

CASOS CLINICOS

Enfermedad de Behcet

Presentación de tres casos y revisión de la literatura reciente

PEDRO A. REYES-LÓPEZ* y
MANUEL MARTÍNEZ-LAVÍN*

La enfermedad de Behcet, originalmente descrita como una triada sindromática compuesta por úlceras bucales y genitales recurrentes e iritis con hipoplón, es un padecimiento multisistémico, que debido a lo proteiforme de su presentación clínica y a la falta de datos característicos en el laboratorio, es a veces de difícil diagnóstico. Se presentan aquí tres casos vistos en el curso de un año.

En 1937, Behcet describió la triada clínica que consiste en úlceras bucales y genitales recurrentes e iritis con hipoplón.¹ En los años siguientes, se reconoció que además de estas manifestaciones, en la enfermedad de Behcet existían muchas otras en diversos aparatos y sistemas. Se expandió así el concepto original, al de un padecimiento multisistémico de etiología desconocida, con un lugar bien establecido entre las enfermedades reumáticas. Lo proteiforme del padecimiento y su curso intermitente contribuyeron probablemente a que a menudo no sea diagnosticado, por lo que hasta 1977, existían en la literatura mundial poco más de 1 000 casos.² Si bien se ha reconocido su existencia en nuestro medio, no parecen haberse generado hasta ahora comunicaciones acerca de la enfermedad de Behcet en la literatura médica mexicana. La presente se refiere a tres casos, vistos en el curso de un año.

Casos clínicos

CASO. 1. Varón de 26 años de edad, con historia fa-

miliar de psoriasis. Desde la edad de 15 años ha padecido úlceras en la boca, la región perianal y el escroto, dolorosas, de una a dos semanas de duración y recurrentes. Ha habido también erupción eritematosa sobre ambos codos, equimosis sin causa aparente en los miembros inferiores y artralgias, que evolucionan con remisiones y exacerbaciones.

Acudió a la consulta externa por un eritema papular, doloroso, con calor local sobre los tobillos, acompañado de dolor intenso. También se quejaba de fotofobia y enrojecimiento del ojo derecho. El examen físico mostró eritema nodoso en ambos tobillos y uveítis con exudado inflamatorio en la cámara anterior del ojo, manifestado al examen con lámpara de hendidura. El resto de la exploración, así como los exámenes de laboratorio y gabinete, fueron normales.

Se prescribió indometacina, a razón de 75 mg./día, así como esteroides tópicos, obteniéndose la remisión del cuadro.

Comentarios al caso

Este paciente presentó la triada original de Behcet: úlceras bucales y genitales recurrentes, con uveítis anterior. Padeció además eritema nodoso. Los estudios se encaminaron a comprobar si existían otros padecimientos

* Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

asociados al eritema nodoso, en particular la sacroileítis y la enfermedad inflamatoria intestinal. Es de interés la historia familiar de psoriasis, en vista de la imbricación de la enfermedad de Behcet con las espondilopatías seronegativas (*vide infra*).

CASO 2. Varón de 25 años de edad, con antecedentes de eccema infantil controlado con medidas dietéticas, de neumonía lobar y de hepatitis infecciosa. Hace dos años notó ulceraciones orales, dolorosas, de 0.5 a 1.0 cm. de diámetro, con borde rojo, cubiertas de exudado blanco-grisáceo, dolorosas, diseminadas en toda la cavidad bucal, que coexistían con úlceras superficiales en el pene, también con borde eritematoso y dolorosas. Hubo asimismo varios episodios de conjuntivitis. El cuadro reaparecía al principio con intervalos mensuales, después quincenales y son así hasta la actualidad. Fueron infructuosos diversos tratamientos locales y generales, incluyendo uno con levamisol.

El examen físico mostró cuatro ulceraciones superficiales sobre la mucosa de los carrillos y el paladar blando, de 0.3 a 0.7 mm. de diámetro, de borde rojo, dolorosas, así como tres úlceras superficiales en el pene.

