

## MULTIPLELE FEȚE ALE BOLII BEHCET – OBSERVAȚII ASUPRA UNUI CAZ

*Alina Dobroș<sup>1</sup>, prep.univ.dr. Marius Irimie<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, Secția de Dermatologie

<sup>2</sup>Universitatea „Transilvania” din Brașov, Facultatea de Medicină

### Abstract

Behcet's disease is a chronic, inflammatory multisystemic condition of unknown aetiology. It is clinically characterized by recurrent orogenital ulcerations and skin eruptions, ocular manifestations, arthritis, vasculitis and in some cases neurological and large vessel involvement. Aetiology has not been defined, but genetic, environmental, viral, bacterial and immunological factors have been proposed as causative agents.

We present the case of a 32-year-old male patient that was admitted in our hospital with fever, recurrent oral and scrotal aphthous ulcerations, erythematous painful nodules on his calves and forearms, arthralgias and superficial migratory thrombophlebitis on the lower limbs. Papulo-pustular lesions were developing on the venous puncture on the right forearm. Laboratory investigations showed an elevated ESR and leukocytosis, and the histopatologic examination of a cutaneous biopsy specimen revealed a perivascular neutrophilic inflammatory infiltrate on the upper dermis. Diagnosis of Behcet's disease was made. Treatment consisted in oral prednisone 1 mg/kgc/day, dapsone 100 mg/day and pentoxiphylline 400 mg/day associated with topical antiseptics and anaesthetics for oral ulcerations, followed by fever remission after 48 hours and oral ulcerations healing after one week.

**Key-words:** Behcet's disease, oral aphthous ulcerations, erythema nodosum, migratory thrombophlebitis

### Introducere

Boala Behcet (Adamantiades–Behçet's disease) (BB) este o afecțiune inflamatorie sistemică rară, de etiologie necunoscută, caracterizată prin apariția de ulcerări orogenitale recurente, manifestări oculare și articulare, și în unele cazuri prin afectare neurologică și a vaselor mari. BB este considerată o vasculită, vasele mari fiind afectate în 7,7–43% din cazuri în funcție de etnicitatea populațiilor luate în studiu [2, 15]. Prezentăm în continuare cazul unui pacient internat în secția de dermatologie cu diagnosticul de boală Behcet.

### Caz clinic

Pacient în vârstă de 32 de ani, din mediul urban, a fost internat în secția de dermatologie pentru febră, afte bucale dureroase, odinofagie, artralгии. Boala a debutat cu 2 luni anterior internării cu ulcerări aftoase recurente la nivelul mucoasei bucale pentru care se prezintă în serviciul ORL unde i se recomandă tratamentul local al aftelor bucale. După o lună de la apariția aftelor apar tromboflebite superficiale migratorii la nivelul membrelor inferioare, pentru care se internează în serviciul de boli interne unde se administrează antiinflamatoare nesteroidiene per os și local flebotrofe.

La prezentarea în secția de dermatologie bolnavul era febril (38°C) și prezenta afte bucale dureroase (fig. 1), afte scrotale (fig. 2), pustule la locul puncției venoase (plica cotului drept) (fig. 3) și noduli eritemato-violacei dureroși pe gambe și antebrate (fig. 4).



*Fig. 1 Ulcerații aftoase mucoasa bucală*



*Fig. 2 Ulcerații dureroase la nivelul scrotului*



Fig. 3 Test de patergie pozitiv la locul puncției venoase



Fig. 4 Noduli eritematoși dureroși pe gambe

Examenul histopatologic al unei papulopustule de la nivelul plicii cotului apărute după puncția venoasă a evidențiat un infiltrat inflamator predominant neutrofilic localizat perivascular în dermul superficial. Examinările de laborator care susțin diagnosticul au fost o VSH crescută și leucocitoză. Examele oftalmologic și neurologic au fost normale.

A fost instituit tratament sistemic cu prednison 1 mg/kgc/zi, dapsonă 100 mg/zi și pentoxifilin 400 mg/zi, iar local soluție antiseptică-anestezică pentru aftele bucale și cremă cu sulfadiazină argentică pentru ulceratiile scrotale, tratament sub care febra se remite în 48 de ore, iar aftele se epitelizează într-o săptămână.

