

Recibido: 20/10/2020

Aceptado: 10/12/2020

Correspondencia:

¹ Posgrado en medicina interna. Universidad Libre, seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud. Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia. fairmedct@hotmail.com.

² Posgrado en medicina interna. Universidad Libre, seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud. Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia. alheal116@hotmail.com.

³ Posgrado en medicina interna. Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud. Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia. harolherrera-villalba@hotmail.com.

⁴ Posgrado en medicina interna. Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud. Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia. jorgefernandezfranco11@gmail.com.

⁵ Posgrado en medicina interna. Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud. Organización Clínica General del Norte. Barranquilla, Colombia. alheal116@hotmail.com.

⁶ Docente de la Universidad del Atlántico. Universidad Libre Seccional Barranquilla, Facultad de Ciencias de la Salud. Barranquilla, Colombia. lourdesvarela2@yahoo.com.

⁷ Organización Clínica General del Norte. Departamento de Medicina Interna. Barranquilla, Colombia. osilvasanchez@hotmail.com.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7843>

Cómo citar: Clavijo Tinoco, F., Herrera Alvarado, A., Herrera Villalba, H., Fernández Franco, J., Díaz Alcendra, Ó., Varela, L. & Silva, O. (2021). Síndrome de Behçet: enfermedad de la Ruta de la Seda. *Biociencias*, 16(1). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7843>

Open Access



Síndrome de Behçet: enfermedad de la Ruta de la Seda

Behçet syndrome: Disease of the silk route

Fair Clavijo Tinoco¹, Alcides Herrera Alvarado², Harol Herrera Villalba³, Jorge Fernández Franco⁴, Óscar Díaz Alcendra⁵, Lourdes Varela⁶, Olivia Silva⁷

Resumen

La enfermedad de Behçet es un trastorno inflamatorio multisistémico vasculítico de vaso variable, caracterizado por úlceras aftosas orales, genitales, recurrentes, panuveítis bilateral posterior, manifestaciones articulares y, ocasionalmente, compromiso del sistema nervioso central y grandes vasos. Las diversas manifestaciones clínicas y la falta de pruebas patognomónicas hacen de esta enfermedad un reto diagnóstico, cuya prevalencia en Colombia se desconoce. El diagnóstico se basa en criterios supuestos ante la falta de una prueba Gold Standard. En relación con su etiología se han estudiado diversas teorías, entre ellas las de origen inmunológico, especialmente por la existencia del HLA - B51, le siguen aquellas que responsabilizan a agentes infecciosos, daño endotelial, entre otros. Se presenta el caso de una paciente femenina de 35 años, con cuadro crónico y recurrente de aftas orales, presencia de lesiones dermatológicas y aparición de úlceras genitales. Se descartan causas inmunomediadas, infecciosas e inflamatorias. Se considera un cuadro de aftosis bipolar recurrente y, ante los síntomas dermatológicos, se propuso aplicar los criterios diagnósticos del International Team for the Revision of International Criteria for Behçet Disease, con una puntuación de 4, lo que avala el diagnóstico de enfermedad de Behçet. El manejo se basó en la instauración de medidas terapéuticas a base de corticosteroides sistémicos e inmunosupresores, con una adecuada respuesta clínica.

Palabras clave: síndrome de Behçet, aftosis oral recurrente, aftosis compleja, vasculitis.

Abstract

Behçet disease is a variable vessel multisystemic vasculitic inflammatory disorder characterized by recurrent oral, genital, aphthous ulcers, posterior bilateral panuveitis, joint manifestations and occasionally compromise of the central nervous system and large vessels. The varied clinical manifestations and the lack of pathognomonic test make the disease a diagnostic challenge whose prevalence in Colombia is unknown. The diagnosis is based on diagnostic criteria proposed in absence of a Gold Standard test. Regarding the etiology, various theories have been studied including those of immunological origin especially due to the existence of HLA-B51, followed by those that blame infectious agents, endothelial damage among others. A case is presented, corresponding to a female patient of 35 years of age with chronic and recurrent symptoms of oral ulcers, the presence of dermatological lesions and the appearance of genital ulcers is presented. Discarding immunomediated, infectious and inflammatory causes. Considering a picture of recurrent bipolar aphthosis and faced with dermatological symptoms, it was proposed to apply the diagnostic criteria of the International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet Disease with a score of 4, which supports the diagnosis of Behçet's disease. Management was based on the introduction of therapeutic measures based on systemic corticosteroids and immunosuppressants, with an adequate clinical response.