Los exámenes practicados incluyeron citología hemática completa, anticuerpos antinucleares, complemento hemolítico al 50 por ciento, crioaglutininas, cuglobulina y gammaglobulina, factor reumatoide, cultivo de la secreción de las úlceras del pene y búsqueda de sincicios en el fondo de las mismas. Todos fueron normales o negativos.

Se tipificaron linfocitos periféricos en el sistema HLA y se determinaron linfocitos T y B en la sangre periférica. Había 21 por ciento de rosetas T activas,* 59 por ciento de rosetas T totales,** 9 por ciento de linfocitos con Ig en la superficie (B);*** y 21 por ciento de células con receptor para C.**** El haplotipo HLA fue A-1, A-2, B-8, B-27, CW-1.

Comentarios al caso

Se trata aquí de un hombre joven, que ha cursado con úlceras oro-genitales e inflamación conjuntival recurrentes, sin ninguna manifestación orgánica general. Por exclusión se propuso el diagnóstico de enfermedad de Behcet, posiblemente una posible forma incompleta.

Es interesante que este sujeto exhiba un haplotipo HLA que incluye dos antígenos del locus B, relacionados con enfermedades específicas: el B-8, asociado a miastenia gravis, a enteropatía por gluten y posiblemente al lupus eritematoso disseminado; y el B-27, un marcador genético de las espondiloartritis. No se descubrieron signos de ninguna de estas enfermedades. Por haberse obtenido los resultados después de que el paciente se fue a residir al extranjero, no se pudo realizar el estudio radiológico de las articulaciones sacroilíacas.

CASO 3. Niña de 14 años de edad, con historia familiar de urticaria crónica en la madre y conjuntivitis recurrente en un hermano. A la edad de seis años, su dentista encontró aftas bucales, que han persistido desde entonces



Fig. 1. Ulceración sobre la lengua. Lesiones similares se encontraban distribuidas en toda la cavidad bucal. (Cabeza de flecha).

con remisiones de no más de dos meses. Cuatro años después aparecieron úlceras en la vulva y en el ano y conjuntivitis recurrente, con sensación de cuerpo extraño y fotofobia.

A pesar de múltiples tratamientos locales o generales, así como amigdalectomía, el padecimiento persiste. En junio de 1978 se administró levamisol, a razón de 150 mg. dos veces por semana; tampoco hubo remisión y en cambio se agregaron fiebre intermitente, cefalalgia, tos no productiva e incapacidad para deglutir y hablar, por dolor. Fue hospitalizada un mes después.

El examen físico mostró una paciente emaciada, pálida, febril, sin inflamación ocular, con Schirmer mayor de 15 mm./5 min. bilateral, numerosas ulceraciones en labios, carrillos, lengua, paladar y orofaringe, lengua sabural, úlceras vulvares y perianales (fig. 1).

Había anemia normocítica normocromica (hemoglobina de 12 g./dl.); 9 500 leucocitos por mm.³, con 81 por ciento de segmentados; trombocitosis; velocidad de sedimentación de 50 mm./hora (Wintrobe); proteína C reactiva positiva; inmunoglobulinas G y A normales; IgM elevada (327 mg./dl.); hierro sérico y folatos discretamente disminuidos (29 µg. y 1.6 µg. respectivamente); crioaglutininas positivas (1:16) y anticuerpo a la unión dermoepidérmica del epitelio (sustrato: esófago de cobayo) por IFI, positivo a una dilución de 1:10. Una biopsia de la mucosa bucal mostró inflamación con exudado linfocitario y escasos polimorfonucleares, zonas de espongirosis; no se identificó vasculitis. La inmunofluorescencia directa fue negativa para IgG, M, A, E, C3 y fibrinógeno.

No se obtuvo respuesta satisfactoria a transfusión de sangre fresca total ni a indometacina. El cuadro remitió en pocos días al iniciarse tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg./Kg./día, que actualmente se administra en días alternos, y con cloroquina. Ocasionalmente aparecen algunas úlceras bucales que curan en cuatro a cinco días.

Comentarios al caso

También en este paciente, el diagnóstico se estableció

Valores normales:

*24.5 ± 4%. **69.5 ± 4.6% ***12.3 ± 3%. ****28 ± 4.6%.

por exclusión: posible enfermedad de Behcet, sin manifestaciones orgánicas generales definidas. Tal vez la fiebre y la cefalalgia sean indicios de un "neuro-Behcet", lo que deberá estudiarse en el futuro si ocurre una recaída.

