



Caso clínico

Brote severo de la enfermedad de Behçet con manifestaciones mucocutáneas intensas

José M. Martín^{a,*}, Elisabeth Mateo^b, Carlos Monteagudo^c y Esperanza Jordá^a

^a Servicios de Dermatología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^b Medicina Interna, Hospital General Universitario, Valencia, España

^c Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de noviembre de 2009

Aceptado el 5 de mayo de 2010

Palabras clave:

Citomegalovirus

Enfermedad de Behçet

Keywords:

Cytomegalovirus

Behçet's disease

RESUMEN

La enfermedad de Behçet es un trastorno inflamatorio multisistémico que se manifiesta de forma muy variada a nivel cutáneo, especialmente en forma de lesiones acneiformes o de eritema nodoso. La susceptibilidad a padecer esta enfermedad se halla fuertemente ligada con la presencia del alelo HLA-B51, aunque determinados factores ambientales como agentes infecciosos también se han implicado en la patogénesis. Presentamos el caso de una paciente con una enfermedad de Behçet que desarrolló un brote severo con lesiones cutáneas análogas a las que se aprecian en el síndrome de Sweet. Histológicamente se apreciaron fenómenos de vasculitis granulomatosa.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Severe flare of Behçet's disease with intense mucocutaneous manifestations

ABSTRACT

Behçet's disease is a multisystemic inflammatory disease with various manifestations at the skin level, especially in the form of acne-like lesions or erythema nodosum. Susceptibility to this disease is strongly linked to the presence of the HLA_B51 allele, although certain environmental factors such as infectious agents have also been implicated in its pathogenesis. We present the case of a patient with Behçet's disease who developed a severe flare characterized by lesions similar to those seen in Sweet's syndrome. Histologically we observed granulomatous vasculitis.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Behçet es un trastorno multiorgánico inflamatorio que se manifiesta por la aparición de úlceras bucales y genitales recurrentes, y por afectación ocular y cutánea. También son frecuentes las manifestaciones articulares, y la afectación vascular y del sistema nervioso central^{1,2}. Afortunadamente, en la mayoría de ocasiones estas manifestaciones son autolimitadas, con excepción de la afectación ocular que puede provocar ceguera.

Aunque los factores patogénicos de la enfermedad de Behçet son diferentes en función de las diferentes áreas geográficas³, la susceptibilidad a padecer esta enfermedad se halla fuertemente ligada con la presencia del antígeno leucocitario humano (HLA)-B51. Por otro lado, determinados factores ambientales

como agentes infecciosos también se han implicado en la patogénesis^{1,4-6}.

Presentamos el caso de una mujer joven con una enfermedad de Behçet que presentó un brote severo, con lesiones cutáneo-mucosas generalizadas, artritis y afectación ocular, relacionado probablemente con el Citomegalovirus (CMV).

Descripción del caso

Una mujer de 39 años fue ingresada para estudio por un brote de lesiones cutáneas eritematoedematosas de distribución generalizada, junto con artralgiyas también generalizadas, y un marcado edema de ambos tobillos que prácticamente le impedía la deambulación (fig. 1A). La paciente presentaba asimismo fiebre (38 °C) con escalofríos, molestias oculares, y el cuadro clínico también se acompañaba de aftas orales de unos 5 mm de diámetro, y de genitales localizadas en la cara interna de la vulva de 1 cm de tamaño.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmmart@eresmas.com (J.M. Martín).

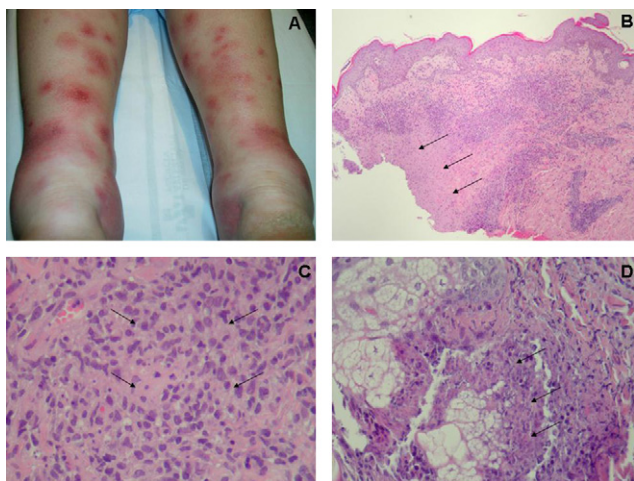


Figura 1. A) Lesiones eritematoedematosas localizadas en las piernas. B) Visión panorámica de una lesión, con necrosis central e infiltrados mononucleares periféricos (H-E, $\times 40$). C) Detalle de los infiltrados granulomatosos de células epiteloides en las paredes vasculares con discreto daño endotelial (H-E, $\times 500$). D) Detalle de la necrosis focal en alguna glándula sebácea (H-E, $\times 500$).