Prognosticul quo ad sanationem este bun, dar cel quo ad vitam rămâne rezervat, grevat de posibilele complicații vasculare cerebrale.

### Discuții

Boala Behcet (BB), descrisă pentru prima dată de dermatologul turc Hulusi Behcet în anul 1937, este o afecțiune inflamatorie sistemică cu afectarea tegumentului, mucoaselor, ochilor, tractului gastrointestinal, articulațiilor, vaselor de sânge și a sistemului nervos.

Etiologia BB rămâne necunoscută, fiind incriminate tulburări ale reglării imune, disfuncții vasculare și endoteliale, infecții virale (herpes simplex, virusurile hepatitice) sau bacteriene (streptococ), rezultând o amplificare a reacției neutrofilice și apariția unei vasculite neutrofilice. Are o evoluție endemică în țările mediteraneene de est și Orientul Îndepărtat, unde se asociază cu prezența HLA B5 și HLA B51. Boala Behcet debutează cel mai frecvent în decada a treia de viață, rareori fiind întâlnită la copil [19], cu o prevalență mai ridicată în rândul bărbaților, sex ratio fiind de 3/2 [25].

Nu există nici un test de laborator specific al bolii Behcet, astfel încât, diagnosticul se stabilește pe baza unor criterii clinice, criterii care sunt încă subiect de interpretare (tabelul I).

<b>Ulcerații orale recurente</b>		– Ulcerații aftoase minore sau majore, sau ulcerații herpetiforme, observate de medic sau de pacient, recurente de cel puțin 3 ori într-o perioadă de 12 luni
Plus încă două din următoarele criterii	<b>Ulcerații genitale recurente</b>	– Ulcerații aftoase sau cicatrici observate de medic sau pacient
	<b>Leziuni oculare</b>	– Uveită anterioară, uveită posterioară, prezența de celule în corpul vitros sau vasculită retiniană observate de oftalmolog
	<b>Leziuni cutanate</b>	– Eritem nodos observat de medic sau pacient; – Pseudofoliculită sau leziuni papulopustuloase sau noduli acneiformi observate de medic la pacienți postadolescență și care nu urmează tratament cu corticosteroizi
	<b>Test de patergie pozitiv</b>	– Citit de medic la 24-48 h

Tabelul I - Criteriile de diagnostic ale bolii Behcet după International Study Group [12]

Boala Behcet debutează cu manifestări generale nespecifice cu evoluție recurentă: anorexie, subfebrilități sau febră, adenopatii, scădere ponderală, cefalee, transpirații nocturne, stare de rău, slăbiciune, care pot precede cu luni sau chiar ani apariția manifestărilor cutaneo-mucoase.

#### Manifestări cutaneo-mucoase

*Aftele bucale* sunt considerate cel mai important criteriu de diagnostic al BB, de cele mai multe ori fiind primele care apar. Ele sunt clasificate în afte minore (1-5 eroziuni, moderat dureroase, cu diametrul de 2-6 mm, vindecare fără cicatrice), afte majore (ulcerații mai profunde, foarte dureroase, lasă cicatrice după vindecare) și afte herpetiforme (leziuni multiple grupate într-o ulceratie cu contururi policiclice).

*Aftele genitale* sunt localizate pe vulvă, vagin, col uterin la femeie și prepuț, gland și scrot la bărbat. Sunt asemănătoare celor bucale dar au tendința de a fi mai profunde și de a lăsa cicatrici. Trebuie diferențiate de alte ulcerații genitale: herpesul genital, sifilidele erozive, balanita circinată erozivă, pemfigus, eritem polimorf sau eritem fix postmedicamentos.

*Eritemul nodos* apare la nivelul fețelor de extensie ale gambelor, dar posibil și pe membrele superioare, gât sau față. Sunt noduli subcutanați eritematoși, infiltrați și dureroși la palpare, care lasă după vindecare leziuni hiperpigmentate reziduale (eritem contuziform).

*Erupțiile papulopustuloase sau pseudo-foliculitice* din BB sunt considerate leziuni de vasculită necrotizantă a vaselor mici dermice. Ele trebuie diferențiate de leziunile acneiforme sau de foliculită care pot apărea în BB în urma

corticoterapiei topice sau sistemice.