Comentarios generales

La enfermedad de Behcet fue descrita primero en Turquía. La cuenca mediterránea y el Japón son las áreas donde la prevalencia parece ser mayor, aunque se han descrito casos en muchos otros lugares. En el Japón³ se ha calculado una prevalencia de 1:10 000, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica, en el condado de Omsted, con población predominante de origen escandinavo, es de 1:300 000.⁴ Es interesante anotar que en americanos de ascendencia japonesa no existe una prevalencia similar a la del Japón.

Si bien se ha sugerido cierta predisposición racial, no ha sido comprobada. El padecimiento ocurre con más frecuencia en varones jóvenes y es extremadamente variable en sus manifestaciones y evolución.

Cuadro clínico

Las úlceras bucales recurrentes, indistinguibles de las aftas comunes, de borde rojo, cubiertas de exudado blanco grisáceo o amarillo, localizadas en la mucosa de los carrillos, labios, encías, paladar y lengua, dolorosas, que persisten durante 7 a 14 días, son la manifestación más común. Junto con la inflamación ocular, son la causa más frecuente de consulta médica.

En los genitales, las úlceras son superficiales. Se localizan en el escroto y el pene en el varón y en la vulva y la vagina, en la mujer. Coexisten muy frecuentemente con las lesiones orales. Este dato es valioso para distinguir la enfermedad de Behcet de las aftas mayores, que sólo en 13 por ciento coinciden con ulceraciones genitales, en tanto que en la enfermedad de Behcet ocurren en 64 a 88 por ciento de los casos en diversos estudios.^{2,4,5}

Los ojos son otro sitio común de lesión. La inflamación del segmento anterior, con iritis e hipopión o conjuntivitis, fue reconocida en la descripción original de Behcet. El segmento posterior también se ve lesionado; allí la vasculitis retiniana o neuróptica es de mal pronóstico. La inflamación ocular, muy común, puede dejar secuelas invalidantes, tales como cataratas, glaucoma o ceguera.⁶⁻⁸

Las lesiones cutáneas son muy frecuentes. Incluyen piodermis, lesiones simétricas polimorfas e hiperreactividad a traumatismos menores. Se manifiestan a veces por la aparición de pústulas en los sitios de venopunción; pueden ser inducidas por la inyección intradérmica de solución salina isotónica, fenómeno que ocurre entre 40 y 80 por ciento de los casos.^{9,10}

El eritema nodoso, solo o asociado a artritis,¹¹ puede preceder a la triada clásica, lo que hace difícil establecer la etiología.

La afección del sistema nervioso ocurre en la tercera parte de los casos. Se usa entonces el término "neuro Behcet".¹² También se incluye enfermedad de Behcet dentro de los síndromes uveomeningeos.¹³ Es notable la ausencia de lesiones en los nervios periféricos. En cambio, hay compromiso del encéfalo, con síndrome del tronco cerebral que simula esclerosis múltiple, meningoencefalitis, mielitis, hipertensión endocraneana benigna, pseudotumor cerebri o síndrome cerebral orgánico con alteraciones siquiátricas.¹⁴ En el "neuro Behcet", la cefalea, los trastornos motores con piramidismo, la alteración de los nervios craneales o ciertos síntomas mentales con poco compromiso sensorial, se presentan en forma aguda o subaguda en la mitad de los casos. Las remisiones y exacerbaciones recurrentes, con progresión gradual, hacen difícil la diferenciación con la esclerosis múltiple, pero la leucocitosis, la velocidad de sedimentación globular acelerada, la proteína C reactiva positiva, la pleocitosis e hiperproteíнемia en el líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma normal, son datos a favor del neuro Behcet.¹⁵⁻¹⁷

Hay además lesiones vasculares, como flebitis superficial o profunda, que generalmente ocurre en las piernas; se han descrito también síndromes de vena cava superior o inferior. Ocasionalmente se presentan lesiones arteriales aneurismáticas a diversos niveles, incluyendo las arterias coronarias y en la circulación pulmonar.¹⁸

