

Enfermedad de Behçet, un reto diagnóstico en la práctica. Reporte de caso.

Behçet's disease, a diagnostic challenge in practice. Case report.

Orellana Cobos Danilo Fernando¹, Delgado Andrade Paola Gabriela²,
Orellana Cobos Ana Belén³, Larriva Villarreal Diana Katherine⁴.

VOLUMEN 42 | N°1 | ABRIL 2024

FECHA DE RECEPCIÓN: 30/01/2024

FECHA DE APROBACIÓN: 07/03/2024

FECHA PUBLICACIÓN: 15/04/2024

1. Médico. Especialista en Medicina Interna. Universidad de Cuenca. Cuenca-Ecuador.
2. Médico. Magister en Nutrición y dietética. Hospital San Martín de Porres. Cuenca-Ecuador.
3. Bioquímica. Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Biología Molecular. Universidad de Cuenca. Cuenca-Ecuador.
4. Médico. Magister en Investigación de la Salud. Universidad de Cuenca. Cuenca-Ecuador.

Caso Clínico | Clinical Case

<https://orcid.org/0000-0001-6269-5512>

Correspondencia:
dforellanac891@hotmail.com

Dirección:
Vargas Machuca 6-13

Código Postal:
010101

Celular:
0984276134

Cuenca-Azuay-Ecuador

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, caracterizada por una vasculitis sistémica recurrente; que se caracteriza por la presencia de úlceras oral, genitales y oculares, acompañadas de lesiones en la piel; las mismas que tienen un curso clínico caracterizado por episodios de remisión y exacerbación de la enfermedad, sin detonantes claramente definidos.

Caso clínico: mujer de 24 años, con antecedente de presencia de úlceras orales que aparecen espontáneamente y remiten con el uso de corticoides sistémicos; acude por presentar un nuevo episodio de úlceras orales que; en esta ocasión, se acompañan de úlceras genitales y odinofagia. Paraclínicos con resultados negativos para enfermedades infectocontagiosas, con panel autoinmune negativo, HLA B51 positivo. Se inicia tratamiento con inmunosupresores, obteniéndose una respuesta favorable al mismo con remisión completa de las lesiones.

Conclusión: la enfermedad de Behçet es una patología que, por su poca frecuencia, puede confundirse con otras entidades; provocando un diagnóstico tardío de la enfermedad. Un abordaje integral permite un tratamiento específico dirigido, disminuyendo los episodios de exacerbación de la misma y logrando una mejoría en la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Síndrome de Behçet, Úlceras Bucales, Vasculitis

ABSTRACT

Introduction: Behçet's disease (BD) is a chronic inflammatory illness of autoimmune etiology, characterized by recurrent systemic vasculitis; which is characterized by the presence of oral, genital and ocular ulcers, accompanied by skin lesions that have a clinical course characterized by episodes of remission and exacerbation of the disease, without clearly defined triggers.

Clinical case: This is the case of a 24-year-old woman with a history of oral ulcers that appear spontaneously and remitted with the use of systemic corticosteroids; the patient comes for presenting a new episode of oral ulcers that in this occasion, they are accompanied by genital ulcers, and odynophagia. Paraclinical with negative results for infectious diseases, with negative autoimmune panel, HLA B51 positive. Treatment started with immunosuppressors, obtaining a favorable response with complete remission of the lesions.

Conclusion: Behçet's disease is a pathology that is not common, for this reason, it can be confused with other entities; causing a late diagnosis of the disease. A comprehensive approach allows for specific targeted treatment, reducing exacerbation episodes and achieving an improvement in the patient's quality of life.

Key words: Behçet Syndrome, Oral Ulcer, Vasculitis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) fue descrita por Hulusi Behçet en el año 1937, en pacientes que presentaron úlceras orales y genitales, eritema nodoso y uveitis¹. La EB se caracteriza por una vasculitis sistémica severa, crónica y recurrente, de etiología desconocida, que se manifiesta típicamente con alteraciones mucocutáneas que incluyen úlceras orales y genitales recurrentes y lesiones en piel. Sin embargo, la enfermedad puede afectar a todos los órganos y sistemas causando lesiones oculares, músculoesqueléticas, nerviosas, gastrointestinales, urogenitales, cardiopulmonares y vasculares; debido a los efectos inflamatorios en arterias y venas de diferente tamaño²⁻³.

