y eritema nodoso: pensar en Enfermedad de Behçet

### Oral ulcers with repetition and erythema nodosum: thinking about Behçet's disease

Ignacio Gutiérrez Magaldi<sup>1</sup>, Exequiel Bulacio<sup>1</sup>, Fernando Camporro<sup>1</sup>, María N. Bertorello<sup>1</sup>, Sofía Furrer<sup>1</sup>, Valentina Bressan<sup>1</sup>, Pablo Lucero<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio Medicina Interna. Clínica Universitaria Reina Fabiola.

Correspondencia: Ignacio Gutiérrez Magaldi, Servicio de Medicina interna - Clínica Universitaria Reina Fabiola. Oncativo 1248 -X5004FHP- Córdoba, Argentina; e-mail: igutierrezmagaldi@gmail.com.

#### Resumen

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica crónica recurrente poco habitual en nuestro país. Se caracteriza por afectación mucocutánea, pero también, compromete otros órganos como ojo, sistema nervioso, gastrointestinal, musculoesquelético, cardiopulmonar y renal. Para el diagnóstico no se cuenta con un estudio específico, pero se requiere cumplir con criterios propuestos por el Grupo Internacional de estudio de Enfermedad de Behçet 1990 y excluir patologías más frecuentes de presentación similar. El tratamiento se basa en antiinflamatorios no esteroideos, corticoides e inmunomoduladores.

#### Abstract

Behçet's disease is a recurrent chronic systemic vasculitis uncommon in our country. It is characterized by mucocutaneous involvement, but also, it compromises other organs such as eye, nervous system, gastrointestinal, musculoskeletal, cardiopulmonary and renal. The diagnosis does not have a specific study, but it is necessary to comply with criteria proposed by the International Behçet Disease Study Group 1990 and to exclude more frequent pathologies of similar presentation. Treatment is based on non-steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and immunomodulators.

#### Introducción

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica crónica recurrente, que puede afectar vasos de cualquier tamaño, tanto venas como arterias. (tabla 1).

Habitualmente tiene manifestaciones mucocutáneas, pero también, aunque en menor porcentaje, tiene afectación ocular, en sistema nervioso, gastrointestinal, musculoesquelético, cardiopulmonar y renal<sup>1</sup>.

Mujer de 47 años, médica laboral, hospitalizada por fiebre de cinco días de evolución a la cual se le agregó artritis de rodilla derecha y eritema nodoso en miembros inferiores. (Ver Figura n° 1 y 2).



**Figura n°1.** Eritema nodoso en zona pretibial de MMII



**Figura n°2.**Eritema Nodosopretibial bilateral.

Manifiesta que dos semanas previas a la consulta presentó odinofagiaseundaria a úlceras orales, las cuales eran recurrentes desde la adolescencia, y candidiasis vulvovaginal por la cual se automedicó con antifúngicos.

Al examen físico se encuentra febril y se objetivan úlceras, una en mucosa yugal y otra de en mucosa vaginal (Ver figura n°3). Se constata eritema nodoso bilateral en ambos miembros inferiores, acompañando a artritis de rodilla derecha con signo de la tecla positivo.



**Figura n°3.** úlcera a nivel vulvovaginal

Se realiza hemograma y bioquímica sanguínea con los siguientes resultados: leucocitos 14300 (conneutrofilia), eritrosedimentación(VSG) 47, proteína c reactiva (PCR) 150. También se obtiene muestra de líquido sinovial arrojando como resultado: líquido turbio, leucocitos 6500 (80% polimorfonucleares), proteínas 2.66 g%, glucosa 0.47 g/L. Se realiza tratamiento empírico con cefazolina y gentamicina. Se solicita serología para sífilis, virus de inmunodeficiencia adquirida(VIH), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC) anticuerpo antinuclear (ANA), anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (p ANCA cANCA) todos negativos. Presenta prueba de patergia negativa, pero si tiene reacción positiva en dos sitios de venopunción para extracción sanguínea. Se obtiene resultado de biopsia de lesiones en miembros inferiores compatible con paniculitis septolobular, y de mucosa yugal donde se encontró proceso inflamatorio neutrofílico con vasculitis, compatible con síndrome de behçet. Se estudia HLA locus B, donde se observa el alelo B 51. En este caso al reunir la presentación clínica, la muestra anatomopatológica y los hallazgos de laboratorios, arribamos al diagnóstico de enfermedad de Behçet.

Se comienza tratamiento con meprednisona ocho mg/ día, con lo cual se objetiva mejoría clínica y de patrones inflamatorios en laboratorio.