La mitad de los casos de enfermedad de Behcet se acompañan de artritis, que generalmente es asimétrica y poliarticular; con frecuencia afecta rodillas y tobillos, sin causar deformidad ni incapacidad funcional. A veces hay necrosis avascular en el hombro o la cadera. El líquido sinovial es inflamatorio; la cuenta celular es de 25 000 células o más por mililitro, con predominio de polimorfonucleares; suele haber elevación del complemento. La biopsia de membrana sinovial muestra vascularización, infiltrado linfocitario perivascular, reemplazo de las capas superficiales por tejido de granulación, pero no hay pannus ni el infiltrado denso propio de la artritis reumatoide.¹⁹⁻²¹

Algunos autores consideran a la enfermedad de Behcet dentro del grupo de las espondiloartropatías seronegativas, con las que comparte características tales como pruebas negativas para factor reumatoide, ausencia de nódulos subcutáneos, artritis periférica inflamatoria, inflamación y ulceración orogenital, ocular e intestinal, sacroileítis radiológica y tendencia a la agregación familiar.^{22,23}

En el tubo digestivo se han descrito enteritis, colitis, perforaciones colónicas, pancreatitis y en un caso, lesión de glándulas salivales del tipo de las

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet.

1. Aftas recurrentes
2. Úlceras genitales recurrentes
3. Uveítis anterior o posterior
4. Vasculitis en vasos cutáneos o vasos mayores
5. Artritis
6. Meningoencefalitis
7. Hiperactividad cutánea después de traumatismos menores

El diagnóstico requiere de la combinación de tres o más criterios con la presencia de aftas orales.

del síndrome de Sjögren.²⁴⁻²⁷ Ocasionalmente se han descrito esplenomegalia, crioglobulinemia, asociada en un caso a vasculitis por depósitos de complejos inmunes y en raras ocasiones, asociación con neoplasias.^{28,29}

En cuanto a los reactantes de fase aguda, se describe aumento de alfa 1-antitripsina; alfa 2 macroglobulina; proteína C reactiva, aumento del componente de complemento C9; elevación de IgG, IgM e IgA pero no de IgE, y discreta hipoalbuminemia.^{4,14,30} No hay anticuerpos antinucleares, ni factor reumatoide; el complemento sérico se encuentra normal o elevado. Se ha encontrado complementopenia en algunos casos con inflamación ocular aguda. En un estudio se encontró que C3 esta presente

en un fracción macromolecular del plasma, posiblemente un complejo inmune, en aproximadamente 60 por ciento de los casos con enfermedad de Behcet.³¹ Se han identificado anticuerpos contra homogenados de mucosa bucal y transformación blástica de linfocitos de pacientes con este padecimiento, cuando son estimulados con los homogenados, fenómeno que algunos consideran como no específico.^{2, 4, 32-34}

Desde el punto de vista histopatológico, en las etapas tempranas de la enfermedad de Behcet, se encuentran inflamación aguda, vasculitis, edema y proliferación endotelial, leucoclasia y trombosis; más tarde, ocurren cambios degenerativos vasculares y necrosis fibrinoide. Las lesiones recuerdan a las de índole alérgica y afectan capilares, arteriolas y vénulas.

Diagnóstico

Para fines diagnósticos se ha propuesto una jerarquización arbitraria de las manifestaciones clínicas en mayores y menores¹⁰ o en razón de frecuencia (cuadro 1). Muchas veces el diagnóstico ha de lograrse por exclusión, como sucedió con los casos 2 y 3 de esta serie.

Ya que la existencia de úlceras bucales es determinante, el cuadro 2 presenta los criterios básicos para el diagnóstico diferencial con las úlceras aftosas o herpetiformes. Las manifestaciones extraorales de la enfermedad de Behcet son tantas, que como en su tiempo la sífilis y más recientemente el lupus eritematoso disseminado, aquella puede ser catalogada como la "gran imitadora".

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial entre úlceras bucales.