Un alt criteriu diagnostic este *patergia* ce constă în apariția unei pustule după 24-48 ore la locul înțepării tegumentului cu un ac. Apare la aproximativ 40% dintre pacienții cu BB, în special în perioadele de exacerbare a bolii. Substratul histopatologic al apariției acestei pustule este infiltrația cu polimorfonucleare [14].

În BB mai pot apărea leziuni asemănătoare celor din sindromul Sweet, eritemul polimorf, leziuni purpurice, ulcerații, bule hemoragice, infarcte subunghiale.

#### Leziunile oculare

Frecvența afectării oculare în BB este de 70-85% [7]. Cele mai frecvente manifestări oculare sunt hipopion, uveita anterioară, depozite vitroase, coroidita și retinita, conducând la scăderea acuității vizuale și apoi la cecitate. Pot fi prezente de la debutul bolii sau pot apărea în anii următori. Leziunile oculare sunt caracterizate prin leziuni vasculitice severe și ocluzie venoasă.

#### Manifestări articulare

Artritele recurente seronegative sunt o manifestare comună în BB. Sunt sinovite nespecifice mono sau oligoarticulare, cel mai adesea afectând genunchiul [14]. 10% dintre pacienți au manifestări de spondilită și 34% de sacroileită [5], diferențierea de boala Reiter fiind dificilă.

#### Manifestări vasculare

Tromboflebitele superficiale și profunde, afectând orice parte a corpului, sunt manifes-

tările vasculare cele mai comune în BB (circa o treime din cazuri) [21]. Tromboza venoasă cerebrală a fost găsită la 7,8% dintre pacienții cu BB [22]. Afectarea vasculară în BB apare la persoane tinere fără nici un risc cardio-vascular.

Afectarea arterială se manifestă prin tromboze și formarea de aneurisme. Arterele subclavie și pulmonare sunt cel mai frecvent afectate de ocluzie, iar aorta abdominală și artera femurală de formarea aneurismelor. Vasculita arterelor coronare conduce la infarct miocardic sau la apariția de aneurisme. Pericardita și miocardita sunt rar întâlnite. Pacienții cu afectare arterială au în general un prognostic mai prost, complicațiile vasculare reprezentând cea mai frecventă cauză de deces în BB [21].

### **Afectarea pulmonară**

Afectarea pulmonară, constând în aneurisme ale arterelor pulmonare, trombembolism, pleurezie și fibroză pulmonară, este rară, toate manifestările fiind secundare afectării vasculare.

### **Afectarea renală**

Glomerulonefrita și amiloidoza sistemice au fost rar descrise în BB [11].

### **Afectarea gastrointestinală**

Spectrul manifestărilor digestive este variat: anorexie, varsături, diaree, meteorism, dureri abdominale. Ulcerațiile ileonului terminal și cecului, precum și cele gastrice și duodenale, pot fi prezente în BB [16].

### **Afectarea sistemului nervos central**

Aproape 1% dintre pacienții cu BB pot avea meningoencefalită, hemiplegie, afectarea nervilor cranieni sau periferici probabil prin fenomene vasculitice. Aneurismele cerebrale și tromboza sinusurilor venoase cerebrale reprezintă o cauză de deces în BB [6]. De asemenea cefaleea, tulburările auditive și vestibulare pot apărea în BB [24]. Tulburările psihiatrice, în special depresia, sunt prezente la peste 50% dintre pacienții cu BB, cel puțin o dată, în evoluția bolii [18].

### **Investigații paraclinice**

Nu există nici un test specific al BB. În faza acută a bolii VSH, proteina C reactivă, componentele complementului C3, C4, C9 și factorul B,  $\alpha$ 2-globulinele, IgG, IgA și IgM sunt

crescute. Creșterea nivelului IL-8 este considerat un marker al activității bolii [17]. Factorul reumatoid, anticorpii antinucleari, anticorpii antifosfolipidici și ANCA sunt de obicei absenți. O ușoară anemie și leucocitoză pot fi găsite la pacienții cu boală cronică. În faza acută a bolii testul de patergie este pozitiv.

