

Marriaga Núñez, Bibiana¹
 López López, Pío²
 Solórzano Santos, Fortino³
 Arellano-Valdez, C. Araceli⁴
 Pacheco-Quintanares, Leone⁵
 González Novoa, Dulce María⁶

Enfermedad de Behçet en una niña: reporte de caso

Behçet's disease in a child: case report

Fecha de aceptación: marzo 2024

Resumen

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria sistémica, que se manifiesta clásicamente por la tríada de aftas orales, úlceras genitales y uveítis. Las manifestaciones oculares, neurológicas y vasculares determinan el pronóstico de la enfermedad. Las variadas manifestaciones clínicas y la falta de pruebas diagnósticas hacen de la enfermedad de Behçet un reto diagnóstico. En México se desconoce su prevalencia. Se presenta el caso de una paciente de 10 años de edad, con cuadro faríngeo viral, dolor y úlceras en el área genital; representa un reto diagnóstico ante la ausencia de otros síntomas y porque se trata de una entidad de baja prevalencia y alta heterogeneidad clínica.

Palabras clave: enfermedad de Behçet, úlceras genitales, faringitis.

Abstract

Behçet's disease is a systemic inflammatory disease, classically manifested by the triad of oral thrush, genital ulcers and uveitis. The ocular, neurological and vascular involvement determine the prognosis of the disease. Clinical manifestations and the lack of diagnostic tests make Behçet's disease a diagnostic challenge. In Mexico its prevalence is unknown. The case of a 10-year-old female patient with viral pharyngeal symptoms, pain and ulcers in the genital area is presented; the absence of other symptoms, its low prevalence and high clinical heterogeneity representing a diagnostic challenge.

Keywords: Behçet's disease, genital ulcers, pharyngitis.

Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) fue descrita en 1937 por el dermatólogo turco Hulusi Behçet, quien la caracterizó con la tríada de estomatitis aftosa, ulceración genital y uveítis, aunque existen reportes previos de pacientes con cuadro clínico compatible.¹ Es una enfermedad sistémica, con características del espectro de la autoinflamación, que además afecta la piel, el sistema nervioso y las articulaciones, con una vasculitis única de arterias y especialmente de venas de todos los calibres;² se ha clasificado como de vaso variable en adultos,³ y en el grupo de otras vasculitis, en niños.⁴ La edad más frecuente de presentación es entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Los casos en menores de 16 años constituyen 4 a 26%, y ocurren a una edad de 12.29 ± 3.54 años. La edad al diagnóstico es de 13.87 ± 3.82 años, con un retraso aproximado de alrededor de cinco años entre el comienzo de los síntomas y la integración

del diagnóstico. En la edad pediátrica no hay predominio de sexo,⁵ algunas series reportan que en población adulta predomina en el sexo femenino.⁶ La presentación familiar se da en 8 a 19%, y es más prevalente en las formas juveniles.^{2,7}

Se desconoce su etiología, se considera que es resultado de una interacción compleja entre el bagaje genético y factores ambientales, como agentes microbianos. Los pacientes con enfermedad de Behçet tienen niveles mayores de *Streptococcus sanguis* en la flora oral, en comparación con personas sanas o con otras enfermedades,^{2,8} también se han reportado parvovirus B19⁹ y *Helicobacter pylori*,¹⁰ probablemente por una reacción inmune anómala con hiperreactividad de linfocitos y neutrófilos y depósitos inmunorreagentes en las paredes vasculares de las lesiones mucocutáneas, y de linfocitos T $\gamma\delta$, elevados también en sangre periférica, junto con niveles altos de IL-1, IL-4, IL-6 y FNT α . La participación autoinmune es controvertida.¹¹

¹ Infectología pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Jardines Alta Especialidad Médica, Guadalajara, México

² Departamento de Pediatría, Sala de Infectología, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia

³ Unidad de Investigación de Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Secretaría de Salud, Ciudad de México

⁴ Reumatología pediátrica, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, México