Características	Úlceras aftosas		Úlceras herpetiformes	Enfermedad de Behcet
	Menores	Mayores		
Sexo (Rel. F/M)	1.3/1	0.8/1	2.6/1	1/2.3
Edad (pico)	10-19	10-19	20-29	20-30
Núm. de úlceras	2-5	1-20	10-100	1-10
Tamaño (mm.)	10	10	1-2	10
Duración (días)	4-14	10-30	7-10	10-30
Cicatriz (%)	8	64	32	
Recurrencia (meses)	1-4	1	1	
Duración total (años)	5	15	5	
Lesiones extraorales (%)				
Genitales	—	13	—	64-88
Oculares	—	3	—	27-90
Dérmicas	—	—	—	48-88
Articulares	—	3 (A.R.)	—	18-64
Vasculares	—	—	—	10-37
Neurológicas	—	—	—	10-29
Intestinales	—	3 (recto)	—	0-59

Etiopatogenia

Todavía desconocida, se han invocado aberraciones en los mecanismos inmunes, infecciones virales, efectos tóxicos de contaminantes ambientales y predisposición genética como factores posiblemente involucrados en el proceso. Es de señalar que el hallazgo de autoanticuerpos a mucosa oral y de respuesta celular a este mismo "antígeno" no es prueba inequívoca del origen inmune del padecimiento, ya que quizás se trate de una consecuencia y no de la causa de la enfermedad de Behcet. Este fenómeno ocurre también en la enfermedad aftosa "mayor", por lo que se ha postulado que ésta y aquella son sólo momentos evolutivos de un mismo proceso.² La vasculitis de la enfermedad de Behcet sería la expresión de la formación y depósito de complejos inmunes, en tanto que en la enfermedad aftosa predominaría la respuesta celular.

Tratamiento

Tratándose de una enfermedad rara, de etiopatogenia desconocida y con tendencia la remisión espontánea, ha sido difícil evaluar el efecto de las intervenciones terapéuticas.

Las lesiones bucales han sido tratadas con muchos medicamentos, sin resultados definidos. En ocasiones es necesario usar anestésicos locales y a veces la alcalinización local puede potenciar el efecto analgésico. Los antiinflamatorios, son por supuesto, un recurso útil. Los esteroides controlan las manifestaciones de la enfermedad, pero la recurrencia es común. También han sido utilizados los alquilantes, el clorambucil, el levamisol y la colchicina. El uso de estos medicamentos ha de ser reservado para los casos en que se halle en peligro la vida del paciente. Se vienen ensayando también transfusiones de sangre total fresca²⁴ y el factor de transferencia de linfocitos, con resultados iniciales satisfactorios.