La enfermedad de Behçet es una entidad muy infrecuente en nuestro país, donde no contamos con registros en la bibliografía acerca de la prevalencia. La frecuencia de la misma es mayor en Turquía donde se presentan aproximadamente 80-370 casos por 100.000, habitualmente en varones de 30 años<sup>1</sup>. Se desconoce la etiología, pero se cree que la combinación, un mismo paciente, de factores genéticos y medioambientales juegan un rol importante. Se describe asociación con el HLAB57 en países occidentales, mientras que en orientales el HLAB51 se relaciona con formas más severas de afectación ocular<sup>1</sup>.

La presentación clínica más frecuente es el compromiso mucocutáneo, con úlceras bucales recurrentes dolorosas (97%) y genitales (60-90%). Con respecto a las mismas, pueden objetivarse como lesiones herpetiformes, como ocurrió en nuestra paciente al encontrar la lesión genital, pero la misma fue estudiada con inmunofluorescencia para virus herpes uno y dos, resultando negativa. Dentro del compromiso cutáneo encontramos nódulos subcutáneos en forma de eritema nodoso, funiculitis, pioderma gangrenoso y tromboflebitis migratoria superficial. Se encuentran descrito en la literatura, manifestaciones oculares (70%), gastrointestinales (25%), en sistema nervioso, musculoesqueléticas y vasculares (35%, trombosis

venosa y arterial)<sup>1</sup>. Nuestra paciente fue estudiada con un fondo de ojo para descartar compromiso ocular, el cual fue normal. Con respecto a las manifestaciones articulares se describen artralgiyas y artritis (mono, oligo o poliartritis) de similares características a las encontradas en otras conectivopatías.

La enfermedad no presenta un cuadro clínico ni hallazgos de laboratorio patognomónicos, por lo que el diagnóstico se realiza evaluando los criterios del Grupo Internacional de Estudio de EB 1990 (Tabla 2), y excluyendo las entidades más relevantes a tener cuenta en la disquisición.

Ejemplo de éstas son la enfermedad inflamatoria intestinal como la enfermedad de Crohn, úlceras genitales secundarias a infecciones de transmisión sexual, lupus o vasculitis asociada a ANCA<sup>2</sup>. Cuando se presenta con eritema nodoso es importante descartar las etiologías más frecuentes del mismo como sarcoidosis e infecciones, entre otras (tabla 3).

El tratamiento debe tener como objetivo disminuir los síntomas de dolor, prevenir las recurrencias, y reducir la morbimortalidad. Se utilizan medidas no farmacológicas y farmacológicas. Entre las últimas encontramos la colchicina, esteroides, drogas modificadoras de la enfermedad (metotrexato, azatioprina) y anti-TNF. La Talidomida es de uso excepcional<sup>3</sup>. El principio del tratamiento es encontrar el esquema más efectivo y menos tóxico posible. (tabla 4-5)

## Bibliografía

1. Jagdish R, Nair A, Moots RB. Behçet's disease. CME RHEUMATOLOGY.
2. Clinical Medicine 2017 Vol 17 No 1: 71–7.
3. Unizony S, Kim N, Hoang MP, Case: A 25-Year-Old Man with Oral Ulcers, Rash, and Odynophagia. N Engl J Med 2015; 864-872
4. Turrión N., Movasat H., Álvarez-Mon S. Vasculitis. Arteritis de grandes arterias. Enfermedad de Behçet. Enfermedad de Kawasaki. Medicine. 2013;2029-3.

## Palabras claves

ENFERMEDAD DE BEHÇET; ERITEMA NODOSO; ARTRITIS; FIEBRE

## Keywords

BEHÇET'S DISEASE; ERYTHEMA NODOSUM; ARTHRITIS; FEVER.



## Anexo tablas

**Tabla 1**-Definiciones para vasculitis adoptadas por la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill 2012 sobre la Nomenclatura de Vasculitis (CHCC2012)