⁵ Cruz Roja Mexicana Parque Morelos, Guadalajara, México

⁶ Pediatría, Hospital Jardines de Guadalupe

Correspondencia: Dra. Bibiana Marriaga Núñez
 Hospital Jardines Alta Especialidad Médica, Guadalajara, México
Dirección electrónica: bibimar3@hotmail.com

Esta enfermedad es más prevalente en el Medio Oriente y Japón, donde hay una asociación con el HLA-B51, cuya positividad incrementa el riesgo de desarrollo de EB 5.78 veces.¹² Algunos estudios han demostrado que HLA-B*51 es positivo en más de 60% de los pacientes. La prevalencia más alta se ha reportado en Turquía (420/100 mil habitantes), y en Estambul en particular se estima en 380/100 mil habitantes. En general no hay diferencia en la afectación por sexo, pero en algunos estudios se ha reportado un predominio en mujeres de 3.8:1 en Estados Unidos.¹³

Manifestaciones clínicas

La enfermedad se presenta como en los síndromes autoinflamatorios, en brotes o ataques recurrentes y autolimitados.¹⁴ La aftosis oral es la manifestación más frecuente en hasta 98.8% de los casos,^{6,15,16} usualmente es la presentación inicial, y en algunos casos precede el diagnóstico definitivo hasta por 10 años.¹⁷ En algunos criterios de clasificación constituye una manifestación mandatoria;¹⁸ sin embargo, en entre 1 y 8% de los pacientes con EB la estomatitis aftosa no está presente en ningún momento de la enfermedad.^{6,19,20}

Las lesiones mucocutáneas (constituidas por la presencia de aftosis oral y genital, foliculitis necrótica, pustulosis, lesiones acneiformes, eritema nodoso y fenómeno de patergia), junto con los síntomas articulares, como artralgias o artritis, constituyen las principales manifestaciones en la edad pediátrica. También se ha reportado una mayor frecuencia de implicación neurológica y gastrointestinal en las formas juveniles de inicio antes de los 16 años.^{5,21} La afección genital es una manifestación más frecuente en la edad adulta.⁷ Las alteraciones neurológicas, tanto parenquimatosas —como neuropatía craneal, cerebelitis, mielopatía, extrapiramidalismo, encefalopatía, paresias, pérdida sensorial, crisis convulsivas, disfasia, disfunción cognitiva y psicosis— como no parenquimatosas —como trombosis venosa cerebral, hipertensión intracraneana o síndrome meníngeo— y las alteraciones oculares —como uveítis anterior y posterior, vasculitis retiniana y papiledema— constituyen las principales causas de limitación funcional, discapacidad

y mortalidad,^{22,23} junto con otras manifestaciones menos frecuentes en niños, como la trombosis venosa o arterial y el desarrollo de aneurismas.⁵ La presencia de ulceraciones extragenitales se ha reportado en 3% de los pacientes, principalmente en población pediátrica.¹¹ En general, la EB en niños se considera menos agresiva.¹³

Los criterios pediátricos de la enfermedad de Behçet los establecieron Koné-Paut y colaboradores en 2016, y éstos incluyen la presencia de aftas orales recurrentes, ulceración genital, afección cutánea, manifestaciones neurológicas (excepto cefalea) y signos vasculares, le otorgaron un punto a cada una de las manifestaciones y se requieren tres para clasificarla como enfermedad. Se excluye la prueba de patergia positiva (estado de hipersensibilidad cutánea después de la punción) por su baja prevalencia pediátrica, y a diferencia de los criterios en adultos, la aftosis oral no constituye un criterio mandatorio.⁵

Caso clínico

Exponemos el caso de una paciente de 10 años de edad, con antecedente de seis episodios en el año precedente de fiebre recurrente (duración no mayor de 24 horas), atribuidos a infecciones de vías aéreas, y tres brotes de aftas orales. Sin otros antecedentes. Comenzó el padecimiento actual tres días antes, con la presencia de fiebre de 39° acompañada de odinofagia, aftas orales dolorosas y dolor en el área genital de tipo punzante, con intensidad 9/10 en la escala visual analógica (EVA) y la presencia de lesiones genitales. Durante el interrogatorio dirigido se negó la presencia de síntomas neurológicos, oculares, gastrointestinales, articulares y cutáneos. Se amplió el abordaje diagnóstico con lectura de anticuerpos y complemento, y ante la sospecha de enfermedad de Behçet se solicitó biopsia de la lesión.