Keywords: Behçet syndrome, recurrent oral aphthous, complex aphthous, vasculitis.

Introducción

El síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad inflamatoria crónica, recurrente, multisistémica, de carácter autoinmune (1), cuya principal lesión anatomopatológica es una vasculitis, perteneciente al grupo vaso variable (2). Se caracteriza por periodos de remisión y exacerbación de duración imprevista. La primera descripción la hizo Hipócrates en el siglo V a.C. Posteriormente, lo hicieron el oftalmólogo griego Benedictos Adaman-tiades, en 1931, y el dermatólogo turco Hulusi Behçet en 1937, a quien debe su nombre (3,4). Su distribución geográfica es coincidente con la denominada Ruta de la Seda, en la que se destacan algunos países de Asia Central, del Lejano Oriente y Turquía, siendo este último el de mayor prevalencia, con reportes que oscilan entre 20-421 casos/100.000 habitantes (5). Su incidencia es variable, desde 1 en 1.000 en Turquía; 1 en 10.000 en Japón, Corea, Irán y Arabia Saudita, hasta 1 en 500.000 en el Reino Unido, e incluso, 1 en 1 millón en Estados Unidos de Norteamérica (6). Ocurre de manera habitual entre los 30 y 40 años, rara vez se presenta en la pubertad y en personas mayores de 50 años. Afecta por igual a ambos géneros, pero es más grave en hombres (7). Los órganos que se ven más comprometidos son la piel, membranas mucosas, ojos, articulaciones, sistema vascular, pulmones, tracto gastrointestinal y sistema nervioso (1). La etiología y patogenia del SB son desconocidas, pero al parecer el inicio de la enfermedad se debe a factores ambientales en pacientes susceptibles, principalmente a nivel del antígeno mayor de histocompatibilidad HLA-B51, el marcador genético que más se asocia con el SB en los distintos grupos étnicos (8). Entre los factores ambientales involucrados se consideran agentes infecciosos como el virus del herpes simple (VHS), que al interactuar con dicho antígeno desencadena una respuesta inflamatoria típica del SB (9). Este síndrome puede afectar arterias y venas de todos los tamaños, pero el compromiso venoso es el más frecuente, aproximadamente 15% de los pacientes presentan trombosis venosa (1). Si bien el SB no posee manifestaciones clínicas patognomónicas, las úlceras orales aftosas recurrentes son las más frecuentes y, generalmente, la primera manifestación (97-100%), seguidas las úlceras genitales (70-90%), las manifestaciones oculares (50%), articulares (40%) y la reacción de patergia muy variable (30-80%) (1) (tabla 1).

No existen pruebas de laboratorio específicas, razón por la cual el diagnóstico se realiza con base en criterios clínicos predefinidos, según distintos grupos de estudio. Los más utilizados son los de Behçet's Disease Research Committee of Japan (BDCJ) (10) y los del International Study Group for Behçet's Disease (ISG) (11) (tabla 2). En cuanto al tratamiento, las metas de la terapia en la enfermedad de Behçet consisten en suprimir la inflamación, reducir la frecuencia y severidad de recurrencias, así como minimizar el involucramiento de la retina (12). En Colombia, la única serie reportada se publicó en la Revista Colombiana de Reumatología en el año 2009, en la que se identificó una cohorte de 20 pacientes, con predominio en mujeres, en relación 15/5, respecto al género masculino (13).

El propósito de este estudio es destacar la importancia de su diagnóstico, debido a su baja prevalencia. Se presenta un caso de aftosis bipolar compleja recurrente que cumple con los criterios diagnósticos para el SB y presenta mejoría de la presentación clínica una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor.

Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas de SB

Manifestación	Frecuencia %
Úlceras aftosas orales	97-100
Úlceras genitales	70- 90
Lesiones papuloposturales	70-90
Eritema nodoso	40-60
Reacción de patergia	30-80
Uveítis	30-50
Artritis	40-50
Trombosis venosa profunda	10-15
Aneurismas arteriales	5
Trombosis del seno cerebral	10-20
Compromiso intestinal	2 -30

Fuente: (1) Gül A. Behçet disease. En: Hochberg MD, MPH, MACP, MACR MC, Gravalles MD EM, Silman MD, FRCP, FMedSci AJ, Smolen MD, FRCP JS, Weinblatt MD, FRCP, MACR ME, Weisman MD MH, editores, 2019, pp. 1395-1400.

Tabla 2. Criterios internacionales para la enfermedad de Behçet

Signo o síntoma	Puntos
Lesión ocular	2
Aftosis genital	2
Aftosis oral	2
Lesiones de la piel	1
Manifestaciones neurológicas	1
Manifestaciones vasculares	1
Prueba de patergia positiva	1
Una puntuación > 4 clasifica como SB	

Fuente (11). Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. 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 Dermatology Venereol, 2014 marzo; 28(3): 338-347.

Descripción del caso

Paciente femenina de 35 años, mestiza, escolaridad técnica, natural, procedente y residente de Barranquilla, Colombia, sin comorbilidades, niega toxicomanías. Refiere cuadro clínico de un mes de evolución, de instauración progresiva, caracterizado por aparición de úlceras orales dolorosas,

localizadas en el borde lateral derecho de la lengua, en la cara interna de los labios y los carrillos, acompañadas de lesión ulcerativa única y dolorosa en la región genital. Tiene antecedente de estomatitis aftosa recurrente desde hace dos años, con al menos tres episodios por año y resolución espontánea, además de anemia crónica secundaria a sangrado uterino disfuncional. En la exploración física se destacó la presencia de aftas múltiples dolorosas, de 1 cm de diámetro, con bordes regulares, centro amarillo, halo eritematoso marginal, localizadas en el borde lateral derecho de la lengua, en la cara interna de los labios y carrillos, en el paladar blando y en la base de las encías; adenomegalias bilaterales cervicales anteriores y submaxilares, de consistencia blanda, no adheridas a planos profundos; úlcera genital concomitante de 1 cm de diámetro en el labio mayor derecho de la vulva; máculas hiperpigmentadas de 2 cm de diámetro alrededor de las zonas foliculares en el tórax anterior. Examen oftalmológico sin datos de queratitis ni uveítis. El resto de exploración general, cardiopulmonar y abdominal normales.

En el análisis sanguíneo se destacó anemia microcítica heterogénea sin elevación de reactantes de fase aguda, factor reumatoide negativo, creatinina 0,8 mg/dL (VN: 0,5-0,95), bilirrubina total 0,7 mg/dL (VN: 0,2-1,2), bilirrubina directa 0,4 mg/dL (VN: 0,2-0,3), bilirrubina indirecta 0,3 mg/dL (VN: 0,2-1,1), GOT 20 UI/L (VN: 0- 32) GPT 18 UI/L (VN: 0- 33). En las pruebas serológicas VIH 1 y 2 negativos; VDRL no reactivo; CMV IgG 500 (VR 0-1U/mL), CMV IgM 0,3 (VR 0 - 0,7 U/mL) no reactivo, IgG e IgM para toxoplasma no reactivo; IgG Epstein Barr 8,2 (VR 0-11 U/mL) IgM Epstein Barr 3,61 (VR 0-9 U/mL) negativos, así como IgG e IgM para VHS tipo 1 y 2 no reactivos. El perfil inmunológico complemento sérico no consumido C3 131,8 (90-180 mg/dL); C4 21 (10 - 40 mg/dL); ANA menor de 1/80, ANCA-P y ANCA-C negativos.