REFERENCIAS

- Behcet, H.: *Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und den Genitalien*. Dermatol. Wchnschr. 105:1157, 1937.
- Lehner, T.: *Oral ulceration and Behcet's syndrome*. Gut 18: 491, 1977.
- Aoki, K.; Fujroka, K. y Katsumata, H.: *Epidemiological studies on Behcet's disease in the Aokkaido district*. Jap. J. Clin. Ophthalm. 25: 2239, 1971.
- Chakek, T. y Faiman, M.: *Behcet's disease. Report of 41 cases and review of the literature*. Medicine 54: 199, 1975.
- Haensch, R.: *Behcet's disease*. Cutis 14: 353, 1974.
- Bocke, W. y Bodem, B. F.: *Augenbefunde bei rheumatischen Erkrankungen*. Internist 15: 522, 1974.
- Mamo, J. y Beghdassanam, A.: *Behcet's disease. A report of 28 cases*. Arch. Ophthalm. 71: 38, 1974.
- Nover, A. y Hochgesand, P.: *Erkrankungen des vorderen Augenabschnittes. Diagnose und Therapie. III. Hornhaut, Lederhaut, Regenbogenhaut, Verletzungen*. Fortschr. Med. 92: 321, 1974.
- Tokoro, Y.; Seto, T. y Abe, Y.: *Skin lesions in Behcet's disease*. Int. J. Dermatol. 16: 227, 1977.
- Sokel, J. D.: *Polymorphonuclear leukocyte function in Behcet's disease*. J. Clin. Path. 30: 250, 1977.
- Frayha, A. y Fovad, N.: *Erythema nodosum-arthropathy complex and initial presentation of Behcet's disease*. J. Rheumatol. 5: 224, 1978.
- Gottwald, W.: *Neurologische und psychiatrische Syndrome seltenerer pararheumatischer Krankheiten*. Fortschr. Neurol. Psychiat. 45: 143, 1977.
- Fontaine, M. y Rousselle, F.: *Les uveo-meningitis*. Reum. Pract. 25: 701, 1975.
- Kalbhan, V. V. y Challis, M. T.: *Behcet's disease*. Amer. J. Med. 49: 823, 1970.
- O'Duffy, J. D. y Goldstein, N.: *Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease*. Amer. J. Med. 61: 170, 1976.
- Hubault, A.; Hamza, M. y De Seze, S.: *La maladie de Behcet en 1975*. Nouv. Presse Med. 4: 559, 1975.
- Osawa, M.: *Comparative clinical studies on multiple sclerositis and the neuro Behcet syndromes*. J. Kansai Med. Univ. 28: 522, 1976.
- Sezai, Y.: *Preoperative examination of coronary artery aneurism associated with Behcet's syndrome*. Jap. J. Thorac. Surg. 30: 449, 1977.
- Mason, R. M. y Barnes, C. G.: *Behcet's syndrome with arthritis*. Ann. Rheum. Dis. 28: 95, 1969.
- Zizic, T. M. y Stevens, M. B.: *The arthropathy of Behcet's disease*. Johns Hopkins Med. J. 136: 243, 1975.
- Barnes, C. G.; Vernon-Roberts, B. y Revell, P. A.: *Synovial pathology in Behcet's syndrome*. En: Int. Symp. on Behcet's disease. Estambul. 1977.
- Moll, J. M. H.; Haslock, I.; Macrae, I. F. y Wright, V.: *Association between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiters disease, the intestinal arthropathies and Behcet's syndrome*. Medicine 53: 343, 1974.
- Kennedy, A. C.: *Seronegative arthritis*. Clin. Med. 81: 13, 1974.
- O'Duffy, S. D.; Carney, J. A. y Deodhar, S.: *Behcet's disease. Report of 10 cases with new manifestations*. Ann. Int. Med. 75: 561, 1971.
- Sakamoto, K.; Horinouchi, Y. y Yao, T.: *Three cases of intestinal Behcet with review of literature in Japan*. Jap. J. Gastroent. 72: 1032, 1975.
- Nilsen, K. H.: *Behcet syndrome with perforations of the colon*. Postgrad. Med. J. 53: 108, 1977.
- Cetina, J. A.; Ramírez Peredo, J. y Alarcón-Segovia, D.: *Sjögren syndrome in Behcet disease*. Lancet 2: 732, 1973.
- Fidds, P. J. y Penny, R.: *Behcet's syndrome with a paraproteinemia*. Med. J. Aust. 1: 1275, 1971.
- O'Duffy, J. D.: *Behcet's disease associated with a lymphoproliferative disorder, mixed cryoglobulinemia and an immune complex mediated vasculitis*. J. Rheumat. 5: 217, 1978.
- Adinolfi, M.: *Acute phase proteins and C9 in patients with Behcet's syndrome*. Clin. Exp. Immunol. 25: 36, 1976.
- Williams, B. D.: *Behcet's syndrome and recurrent oral ulceration*. Brit. Med. J. 1: 1387, 1977.
- Lehner, T.: *Stimulation of lymphocyte transformation by tissue homogenates in recurrent oral ulceration*. Immunology 13: 159, 1967.
- Shimizu, T.; Katsuta, Y. y Oshima, Y.: *Immunological studies on Behcet's syndrome*. Ann. Rheum. Dis. 24: 494, 1965.
- Haim, S.: *Aspects of lymphocyte function in Behcet's syndrome*. Dermatologica 153: 34, 1976.
- Shimizu, T.; Inabo, G. y Hashimoto, T.: *Diagnostic criteria and problems in Behcet's disease*. Ann. Intern. Med. 33: 278, 1974.