En la exploración física, en los labios menores se encontraron diversas lesiones ulcerativas, edematosas, con áreas necróticas periféricas y centro blanquecino, de aspecto fibrinoide (figura 1). La reacción de patergia (provocada por punción) fue negativa repetidamente. Sin alteraciones a nivel ocular.

Figura 1.

Edema en labios mayores y menores, en los labios menores se observan lesiones ulcerativas, edematosas, con áreas necróticas periféricas y centro blanquecino



En los estudios paraclínicos se reportó: biometría hemática con anemia microcítica normocrómica, leucocitosis con neutrofilia (67%) y linfopenia (11%). Aumento de vsG, pruebas de coagulación normales, proteína c reactiva muy elevada (13.07 mg/dL). En el EGO, cuerpos cetónicos, estearasa leucocitaria 500/ μ L, proteínas 100 mg/dL, albúmina >150 mg/dL, leucocitos 294/ μ L, eritrocitos 86/ μ L, células epiteliales 40/ μ L; urocultivo negativo.

Se detectaron anticuerpos IgG contra el antígeno de la cápside del virus Epstein-Barr, con 195 u/ml y anticuerpos antiherpes simplex tipo 1 IgG, con 158.4 UR/ml. Los ANA fueron negativos y el c3 y c4 normales. Antígeno HLA-B51 negativo. El estudio histopatológico reportó fragmentos de tejido necrótico y hemorrágico con acantosis moderada, incluyendo la superficie del epitelio de revestimiento y espongirosis con necrosis de la colágena. Dermis papilar y reticular con necrosis, vasos de pequeño calibre con depósitos de fibrina y leucocitos en sus paredes. Las áreas necróticas con isquemia, detritus celular y vasculitis. Diagnóstico histopatológico: desprendimiento necrótico del epitelio de revestimiento y vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos.

El tratamiento inicial fue con clindamicina, ertapenem y prednisona 2 mg/kg/día, con mejoría paulatina del dolor y remisión de las lesiones ulcerativas. Se agregó azatioprina 1.5 mg/kg/día como terapia de mantenimiento y ahorrador de esteroides, con descenso gradual del corticoide hasta la dosis inmunomoduladora mínima ponderal. Egresó a su domicilio asintomática y con las lesiones en remisión.

Discusión

La enfermedad de Behçet es una enfermedad de baja prevalencia en la población general, con una incidencia aún menor en la población pediátrica, por lo que su diagnóstico es un reto. Los criterios pediátricos de enfermedad de Behçet establecidos por Koné-Paut y colaboradores en 2016 incluyen la presencia de aftas orales recurrentes, ulceración genital, daño cutáneo, manifestaciones neurológicas y signos vasculares; y se requiere la presencia de tres manifestaciones para clasificar a un paciente con esta enfermedad.⁵ En el caso de nuestra paciente, las manifestaciones clínicas fueron aftosis oral y genital, y una biopsia lesional compatible con vasculitis leucocitoclástica, necrosis e infiltrados leucocitarios (descritos en la enfermedad), infiltrado de linfocitos, macrófagos, neutrófilos en la base de la úlcera, que algunas veces penetra la epidermis a la periferia, con infiltrado similar en las regiones perivasculares y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares de la dermis (rara).