Vasculitis de grandes vasos	
Vasculitis que afecta arterias grandes con más frecuencia que otras vasculitis. Las arterias grandes son la aorta y sus ramas principales. Pueden afectar vasos de cualquier calibre.	
Arteritis de Takayasu	Arteritis, frecuentemente granulomatosa, que afecta principalmente la aorta y/o sus grandes ramas. Se presenta habitualmente en pacientes menores de 50 años.
Arteritis de células gigantes	Arteritis, habitualmente granulomatosa, afecta la aorta y sus grandes ramas, con predilección de ramas de arteria carótida y vertebrales. Habitualmente compromete la arteria temporal. En general comienza después de los 50 años asociado a polimialgia reumática.
<u>Vasculitis de vaso mediano</u>	
Vasculitis que afecta predominantemente arterias medianas definidas como las principales arterias viscerales y sus ramas. Pueden afectarse arterias de cualquier tamaño. Son comunes las estenosis y los aneurismas	
Poliarteritis nodosa	Arteritis necrotizante de vasos de mediano y pequeño calibre, sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas capilares o vénulas. No se encuentra asociado a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.
Enfermedad de Kawasaki	Arteritis asociada con síndrome nodular linfático cutáneomucoso y afecta predominantemente a arterias de mediano y pequeño calibre. Las arterias coronarias están comprometidas frecuentemente. La aorta y arterias de gran calibre pueden estar afectadas. Usualmente ocurre en niños.
<u>Vasculitis de pequeño vaso</u>	
Afecta predominantemente vasos de pequeño calibre, definidos como arterias intraparenquimatosas pequeñas, arteriolas, capilares y vénulas. Arterias y venas de mediano calibre pueden afectarse.	
Vasculitis asociadas a ANCA	Vasculitis necrotizante, que pueden o no tener depósitos inmunes, afectando predominantemente vasos pequeños (ej; capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias), asociado con mieloperoxidasa(MPO) ANCA o proteinasa 3 (PR3) ANCA. No todo el paciente tiene ANCA.

Poliangeítis microscópica	Vasculitis necrotizante, que pueden o no tener depósitos inmunes, afectando predominantemente vasos pequeños (ej.; capilares, vénulas, arteriolas y pequeñas arterias). Glomerulonefritis necrotizante y capilaritis pulmonar son comunes. No existe inflamación granulomatosa.
Granulomatosis con poliangeítis (Wegener) (GPA)	Inflamación necrotizante granulomatosa que usualmente involucra el tracto respiratorio superior e inferior, y afecta predominantemente vasos de pequeño y mediano calibre. La glomerulonefritis necrotizante es común.
Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg Strauss) (EGPA)	Inflamación necrotizante granulomatosa rica en eosinófilos que compromete tracto respiratorio inferior. Vasculitis necrotizante que afecta predominantemente vasos de pequeño y mediano calibre., y se asocia con asma y eosinofilia. Los ANCA son más frecuentes cuando la glomerulonefritis está presente.
Vasculitis con complejos inmunes	Vasculitis con depósito moderado o severo en la pared de los vasos de inmunoglobulinas y/o complemento, predominantemente afectando vasos de pequeño calibre. La glomerulonefritis es
Enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular	Vasculitis que afecta capilares glomerulares o pulmonares, o ambos, con depósito de anticuerpos anti-GBM. El compromiso pulmonar causa hemorragias pulmonares y la afectación renal ocasiona glomerulonefritis con necrosis y semilunas.
Vasculitis crioglobulinémica	Vasculitis con depósito de crioglobulinas afectando pequeños vasos asociado con aumento de crioglobulinas en sangre. Piel, glomérulos y nervios periféricos son frecuentemente afectados.
Vasculitis IgA (SchonleinHenoch)	Vasculitis, con depósito predominante de IgA1, afectando pequeños vasos. Comúnmente involucra la piel y el tracto gastrointestinal, y frecuentemente ocasiona artritis. La glomerulonefritis puede ser indistinguible de la nefropatía por IgA.
Vasculitis hipocomplementémica urticarial (anti-C1q vasculitis)	Vasculitis acompañada de urticaria e hipocomplementemia afectando vasos pequeños. y asociada con anticuerpos anti -C1q. Se presenta con glomerulonefritis, artritis, enfermedad pulmonar obstructiva e inflamación ocular.
<u>Vasculitis de vaso variable</u>	