Cele mai frecvente modificări histopatologice în toate organele afectate sunt vasculita și tromboza. Principala caracteristică histopatologică a unei leziuni recente este o reacție neutrofilică vasculară și vasculita leucocitoclastică similare celor din sindromul Sweet. Examenul histopatologic al unei leziuni tardive arată un infiltrat limfocitar perivascular [4].

Aspectul histopatologic cutanat diferă în funcție de tipul leziunii. O leziune de patergie se caracterizează printr-un bogat infiltrat neutrofilic fără depunere de fibrină, la nivelul pereților vasculari. Leziunile de eritem nodos prezintă un infiltrat limfocitar perivascular în dermul profund și septurile adipoase, cu leziuni de vasculită limfocitară, dar fără infiltratul granulomatos tipic întâlnit în eritemul nodos. Ulcerațiile aftoase nu au un aspect caracteristic descriindu-se un infiltrat inflamator variabil cu limfocite, macrofage și neutrofile la baza ulcerăției.

### **Evoluție**

Evoluția BB este variabilă, cu alternanța de perioade de recădere și perioade de remisiune. Odată cu trecerea timpului severitatea recăderilor se atenuează progresiv. Evoluția este benignă cu un prognostic bun în absența afectării vasculare sau neurologice. O cauză majoră de dizabilitate este pierderea vederii care apare la aproape 25% din cazuri [21].

### **Tratament**

O multitudine de medicamente au fost utilizate în tratamentul BB dar rezultatele sunt departe de a fi satisfăcătoare. Tratamentul BB este simptomatic și empiric fiind individualizat în funcție de manifestările clinice.

Tratamentul aftelor bucale include o serie de preparate topice conținând antiseptice (clorhexidină 1-2%), anestezice (lidocaină 2-5%), corticoizi (triamcinolon unguent) sau tetraciclină (250 mg tetraciclină în 5 ml glicerină). Au rolul de a reduce durerea și de a favoriza epitelizarea. Suspensia cu sucralfat aplicată

topic este eficientă și în aftele genitale [1].

În formele severe ale bolii este necesar însă tratamentul sistemic. O multitudine de medicamente au fost utilizate în BB: colchicina, dapsona, antiinflamatoarele nesteroidiene, corticoizii, talidomida, tacrolimusul, penicilina, aciclovirul, IFN $\alpha$ , azatioprina, metotrexatul și ciclosporina.

Colchicina și dapsona pot fi utilizate în formele mai ușoare de boală, pe când tacrolimusul și imunosupresoarele sunt rezervate formelor mai severe ale BB. Corticoterapia, metotrexatul, azatioprina sau ciclosporina sunt utile în formele severe cu afectare oculară sau neurologică [3, 9]. Datorită efectelor secundare (teratogenitate, polineuropatie), talidomida este rezervată doar cazurilor rezistente la alte tratamente [8]. Colchicina și-a dovedit eficiența în manifestările cutaneo-mucoase, precum și în cele oculare sau articulare, în administrare orală a 0,5-2 mg/zi, inhibând chemotactismul leucocitar [26]. Tacrolimusul a fost dovedit eficient în studii experimentale în cazurile refractare de uveită [13]. Pacienții cu afectare vasculară pot beneficia de tratamentul cu ciclofosamidă și corticoizi [10]. Datorită posibilului rol al TNF $\alpha$  în patogenia BB au fost testate tratamentele cu infliximab și etanercept, cu scăderea frecvenței recurențelor și a dozelor de corticoid [23]. Trombozele venoase profunde și trombembolismul pulmonar necesită administrarea terapiei anticoagulante sau a agenților fibrinolitici. De asemenea, pentoxifilinul în doză de 400-800 mg/zi pare a fi eficient în BB prin modularea funcțiilor membranare receptor-mediate, motilității neutrocitare și producției de super-oxizi [20].