La etiología de EB es aún desconocida, sin embargo, se considera una enfermedad multifactorial, ya que elementos medioambientales, inmunológicos y varios polimorfismos genéticos, incluido el alelo HLA-B51, localizado en el locus MHC (major histocompatibility complex) del cromosoma 6p; se encuentran asociados a su etiopatogénesis⁴. Se ha reportado una frecuencia de HLA-B51 entre el 50 y 80% en personas afectadas en zonas endémicas y su presencia se considera como el factor genético mayormente asociado con EB. Sin embargo, la baja prevalencia de HLA-B51 en pacientes con EB en zonas no endémicas han sugerido la existencia de otros factores implicados en la patogénesis de EB. Se estima que los portadores de HLA-B51 presentan un Odds Ratio (OR) de 5.78 para el desarrollo de EB en comparación con los no portadores⁵⁻⁶. No obstante, se ha reportado que otros polimorfismos genéticos también están asociados a un incremento de susceptibilidad de EB, incluidos ERAP1, IL10 y IL23R- IL12RB2. Además, factores externos como infecciones, colonización por estreptococos mutans, desbalance

del microbioma, virus de herpes simple, entre otros, pueden causar activación e inflamación en sujetos genéticamente susceptibles, lo que desencadena inflamación por desequilibrio de la respuesta inmune innata y adaptativa, con producción alterada de citoquinas y sustancias proinflamatorias⁷. La EB ha sido clasificada como una enfermedad autoinmune por la respuesta anormal de células T y también como una enfermedad autoinflamatoria debido a episodios de inflamación por respuestas inmunes desreguladas innatas. La EB se caracteriza por desregulación de células inmunitarias como las células T CD4, células natural killer (NK), células Th1, Th17 y células T gamma-delta, que conducen a la producción de citoquinas proinflamatorias como interleucinas IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IL-21, TNF- α y la activación de la vía JAK/STAT; ocasionando un aumento de IFN, con lo que se intensifica y perpetua la autoinmunidad e inflamación⁸⁻⁹. La hiperactividad de los neutrófilos juega un papel central en la patogénesis de EB, lo que produce quimiotaxis e incremento de estrés oxidativo¹⁰.

La EB puede afectar distintos órganos y sistemas por el daño a diferentes arterias y venas, por lo que sus manifestaciones clínicas son heterogéneas y pueden variar según edad, sexo, etnia y zona geográfica, lo que dificulta el diagnóstico y clasificación de pacientes (Tabla N°1). Su cuadro clínico se caracteriza por ciclos de remisión y exacerbación de sus características clínicas, con variabilidad de intensidad, duración y el compromiso de órganos y sistemas entre los episodios¹¹.

Tabla N°1

Frecuencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet

Manifestación	Frecuencia (%)
Úlceras orales	97-99
Úlceras genitales	80-85
Lesiones pápulo pustulares	75-85
Eritema nodoso	40-50
Reacción cutánea "pathergy"	30-50
Uveítis	40-50
Artritis	30-50
Trombosis venosa profunda	10-15 (más prevalente en región del Mediterráneo)
Oclusión/aneurisma arterial	5-10 (más prevalente en región del Mediterráneo)
Manifestaciones de sistema nervioso central	5-10
Epididimitis	2-3
Lesiones gastrointestinales	2-50 (más prevalente en Japón/Korea)

Fuente: Tomado de Alibaz-Oner F, Direskeneli H; 2021¹².

El diagnóstico de EB es clínico, el Grupo de Estudio Internacional sobre la Enfermedad de Behçet (ISGBD por sus siglas en inglés) publicó los criterios diagnósticos de EB en el año 1990, y en el año 2004 se creó el Equipo internacional para la Revisión de los Criterios Internacionales de la enfermedad Behçet's (ITR-ICBD por sus siglas en inglés) para evaluar los criterios diagnósticos ya establecidos y definir los nuevos criterios con una mayor sensibilidad y especificidad, los cuales fueron publicados en el año 2014²¹. La aftosis oral, la aftosis genital y las lesiones oculares se asignan 2 puntos, mientras que las lesiones vasculares, cutáneas y neurológicas se asignan 1 punto, estableciéndose el diagnóstico de EB con una puntuación de 4 puntos o más (Tabla N°2)²².