Al tercer día de hospitalización se realizó una prueba de patergia, que resultó negativa a las 48 horas. Entre los diagnósticos diferenciales se descartaron causas inmunomediadas como LES, vasculitis de pequeño vaso asociado a ANCA (C ANCA y P ANCA) y etiologías infecciosas por VHS tipos 1 y 2, sífilis y VIH. Considerando la recurrencia y la complejidad de la aftosis bipolar, habiendo descartado causas comunes y tras aplicar los criterios diagnósticos del International Team for the Revision of International Criteria for Behçet Disease, con una puntuación total de 4, dada la presencia de aftosis oral, genital y con las manifestaciones cutáneas, se diagnosticó la enfermedad de Behçet. Se inició tratamiento oral con prednisolona, en dosis de 40 mg cada 24 horas junto con colchicina 0,5 mg cada 12 horas. Se observa una mejoría ostensible al día séptimo de estancia hospitalaria. Se solicitó estudio de HLA-B51, debido a la relación entre el antígeno leucocítico humano y la enfermedad.

Discusión

Los procesos cognitivos comprenden una serie de estrategias de razonamiento que permiten integrar y sintetizar los diversos datos en una o más hipótesis diagnósticas que garantizan una conducta terapéutica apropiada, las cuales se fundamentan en dos piezas claves. La primera consiste en la aproximación del síntoma cardinal, en este caso representado por la aftosis

bipolar, que comprende la presencia de tres o más aftas orales, acompañadas de aftas genitales, generalmente con periodos de remisión y exacerbación impredecibles (14). Por otra parte, existe correlación respecto a la presentación del caso con lo descrito por Gül A (1), quien manifiesta la frecuencia de presentación de las aftas orales en un 97% de los casos, siendo los sitios más comunes la mucosa bucal, la lengua, los labios y el paladar, asociado a otras manifestaciones mucocutáneas como las úlceras genitales en un 70% de los casos. Este estudio coincide con Davatchi et al. (5) to avoid the frequent misdiagnosis, and to decide the best treatment. Areas covered: a en lo referente al rango de edad y género en el que ocurre la patología.

Con base en el contexto clínico de la paciente, ante la presencia de una aftosis compleja o bipolar, el primer diagnóstico que se debe plantear es SB, luego de descartar diagnósticos diferenciales (14). Por ser un síndrome, su presentación no se limita a un sólo sistema, lo cual obliga a descartar otras entidades de origen inmunológico, farmacológicas e infecciosas, incluidas etiologías virales y bacterianas (7). De acuerdo con los hallazgos serológicos, se descartaron infección por treponemas (VDRL no reactivo), VHS tipos 1 y 2, VIH 1 y 2, CMV y Epstein Barr, así como patologías inmunomediadas como LES, artritis reumatoide y vasculitis de vaso pequeño, mediada por ANCAS (C-ANCAS y P-ANCAS).

Considerando la epidemiología local y teniendo en cuenta que el área metropolitana de Barranquilla fue asiento de fenómenos migratorios de ascendencia europea y medio-oriental, no es extraña la presencia de casos autóctonos de esta enfermedad, lo que está en concordancia con los datos epidemiológicos mundiales que hacen hincapié en la antigua Ruta de la Seda (5) to avoid the frequent misdiagnosis, and to decide the best treatment. Areas covered: a.

Continuando la cadena de razonamiento lógico, la segunda pieza fundamental es establecer el diagnóstico, lo cual es un reto para el clínico, debido a que no existen manifestaciones patognomónicas de la enfermedad. A partir de la premisa de que toda aftosis bipolar debe hacer sospechar el diagnóstico de SB (14), el siguiente paso consiste en aplicar los criterios clínicos propuestos desde el año 1990 por el grupo de estudio internacional para la enfermedad de Behçet, que representan la principal herramienta diagnóstica (11). Los criterios requieren la presencia de úlceras orales recurrentes y dos o más de los siguientes: genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas o prueba de patergia positiva. Un puntaje mayor o igual a 4 establece el diagnóstico (tabla 2). Dichos criterios tienen una sensibilidad de 91% y una especificidad de 96% (11). En el caso de estudio, la paciente presentaba aftas orales y genitales recurrentes, así como otras manifestaciones cutáneas, cumpliendo con los criterios diagnósticos. Es importante resaltar que si bien el fenómeno de patergia fue negativo en este caso, en las descripciones revisadas su frecuencia es muy variada (30-80%) (1).