Como antecedentes médicos de interés, la paciente presentaba una aftosis bipolar recurrente y varios episodios de eritema nodoso desde hacía 4 años. En la actualidad no estaba tomando ninguna medicación.

Las lesiones cutáneas estaban constituidas por pápulas y placas eritematoedematosas, de tamaño variable, y se apreciaban diminutas pústulas en la porción central de la mayoría de las mismas. La distribución abarcaba casi por completo a todo el tegumento, ya que se evidenciaron lesiones en la cabeza, en el tronco y en las 4 extremidades. Se realizó una biopsia cutánea de una de ellas.

Histológicamente se apreciaba un área de necrobiosis en la dermis reticular, rodeada por un infiltrado denso linfohistiocitario, asimismo presente a nivel perivascular (fig. 1B), con patrón granulomatoso (fig. 1C). El infiltrado era superficial y profundo, identificándose necrosis focal en algunas glándulas sebáceas (fig. 1D).

Se realizó asimismo una biopsia de una lesión ulcerativa genital que demostró un área de ulceración epidérmica con tejido de granulación subyacente, e infiltrados inflamatorios intersticiales y perivasculares en la dermis, con neutrófilos pero sin fenómenos de vasculitis.

La exploración oftalmológica reveló un exudado algodonoso en el ojo derecho. Se le realizó también una angiografía ocular que demostró la existencia de telangiectasias papilares en el ojo derecho, con signos de vasculitis difusa.

En el hemograma realizado al ingreso tan solo se evidenciaba una leucocitosis (7.600 leucocitos/ mm^3) con fórmula normal. La bioquímica hemática también fue normal. La proteína C reactiva era de 153 mg/L y la velocidad de sedimentación globular de 68 mm/h.

Los estudios de autoinmunidad fueron negativos para ANCA, anticuerpos antimembrana basal glomerular, anticuerpos antinucleares y anti-DNA de doble cadena. Los hemocultivos, al igual que la determinación de BAAR en esputo, también resultaron negativos. Se solicitaron también serologías para virus de inmunodeficiencia humana, virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y lúes que fueron negativas. Por otro lado, se objetivaron IgG positivas antiviral herpes simple (VHS) tipos 1+2 y antiviral herpes humano 6, mientras que las IgM para esos virus fueron negativas, e IgM e IgG positivas para CMV. Una TAC toracoabdominopélvica resultó anodina. La determinación de HLA demostró positividad para HLA A24, B45, B51 y BW4.

Inicialmente se le había pautado tratamiento con antibióticos y antiinflamatorios, con gran empeoramiento clínico durante los primeros días, persistencia de la fiebre, y aparición de lesiones vesiculosas y pustulosas en el centro de las placas y nódulos iniciales. Posteriormente se instauró tratamiento con 30 mg/d de prednisona, mejorando de forma espectacular en 48 h.

Discusión

Las lesiones cutáneas en la enfermedad de Behçet son infrecuentes pero muy variadas². Entre los daños cutáneos primarios más frecuentes se encuentran las lesiones papulopustulosas y las vesiculopústulas estériles, que se localizan preferentemente en zonas acras y en la cara, y que se parecen a las que se observan en la enfermedad inflamatoria intestinal y en el síndrome de derivación intestinal. El eritema nodoso constituye la manifestación cutánea que se observa en segundo lugar, y suele manifestarse fundamentalmente en las piernas y en las nalgas, aunque excepcionalmente también pueden aparecer en la cara y en el cuello.

Otras manifestaciones menos habituales son la pseudofoliculitis o los nódulos acneiformes. También, aunque de forma mucho más rara, pueden aparecer placas inflamatorias con pústulas que recuerdan a las del síndrome de Sweet, como las que presentaba esta paciente, o lesiones similares a un pioderma gangrenoso, a un eritema multiforme, o lesiones purpúricas palpables secundarias a una vasculitis^{1,7,8}.