La afección de la mucosa oral es uno de los principales síntomas en adultos, propuesto por el Grupo Internacional de Estudio para Enfermedad de Behçet (IGE) en 1990 como un criterio mandatorio, con presentación de al menos tres veces en un año.¹⁸ Las lesiones orales aparecen en estadios tempranos de la enfermedad y son la manifestación de presentación en la mayoría de los casos, hasta en 80%.^{15,19} En niños, la estomatitis aftosa no se considera un criterio mandatorio; en el caso de nuestra paciente, contaba con historia de brotes aislados de aftas orales, con tres episodios en el último año, que fueron la manifestación inicial, y el último,

concomitante con la afección genital. Aunque la oral es la manifestación más común, es inespecífica y se encuentra presente en numerosas patologías inflamatorias, como la enfermedad de Crohn, el síndrome de Sweet, la neutropenia cíclica e infecciones herpéticas, además de que la aftosis oral recurrente afecta hasta a un cuarto de la población mundial, por lo que se requiere de otra afección mucocutánea para la integración del diagnóstico, intervalo que en algunos pacientes puede tomar años.¹¹ A diferencia de la población adulta, donde el diagnóstico diferencial de las úlceras genitales es vasto, incluyendo enfermedades de transmisión sexual como chancroide y sífilis, entre otras, estas posibilidades diagnósticas son menores en población pediátrica, especialmente en pacientes de menor edad sin vida sexual activa, lo que soporta aún más el diagnóstico de EB.

Al momento del diagnóstico, la manifestación preponderante en la paciente fue la ulceración genital, presentación clínica menos común, especialmente en población pediátrica, pero más específica de la enfermedad,¹⁶ la cual es más prevalente en población adulta.²¹ Shahram y colaboradores¹⁹ la reportan en 17.8% de una serie de 4 024 adultos, la presencia de ulceración acompañada de cicatrización provee un alto valor diagnóstico.¹¹ Las formas infrecuentes de la enfermedad se han reportado como las más comunes en grandes series de pacientes.⁶

Aunque existió un retraso en el diagnóstico,⁵ en el presente caso la exclusión de enfermedades infecciosas, la presencia de una manifestación clínica infrecuente, pero altamente específica, aunada a una manifestación clásica y contar con un estudio histopatológico compatible permitieron el diagnóstico oportuno y la instauración de tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador.

El diagnóstico de EB en la edad pediátrica es un reto dada su baja prevalencia, la alta variabilidad clínica, la baja tasa de afección orgánica²⁴ y debido a que algunos niños no reúnen los criterios de clasificación en etapas tempranas de la enfermedad.²⁵ Todo ello puede retrasar el diagnóstico en la población pediátrica, por lo que la evidencia de fiebre recurrente con datos de inflamación persistente, así como la afección de la mucosa oral y genital debe alertar sobre la posibilidad del diagnóstico. Un manejo temprano evitará lesiones permanentes y complicaciones, mejorando el pronóstico y desenlace.

Referencias

1. Matteson, E.L., "Notes on the history of eponymic idiopathic vasculitis: the diseases of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behçet, and Kawasaki", *Arthritis Care Res*, 2000, 13 (4): 237-245.
2. Calzada-Hernández, J., "Enfermedad de Behçet", *Protoc Diagn Ter Pediatr*, 2020, 2: 201-212.
3. Jennette, J.C., Falk, R.J., Bacon, P.A., Basu, N., Cid, M.C., Ferrario, F. et al., "2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides", *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (1): 1-11.
4. Ozen, S., Ruperto, N., Dillon, M.J., Bagga, A., Barron, K., Davin, J.C. et al., "eular/pres endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides", *Ann Rheum Dis*, 2006, 65 (7): 936-941.