### Bibliografie

- Alpsoy E., Er H., Durusoy C., Yilmaz E. - The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet's disease, *Arch Dermatol*, 1999, 135(5), 529-532.
- Ames P.R.J., Steuer A., Pap A., Denman A.M. - Thrombosis in Behçet's disease: a retrospective survey from a single UK centre, *Rheumatology*, 2001, 40, 652-655.
- Avci O., Gürler N., Günes A.T. - Efficacy of cyclosporine on mucocutaneous manifestations of Behçet's disease, *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36, 796-797.
- Chen K.R., Kawara Y., Miyakawa S. et al. - Cutaneous vasculitis in Behçet's disease. A clinical and histopathological study of 20 patients, *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36, 689-696.
- Dilsen N., Konica M., Aral O. - Why Behçet's disease should be accepted as a seronegative arthritis. In: Lehner T, Barners CG editors. *Recent Advances in Behçet's Disease*, International Congress and Symposium Series, No.:103, Royal Society of Medicine Services, London, 1986, 281-284.
- Gerber S., Biondi A., Dormont D. - Long term MR follow up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease, *Neuroradiology* 1996, 38, 761-768.
- Ghate J.V., Jorizzo J.L. - Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 40, 1-18.
- Hamuryudan V., Mat C., Saip S. et al. - Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of the Behçet's syndrome, *Ann Int Med*, 1998, 128, 443-450.
- Hamuryudan V., Özyazan Y., Hizli N. et al. - Azothioprine in Behçet's syndrome, *Arthritis Rheum*, 1997, 40, 769-774.
- Hamuryudan V., Özdoğan H., Yazıcı H. - Other forms of vasculitis and pseudovasculitis, *Clin Rheumatol*, 1997, 11, 335-337.
- Hemmer T., Perez-Canto A., Distler A. et al. - IgA nephropathy in patients with Behçet's syndrome: Case report and review of literature, *Br J Rheumatol*, 1997, 36, 696-699.
- International Study Group of Behçet's disease - Criteria for diagnosis of Behçet's disease, *Lancet*, 1990, 335, 1078-1080.
- Ishioka M., Ohno S., Nakamura S. - FK 506 treatment of noninfectious uveitis, *Am J Ophthalmol* 1994, 118, 723-729.
- Jorizzo J.L., Rogers R.S. - Behçet's disease, *J Am Acad Dermatol*, 1990, 23, 738-741.
- Kandolf-Sekulovic L., Pavlovic M.D., Glisic B., Petronijevic M., Ristic G., Mijuskovic Z., Zecevic R.D., Stefanovic D. - Adamantides-Behçet's disease, deep venous thrombosis and anticardiolipin antibodies: report of two cases, *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2005, 19, 484-486.
- Kasaharo Y., Tanako S., Nihiro M. et al. - Intestinal involvement in Behçet's disease: review of 136 surgical cases in the Japanese literature, *Dis Colon Rectum*, 1981, 24, 103-106.

17. Katsantonis J., Adler Y., Orfanos C., Zouboulis C. - Adamantiades-Beçet's disease. Serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than c-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate, *Dermatology*, 2000, 201, 37-39.
18. Koptagel I., Turner O., Enbiyaoglu G. et al. - A psychosomatic investigation of Beçet's disease, *Psychother Psychosom*, 1983, 40, 263-271.
19. Moyle G., Chard S., Boag F. - Mucosal presentation of Beçet's disease, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1993, 2, 128-131.
20. Oliveira-Soares R., Freitas J.P., Sousa Ramalho P., Guerra Rodrigo F. - Treatment with pentoxifylline in Beçet's disease, *JEADV*, 2002, 16, 171-188.
21. Onder M., Gurer M.A. - The multiple faces of Beçet's disease and its aetiological factors, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001, 15, 126-136.
22. Saadoun D., Wechsler B., Resche-Rigon M., Trad S., Le Thi Huong D., Sbai A., Dormont D., Amoura Z., Cacoub P., Piette J.C. - Cerebral venous thrombosis in Beçet's disease, *Arthritis Rheum*, 2009, 61(4), 518-526.
23. Sfikakis P.P. - Beçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment, *Ann Rheum Dis*, Nov 2002, 61 (Suppl 2), 51-53.
24. Soylu L., Aydogan B., Soylu M., Özsahinoglu C. - Hearing loss in Beçet's disease, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 104, 864-867.
25. Tüzün Y., Yurdakul S., Mat C. et al. - Epidemiology of Beçet's syndrome in Turkey, *Int J Dermatol*, 1996, 35, 618-620.
26. Yazici H., Yurdakul S., Hamuryudan V. - Beçet's syndrome. How should we treat it?, *Clin Immunother*, 1995, 2, 102-107.