En cuanto al tratamiento, las metas de la terapia en la enfermedad de Behçet son suprimir la inflamación, reducir la frecuencia y severidad de recurrencias, así como minimizar el involucramiento de la retina (12). Las recomendaciones de las sociedades internacionales están orientadas al

tratamiento con medidas tópicas como los esteroides en las úlceras orales y genitales (1). La colchicina debe probarse primero para la prevención de lesiones mucocutáneas recurrentes, especialmente cuando la lesión dominante es el eritema nudoso o la úlcera genital (15). En casos seleccionados, en los que las manifestaciones sistémicas sean graves, se deben considerar medicamentos como azatioprina, talidomida, interferón alfa, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa o apremilast (16). La paciente recibió terapia con corticosteroides y colchicina, presentando notable mejoría.

Conclusión

El síndrome de Behçet es una enfermedad inflamatoria de naturaleza multifactorial, caracterizada por una variada expresión clínica, congruente con las descripciones de la bibliografía especializada. El carácter insidioso de este síndrome hace del diagnóstico un desafío. Por tal razón, el SB requiere un alto índice de sospecha clínica. Por lo anterior, es importante sensibilizar a los profesionales del área de la salud en cuanto a las formas de presentación de la EB, de manera que permita un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno para evitar así la severa morbilidad asociada a esta patología.

Referencias

1. Gül A. Behçet disease. En: Hochberg MD, MPH, MACP, MACR MC, Gravallese MD EM, Silman MD, FRCP, FMedSci AJ, Smolen MD, FRCP JS, Weinblatt MD, FRCP, MACR ME, Weisman MD MH, editores. 2019. p. 1395–400. [Internet]. [Consultado ¿?]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/3-s2.0-B9780702068652001676>.
2. Kuzu MA, Özaslan C, Köksoy C, Gürler A, Tüzüner A. Vascular involvement in Behçet's disease: 8-Year audit. *World J Surg*, 1994 noviembre; 18(6): 948-953.
3. Mutlu S, Scully C. The person behind the eponym: Hulusi Behcet (1889-1948). *J Oral Pathol Med.*, 1994; 23(7): 289-290.
4. Cheng TO, Tirilomis T. Behçet disease, Adamantiades-Behçet disease, or Hippocrates-Adamantiades-Behçet disease? [2] (multiple letters). Vol. 122, *Chest*. American College of Chest Physicians, 2002, pp. 381-382.
5. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. Vol. 13, *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd. 2017, pp. 57-65.
6. Kurokawa MS, Suzuki N. Behcet's disease. Vol. 4, *Clinical and Experimental Medicine*. Clin Exp Med, 2004, pp. 10-20.
7. Vaillant L, Samimi M, Parent D. Aftas, aftosis, enfermedad de Behçet. *EMC – Dermatología*. Vol. 50, numero 2, junio 2016.

8. Cohen R, Metzger S, Nahir M, Chajek-Shaul T. Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis.*, 2002; 61(2): 157-160.
9. John S, Lee ES, Bang D, Lee S. Síntomas parecidos a la enfermedad de Behçet inducidos por el virus del herpes simple en ratones ICR. *Eur. J Dermatol*, 1998, 8: 21-23.
10. O'Neill T, Rigby A, Silman A, Opthaimol CB-JJ, 1974 undefined. Behcet's Disease Research Committee of Japan. Behcet's disease: Guide to diagnosis of Behcet's disease.
11. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M et al. 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 Dermatology Venereol*, 2014 marzo; 28(3): 338-347.
12. Alpsoy E. New Evidence-Based Treatment Approach in Behçet Disease. Tursen Ü, *Patholog Res*, 2012: 871019. [Internet]. [Consultado ¿?]. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2012/871019>
13. Toro AM, Pinto LF, Velásquez CJ, Márquez JD et al. Enfermedad de Behcet:..Experience in a Colombian cohort. *Rev Colomb Reumatol*. Vol. 16 No. 1, 2009 marzo, pp. 33-45.
14. Riera-Matute G, Riera-Alonso E. La aftosis oral recurrente en reumatología. *Reumatol Clin.*, 2011; 7323-7328.
15. Davatchi F, Sadeghi-Abdollahi B et al. Colchicine versus placebo in Behçet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol*, 2009; 19(5): 542-549.
16. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R et al. Apremilast for the treatment of Behçet's disease: a phase II randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum*, 2013; 65(Suppl 10): S322.