5. Koné-Paut, I., Shahram, F., Darce-Bello, M., Cantarini, L., Cimaz, R., Gattorno, M. et al., "pedbd Group. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: pedbd", *Ann Rheum Dis*, 2016, 75 (6): 958-964.
6. Bang, D., Lee, J.H., Lee, E.S., Lee, S., Choi, J.S., Kim, Y.K. et al., "Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study", *J Korean Med Sci*, 2001, 16 (5): 615-618.
7. Karıncaoglu, Y., Borlu, M., Toker, S.C., Akman, A., Onder, M., Gunasti, S. et al., "Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: a controlled multicenter study", *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58 (4): 579-584.
8. Kaneko, F., Oyama, N. y Nishibu, A., "Streptococcal infection in the pathogenesis of Behçet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms", *Yonsei Med J*, 1997, 38 (6): 444-454.
9. Baskan, E.B., Yilmaz, E., Sarıcaoglu, H., Alkan, G., Ercan, I., Mistik, R., Adim, S.B., Goral, G., Dilek, K. y Tunali, S., "Detection of parvovirus b19 dna in the lesional skin of patients with Behçet's disease", *Clin Exp Dermatol*, 2007, 32 (2): 186-190.
10. Ersoy, O., Ersoy, R., Yayar, O., Demirci, H. y Tatlıcan, S., "H pylori infection in patients with Behçet's disease", *World J Gastroenterol*, 2007, 13 (21): 2983-2985.
11. Gündüz, O., "Histopathological evaluation of Behçet's disease and identification of new skin lesions", *Patholog Res Int*, 2012, 2012: 209316.
12. De Menthon, M., Lavalley, M.P., Maldini, C., Guillevin, L. y Mahr, A., "hla-b51/b5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies", *Arthritis Rheum*, 2009, 61 (10): 1287-1296.
13. Hatemi, G., Seyahi, E., Fresko, I., Talarico, R., Uçar, D. y Hamuryudan, V., "Behçet's syndrome: one year in review 2022", *Clin Exp Rheumatol*, 2022, 40: 1461-1471.
14. Koné-Paut, I., "Behçet's disease in children, an overview", *Pediatr Rheumatol Online J*, 2016, 14 (1): 10.
15. Faezi, S.T., Paragomi, P., Shahram, F., Shams, H., Shams-Davatchi, C., Ghodsi, Z. et al., "Clinical features of Behçet's disease in patients without oral aphthosis", *Mod Rheumatol*, 2014, 24 (4): 637-639.
16. López-García, S., Vizán-Caravaca, J.R. y García-Castro, J.M., "Síndrome de Behçet", *Aten Primaria*, 2020, 52 (4): 275-276.
17. Ideguchi, H., Suda, A., Takeno, M., Ueda, A., Ohno, S. e Ishigatsubo, Y., "Behçet disease: evolution of clinical manifestations", *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90 (2): 125-132.
18. International Study Group for Behçet's Disease, "Criteria for diagnosis of Behçet's disease", *Lancet*, 1990, 335 (8697): 1078-1080.
19. Shahram, F., Assadi, K., Davatchi, F., Nadji, A., Jamshidi, A., Chams, C. y Akbarian, M., "Chronology of clinical manifestations in Behçet's disease. Analysis of 4 024 cases", *Adv Exp Med Biol*, 2003, 528: 85-89.
20. Davatchi, F., Shahram, F., Chams-Davatchi, C., Shams, H., Nadji, A., Akhlaghi, M. et al., "Behçet's disease in Iran: analysis of 6 500 cases", *Int J Rheum Dis*, 2010, 13 (4): 367-373.
21. Karıncaoglu, Y., Borlu, M., Toker, S.C., Akman, A., Onder, M., Gunasti, S. et al., "Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: a controlled multicenter study", *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58 (4): 579-584.
22. Kalra, S., Silman, A., Akman-Demir, G., Bohlega, S., Borhani-Haghighi, A., Constantinescu, C.S. et al., "Diagnosis and management of neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations", *J Neurol*, 2014, 261 (9): 1662-1676.
23. Batu, E.D., "Diagnostic/classification criteria in pediatric Behçet's disease", *Rheumatol Int*, 2019, 39 (1): 37-46. doi: 10.1007/s00296-018-4208-9.
24. Sota, J., Rigante, D., Lopalco, G. et al., "Clinical profile and evolution of patients with juvenile-onset Behçet's syndrome over a 25-year period: insights from the aida network", *Intern Emerg Med*, 2021, 16 (8): 2163-2171.
25. Yıldız, M., Haslak, F., Adrović, A., Sahin, S., Koker, O., Barut, K., Kasapcopur, O., "Pediatric Behçet's disease", *Front Med (Lausana)*, 2021, 8: 627192.