Tabla N°2

Criterio Internacional para diagnóstico de EB según ITR-ICBD

Signo/Síntoma	Puntos
Lesiones oculares	2
Aftosis genital	2
Aftosis oral	2
Lesiones cutáneas	1
Manifestaciones neurológicas	1
Manifestaciones vasculares	1
Test "pathergy" positivo*	1*
*Test "pathergy" es opcional, sin embargo, si es positivo puede asignarse un punto extra	
Score ≥4: Diagnóstico de EB	

Fuente : Tomado de Davatchi et al, 2014²².

Aunque no forma parte de los criterios diagnósticos, la presencia de HLA B51 es común en la EB, siendo un importante factor de riesgo en zonas donde la frecuencia de la enfermedad es mayor (como en los países asiáticos); y un marcador orientador en aquellos pacientes donde la clínica sugiere la enfermedad (22).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 24 años de edad, soltera, instrucción superior completa; refiere que 72 horas previo a la consulta médica, tras un episodio de “estrés”, presenta odinofagia con la ingesta de alimentos (independientemente de su consistencia), de leve intensidad, acompañada de “placas blanquecinas” en los arcos palatinos y amígdalas; por lo que acude a médico particular quien coloca penicilina intramuscular y envía a domicilio con amoxicilina + ácido clavulánico. Hace 24 horas, las lesiones orales evolucionan a úlceras dolorosas en la misma localización, sumándose hiporexia y alza térmica.

La paciente menciona que ha sufrido episodios similares desde los 12 años de edad, caracterizados por la presencia de úlceras orales que aparecen espontáneamente y remiten luego de 5 a 7 días; en ocasiones, con el uso de corticoide y antibióticos. El último fue hace 10 meses, permaneciendo hospitalizada por 3 días para recibir corticoterapia parenteral.

Al examen físico impresiona un parche eritematoso en cara interna de glúteo izquierdo, sin bordes definidos, de 3 cm de diámetro aproximadamente, no pruriginoso ni doloroso. Fenómeno de Raynaud en miembros superiores (Imagen N°1). En la boca se evidencian úlceras en mucosa faríngea, dolorosas al tacto (Imagen N°2).

Imagen N°1

FENÓMENO DE RAYNAUD EN MIEMBRO SUPERIOR. PARCHE ERITEMATOSO EN CARA INTERNA DE GLÚTEO IZQUIERDO.



Imagen N°2

Úlceras orales en úvula y mucosa faríngea



En la región inguino-genital, con el transcurso de los días se evidenció edema vulvar con la presencia de úlceras en los labios mayores, dolorosas, que se desprendían al tacto (Imagen N°3).

Imagen N°3

Edema vulvar con úlcera en cara interna de labio mayor derecho, desprendible al tacto



Los paraclínicos adjuntos se encontraban dentro de parámetros normales. Cultivo de secreción vaginal y exudado faríngeo negativos. Anticuerpos

antinucleares (ANA) y anti – DNA negativos, HLA B51 positivo (Tabla N°3).

Tabla N°3

Resumen de paraclínicos solicitados

Parámetro	Valor	Rango
Leucocitos	4.91 x10 ³ /mm	4.0 – 10.0
Linfocitos	2.53	1.0 – 4.0
Proteína C reactiva (PCR)	2 mg/L	Hasta 6
ANA HEP – 2 (IFI)	1/40	Negativo: < 1/40
Anti DNA (IFI)	1/10	Negativo: 1/10
HLA B51 (PCR)	Positivo	-

En base a las características clínicas del cuadro, su forma de evolución, y los resultados de los paraclínicos solicitados se concluyó que la paciente presentaba una enfermedad de Behçet; constituyendo cada uno de los episodios previos, al igual que el actual, una exacerbación de la enfermedad. La paciente fue remitida al servicio de Reumatología, donde se inició el tratamiento a base de azatioprina 50 mg cada día más metilprednisolona 4 mg por día. Luego de 2 meses de tratamiento, vuelve a presentar un nuevo episodio con menor intensidad del cuadro clínico, por lo que consulta con un reumatólogo diferente, sugiriéndose en esta ocasión colchicina 0.5 mg cada 12 horas y prednisona 20 mg por día; permaneciendo hasta la actualidad con dosis de mantenimiento de 5 mg diarios.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet es una patología crónica inflamatoria, de etiología autoinmune y afección sistémica; que presenta episodios recidivantes de úlceras orales, genitales, lesiones cutáneas, entre otras manifestaciones. La mayor prevalencia de la enfermedad se encuentra en las regiones de Lejano Oriente, Oriente Medio y Mediterráneo ^{13,14}. Sin embargo, el número de casos de la enfermedad ha aumentado en los últimos años alrededor de todo el mundo, reportando una prevalencia de 10.3 por 100 000 habitantes a nivel global ¹⁵. La distribución por sexo en muchos estudios reporta una predilección por el sexo femenino; como en Colombia, por ejemplo, donde existe una relación 2.15:1