Vasculitis en la cual no se afecta un tipo ni tamaño especial de vaso.	
Enfermedad de Behçet	Vasculitis que ocurren en pacientes con enfermedad de Behçet pueden afectar arterias o venas. Esta enfermedad se caracteriza por úlcera orales y/o genitales recurrentes, acompañada de afectación cutánea, ocular, articular, gastrointestinal y /o de sistema nervioso central. Puede ocurrir vasculitis de vaso pequeño, tromboangiítis, trombosis, arteritis y aneurismas arteriales.
Síndrome de Cogan	Vasculitis que ocurre en pacientes con Síndrome de Cogan. Éste se caracteriza por lesiones oculares inflamatorias, que incluyen queratitis intersticial, uveítis, y epiescleritis, y enfermedad del oído interno, produciendo pérdida de la audición neurosensible y disfunción vestibular. Las manifestaciones por vasculitis pueden incluir arteritis, aortitis y aneurismas aórticos, así como también valvulitis mitral.
<p><u>Vasculitis de un sólo órgano</u></p> <p>Vasculitis en arterias o venas de cualquier tamaño en un sólo órgano que no tiene características que indiquen que es la expresión limitada de una vasculitis sistémica. El compromiso del órgano y el tipo de vaso deben incluirse en el nombre (ej., vasculitis cutánea de pequeño vaso, arteritis testicular, vasculitis del sistema nervioso central). Puede ser de distribución unifocal o multifocal (difusa) dentro de un órgano. Algunos pacientes son diagnosticados de vasculitis de un sólo órgano pudiendo desarrollar más adelante manifestaciones adicionales, redefiniendo el cuadro como una vasculitis sistémica (ej.; arteritis cutánea que se convierte en poliarteritis nodosa)</p>	
<p><u>Vasculitis asociada con enfermedad sistémica</u></p> <p>Vasculitis que es asociada y a la vez puede ser secundaria a una enfermedad sistémica. El nombre (diagnóstico) debe tener el prefijo específico de la enfermedad sistémica. (ej.; vasculitis reumatoidea, vasculitis lúpica).</p>	
<p><u>Vasculitis asociada con etiología probable</u></p> <p>Vasculitis que se asocia con una etiología probable específica. El nombre (diagnóstico) debe tener el término haciendo alusión a la asociación específica. (ej.; poliangeítis microscópica asociada a hidralazina, vasculitis asociada a virus de hepatitis B, vasculitis crioglobulinémica asociada a virus hepatitis C)</p>	

**Tabla 2**-Criterios diagnósticos de enfermedad de Behçet

Cráterios	Signos
Úlceras Orales a repetición	Aftas menores, aftas mayores o ulceraciones herpetiformes observadas por médico o paciente, las cuales recurren por lo menos 3 veces en un periodo de 12 meses.
Más 2 de los siguientes:	
Úlcera Genital Recurrente	Úlceras o aftas observadas por médico o paciente
Lesión ocular	Uveítis anterior, uveítis posterior observadas en lámpara de hendidura observadas por oftalmólogo
Lesión en piel	Eritema Nodoso observado por médico o paciente, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulosas, o nódulos acneiformes observados por médicos.
Test de Patergia positivo	Leído por médicos a las 24-48hs.

Tomado y modificado de Jagdish R, Nair A, Moots RB. Behçet's disease. CME RHEUMATOLOGY. Clinical Medicine 2017 vol 17 No 1:71-7

**Tabla 3** -Drogas Modificadoras de Enfermedad (Dmards) usadas en Enfermedad de Behçet (Parte I)

Drogas por Vía Oral	Dosis
Azatioprina	2-3 mg/kg/día
Mycofenolato Mofetil	2-3 g/día
Methotrexate	20-25 mg/día
Tacrolimus	4-8 mg/day (depende de niveles en plasma)
Ciclosporina	2.5 mg/kg/día
Sulfasalazina	2-3 g/día
Dapsona	2-3 mg/kg/día
Talidomida (uso excepcional)	50-300 mg/día
Colchicina	0.5-2 mg/día
Prednisolona	Dosis variable
<b>Drogas por vía parenteral</b>	
Ciclofosfamida	15 mg/kg dosis para vasculitis
<b>Inhibidores anti TNF</b>	
Infliximab	5 mg/kg
Adalimumab	40 mg 2 veces por semana
Etanercept	50 mg por semana
Certolizumab	400 mg 0, 2 y 4 semanas y luego 1 por semana

**Tabla 3** -Drogas Modificadoras de Enfermedad (Dmards) usadas en Enfermedad de Behçet (Parte II)

Rituximab	1g 0 y 2 semanas
Interferon Alfa	Varios regimenes para ROFERON Alfa e Interferonpegilado Alfa 2 b
Alemtuzumab	3 mg (día 1), 10 mg (día 3), 30 mg (día 5, 8, y 12)

**Tabla 4**-Nuevos medicamentos en el horizonte

Apremilast-inhibidor de fosfodiesterasa 4
Anakinra-Antagonista receptor interleukina 1
Canakinumab-Inmunoglobulina G1 inhibidor de IL-1 B
Tacilizumab-Inhibidor de IL6
Ustekinumab-IL 12/23