Los cambios microscópicos son también muy inespecíficos y variados. La anatomía patológica de las lesiones cutáneas puede dividirse en 3 categorías principales: vascular, extravascular con o sin vasculopatía y acneiforme. La vasculopatía cutánea es capaz de afectar a los vasos de cualquier tamaño en la dermis y el tejido subcutáneo. Puede presentarse como una vasculitis linfocítica o leucocitoclástica con o sin trombosis mural y necrosis. Es preferible que se dé un predominio de histiocitos relacionados con la vasculitis, lo que conduce a un diagnóstico de vasculitis granulomatosa. Se puede observar un patrón similar al síndrome de Sweet caracterizado por infiltrados neutrofilicos angiocéntricos que se desintegran, junto con leucocitoclasia y extravasación de hematíes. La trombosis vascular no es infrecuente y su presencia debe motivar la búsqueda de una coagulopatía subyacente.

Aunque la causa y la patogenia de la enfermedad de Behçet aún se desconocen, se han postulado diversas causas infecciosas, inmunológicas y genéticas, pero aún no existen pruebas evidentes a favor de ninguna de ellas. El sustrato patológico es una vasculitis leucocitoclástica, linfocítica, o más raramente granulomatosa, preferentemente de capilares y venulas. Aunque infrecuente, es posible también la afectación de vasos de mayor calibre^{4,7}. En las regiones endémicas, como el área mediterránea, este síndrome está estrechamente relacionado con el antígeno leucocitario humano HLA-B51, y hasta un 10% de los afectados tienen algún familiar enfermo.

Determinados agentes infecciosos se han implicado también en el desarrollo de esta enfermedad, fundamentalmente el VHS. Diversos estudios han demostrado la presencia en la sangre de individuos con enfermedad de Behçet de anticuerpos contra el VHS-1 en una proporción mucho mayor que en los grupos control, al igual que sucede con inmunocomplejos circulantes con material antigénico del VHS-1. Por otro lado, también se ha podido demostrar la presencia de material genético del VHS en úlceras genitales e intestinales de pacientes con enfermedad de Behçet, y animales de experimentación han desarrollado un cuadro clínico con manifestaciones similares a las de la enfermedad de Behçet cuando han sido inoculados con VHS⁶.

Otros virus entre los que se incluyen el VHC, el parvovirus B19, o el virus de Epstein-Barr también se han asociado con esta enfermedad aunque de forma menos consistente^{1,4,9}. En relación al CMV existe controversia en la literatura, ya que algunos estudios han podido demostrar una asociación de este virus con aftosis bipolar recidivante y con enfermedad de Behçet¹⁰, mientras que otros sugieren lo contrario^{11,12}.

En este caso, la evidencia mediante los exámenes serológicos de IgM e IgG positivas frente a CMV, y la coincidencia de la elevación de los anticuerpos con el desarrollo de unas manifestaciones clínicas muy distintas y mucho más agresivas de las que había presentado la paciente hasta la fecha, sugiere que el CMV pueda haber desempeñado un papel etiopatogénico en el desarrollo de este brote. Por otro lado, la necrosis de glándulas sebáceas observada en la histología, que es un hallazgo histológico muy asociado a infecciones por herpes virus, apoyaría también esta hipótesis.

Conclusiones

Como conclusión se describe un brote enfermedad de Behçet caracterizado por la espectacularidad de las manifestaciones mucocutáneas, que por otro lado constituyen la manifestación clínica predominante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *New Engl J Med*. 1999;341:1284-91.
2. Balabanova M, Calamia KT, Perniciaro C, O'Duffy JD. A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:540-5.
3. Sanchez-Roman J, Castillo-Palma MJ, Torronteras Santiago R, Varela Aguilar JM, Lopez Checa F, Sanchez Garcia F. Type I herpes virus, HLA phenotype and Behçet disease. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:366-8.
4. Magro CM, Crowson AN. Cutaneous manifestations of Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 1995;34:159-65.
5. Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamani PG. Behçet's disease. *Semin Arthritis Rheum*. 1998;27:197-217.
6. Direskeneli H. Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:996-1002.
7. Chen KR, Kawahara Y, Miyakawa S, Nishikawa T. Cutaneous vasculitis in Behçet's disease: a clinical and histopathologic study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:689-96.
8. Alpsoy E, Uzun S, Azman A, Alpaslan Acar M, Memisoglu HR, Basaran E. Histologic and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:521-4.
9. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med*. 1998;27:168-75.
10. Sun A, Chang JG, Kao CL, Liu BY, Wang JT, Chu CT. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med*. 1996;25:212-8.
11. Lee EB, Kwon YJ, Shin KC, Song YW, Park CG, Hwang ES, et al. Decreased serum level of antibody against human cytomegalovirus in patients with Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2005;25:33-6.
12. Ghodrathnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:12-5.