entre mujeres y hombres respectivamente; con un tiempo de retraso de diagnóstico de la enfermedad de 4.45 ± 4.19 años¹⁶. Aquello coincide con lo reportado en el presente caso, donde la paciente es una mujer joven, con un tiempo de evolución de la enfermedad incluso mayor al descrito por la literatura; lo cual se explica por la baja prevalencia de la patología, dificultando un diagnóstico temprano.

Las lesiones mucocutáneas se consideran marcadores de la enfermedad. Las úlceras orales recurrentes se encuentran presentes en casi todos los casos y representan las manifestaciones iniciales de EB en el 80% de pacientes¹⁷. Las úlceras genitales constituyen la segunda manifestación clínica más frecuente; seguida del compromiso cutáneo, ocular y articular¹⁸. En el presente caso, estas dos manifestaciones clínicas (úlceras orales y genitales) fueron determinantes para plantear el diagnóstico presuntivo de la enfermedad, otorgando un puntaje de 5 puntos en el score clínico propuesto por el ISGBD. Las lesiones seguían la distribución descrita por la literatura; afectando labios, mucosa bucal, encías y lengua^{19,20}. Aunque el diagnóstico es clínico, el estudio de tipificación de HLA resulta positivo en hasta el 70% de los pacientes con EB¹⁶; lo cual permitió reafirmar la sospecha diagnóstica en el presente caso.

Referente al tratamiento, el objetivo de la terapéutica consiste en suprimir los episodios inflamatorios y las recurrencias para prevenir daños irreversibles en los distintos órganos, el cual debe ser individualizado según sexo, edad, tipo y gravedad de órganos afectados. Las afectaciones mucocutáneas y articulares causan principalmente deterioro de la calidad de vida, por lo que resulta necesario adaptar el tratamiento a las necesidades específicas del paciente valorando los efectos adversos del tratamiento. En una serie de casos reportados en Colombia, 3 de los 4 pacientes fueron tratados con terapia biológica por falla terapéutica de los glucocorticoides, inmunosupresores o colchicina, ante la persistencia de síntomas articulares y mucocutáneos^{16,23}. En el caso expuesto, una vez realizado el diagnóstico, la paciente inició el tratamiento inmunosupresor con azatioprina y glucocorticoide intravenoso, evidenciándose una respuesta favorable al mismo; con resolución completa de las lesiones. En base a lo descrito por la literatura y los casos clínicos expuestos, en caso de no tener una respuesta adecuada al tratamiento usado, los anti TNF α pueden ser una alternativa a usarse en el futuro.

CONCLUSIONES

La presencia de úlceras orales y genitales en un paciente con un curso clínico de la enfermedad de tipo crónico, permite abrir el abanico de posibilidades llevando al médico a sopesar dentro de los diagnósticos diferenciales, enfermedades poco frecuentes como el síndrome de Behçet. Un diagnóstico temprano y la instauración oportuna del tratamiento, permite disminuir los episodios de exacerbación de la enfermedad, daños orgánicos permanentes y mejorar la calidad de vida del paciente.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflictos de intereses.

ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente trabajo se realizó bajo el consentimiento informado de la paciente, con total confidencialidad de datos personales.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Orellana Cobos Danilo Fernando. Especialista en Medicina Interna. Cuenca-Azuay-Ecuador. **e-mail:** dforellanac891@hotmail.com. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6269-5512>

Delgado Andrade Paola Gabriela. Magister en Nutrición y dietética. Cuenca-Azuay- Ecuador. **e-mail:** paogabydel13@gmail.com. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1117-2054>

Orellana Cobos Ana Belén. Magister en Diagnóstico de Laboratorio Clínico y Biología Molecular. Cuenca-Azuay- Ecuador **e-mail:** aborellana94@hotmail.com. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8002-5181>

Larriva Villarreal Diana Katherine. Magister en Investigación de la Salud. Cuenca-Azuay-Ecuador **e-mail:** diana.larriva@ucuenca.edu.ec **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8509-8219>

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

DO, PD, BO, DL: realizaron la concepción y diseño del caso clínico, con el correspondiente análisis e interpretación de los datos. Además de la

redacción, revisión crítica y aprobación del manuscrito final.

CONFLICTO DE INTERESES

No presentamos conflicto de intereses

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adil A, Goyal A, Quint J. Behcet Disease. En: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470257/>
2. Clavijo F, Herrera A, Herrera H, Fernández J, Díaz O, Varela L, et al. Síndrome de Behçet: Enfermedad de la ruta de la seda. Biociencias. 2021;16(1). doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7843
3. Nair J, Moots R. Behcet's disease. Clin Med. 2017;17(1):71-7. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-71
4. Alipour S, Nouri M, Sakhinia E, Samadi N, Roshanravan N, Ghavami A, et al. Epigenetic alterations in chronic disease focusing on Behçet's disease: Review. Biomed Pharmacother. 2017;91:526-33. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.106
5. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. Nat Rev Rheumatol. 2018;14(2):107-19. doi: 10.1038/nrrheum.2017.208.
6. Takeno M. The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. Curr Opin Rheumatol. 2022;34(1):4-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000846.
7. Van der Houwen T, Van Hagen P, Van Laar J. Immunopathogenesis of Behçet's disease and treatment modalities. Semin Arthritis Rheum. 2022;52:151956. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151956
8. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. Front Med. 2021;8:713052. doi: 10.3389/fmed.2021.713052.
9. Vargas R, Cruz M, Giarllarielli M, Sano B, Silva G, Zoccal K, et al. Acometimento vascular na doença de Behçet: o processo imunopatológico. J Vasc Bras. 2021;20:e20200170. doi: 10.1590/1677-5449.200170
10. Perazzio S, Andrade L, De Souza A. Understanding Behçet's Disease in the Context of Innate Immunity Activation. Front Immunol. 2020;11:586558. doi: 10.3389/fimmu.2020.586558
11. Kerstens F, Turkstra F, Swearingen C, Yazici Y. Initial visit symptoms in probable Behçet's syndrome is predictive of ISG criteria fulfillment in Behçet's syndrome: data from New York and Amsterdam cohorts. Clin Exp Rheumatol. 2021;39 Suppl 132(5):43-6. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/0hia54.
12. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behçet's Disease. Curr Rheumatol Rep. 2021;23(6):47. doi: 10.1007/s11926-021-01011-z
13. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Mancini P, Attanasio G, et al. Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. Autoimmun Rev. 2018;17(6):567-75. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.006
14. Adeeb F, Stack A, Fraser A. Knitting the Threads of Silk through Time: Behçet's Disease—Past, Present, and Future. Int J Rheumatol. 2017;2017:1-13. doi: 10.1155/2017/2160610
15. Yildiz M, Koker O, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kapsacour O. Pediatric Behçet's disease - clinical aspects and current concepts. Eur J Rheumatol. 2020;7(1):38-47. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19121
16. Padilla D, Chamorro M, Santos A, Arias J, Reyes V, Rueda J, Bello J, et al. Enfermedad de Behçet: un reto diagnóstico en reumatología. Descripción de una serie de casos y revisión de la literatura. Rev Col Reum. 2020; 27(4): 308-16. doi: 10.1016/j.rcreu.2020.01.003.

17. Scherrer M, Rocha V, Garcia L. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):452-64. doi: 10.1590/abd1806-4841.20177359
18. Vural S, Boyvat A. The skin in Behçet's disease: Mucocutaneous findings and differential diagnosis. *JEADV Clin Pract*. 2022;1(1):11-20. doi: 10.1002/jvc2.11
19. Kim D, Nakamura K, Kaneko F, Alpsoy E, Bang D. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease: Pathogenesis and management from perspectives of vasculitis. *Front Med*. 2022;9:987393. doi: 10.3389/fmed.2022.987393
20. Grzybowski A, Pawlikowska-Łagód K, Altenburg A, Zouboulis C. Adamantiades-Behçet disease: Between dermatology and ophthalmology. *Clin Dermatol*. 2023;41(4):469-475. doi: 10.1016/j.clindermatol.2023.08.001
21. Bergamo S. The diagnosis of Adamantiades-Behçet disease: Clinical features and diagnostic/classification criteria. *Front Med*. 2022;9:1098351. doi: 10.3389/fmed.2022.1098351
22. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338-47. doi: 10.1111/jdv.12107
23. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik A, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225