

# Trombosis venosa profunda como manifestación precoz de la enfermedad de Behçet en la infancia

O.M.<sup>a</sup> Escobosa Sánchez, P. Moreno Pascual, F. Montes de Oca, G. Milano Manso y A. Jurado Ortiz

Servicios de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga. España.

La enfermedad de Behçet es una vasculitis multisistémica de origen desconocido cuya tríada clásica son aftas orales, úlceras genitales y uveítis. En ocasiones, la trombosis venosa profunda puede ser la primera manifestación, pero es muy rara en niños. Se expone el caso de un varón de 14 años con trombosis venosa profunda del miembro inferior, con antecedentes de gingivostomatitis aftosas graves, úlceras perianales, púrpura de Schönlein-Henoch, lesiones equimóticas en miembros inferiores y tumefacción intermitente del tobillo izquierdo. Mediante pruebas complementarias se descartaron las principales causas de trombosis en niños. La positividad de los antígenos de histocompatibilidad B5 (HLA-B5) y B51, junto con las múltiples manifestaciones previas del paciente llevaron al diagnóstico de la enfermedad de Behçet. Esta se presenta generalmente en torno a la tercera década de la vida, y es poco frecuente en niños. Lo particular de este caso es que la trombosis como manifestación precoz en niños es excepcional y permitió diagnosticar la enfermedad.

## Palabras clave:

*Enfermedad de Behçet. Trombosis venosa profunda. Niños. HLA-B5. HLA-B51.*

## DEEP VENOUS THROMBOSIS: AN EARLY MANIFESTATION OF BEHÇET'S DISEASE IN CHILDHOOD

Behçet's disease is a multisystemic vasculitis of unknown origin whose classical triad is oral and genital ulcers and uveitis. Deep venous thrombosis may sometimes be the first manifestation of this disease but is very rare in children. We report the case of a 14-year-old boy with deep venous thrombosis of the leg and a history of severe aphthous gingivostomatitis, perianal ulcers, Henoch-Schönlein purpura, ecchymotic lesions on the lower limbs and intermittent swelling of the left ankle. Complementary tests

ruled out the main causes of thrombosis in children. HLA-B5 and B-51 study proved positive, which, together with the patient's history, suggested a diagnosis of Behçet's disease. This disease usually presents around the third decade of life and is very unusual in children. This case is exceptional because thrombosis as an early manifestation of Behçet's disease is very rare in children and because it led to the diagnosis of Behçet's disease in our patient.

## Key words:

*Behçet's disease. Deep venous thrombosis. Children. HLA-B5. HLA-B51.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet es una vasculitis multisistémica con afinidad por capilares y vénulas, cuya tríada clásica son las aftas orales, úlceras genitales y uveítis de carácter recidivante. Existen otra serie de manifestaciones menos frecuentes, como las articulares, neurológicas, vasculares, digestivas, pulmonares y renales. La afectación vascular en forma de trombosis venosa profunda puede ser la primera manifestación de la enfermedad, pero es muy rara en niños.

Se expone el caso de un varón de 14 años que presentó trombosis venosa del miembro inferior izquierdo y en el que se llegó al diagnóstico de enfermedad de Behçet.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Varón de 14 años con cuadro progresivo de 48 h de evolución caracterizado por dolor, edema y calor del miembro inferior izquierdo, que se inició en el tercio inferior del muslo y progresó posteriormente hacia la pierna y el pie. No había presentado traumatismo previo ni inmovilización prolongada.

**Correspondencia:** Dra. O.M.<sup>a</sup> Escobosa Sánchez.  
Avda. Molière, 19, bloque 6, 6.<sup>a</sup>A. 29004. Málaga. España.  
Correo electrónico: olgaescobosa@hotmail.com

Recibido en marzo de 2004.  
Aceptado para su publicación en mayo de 2004.

Entre los antecedentes personales había presentado esomatitis de repetición, por lo que precisa hospitalización en dos ocasiones por gingivostomatitis aftosas graves con 5 y 8 años de edad. En alguna ocasión había presentado úlceras perianales. A los 12 años fue diagnosticado de púrpura de Schönlein-Henoch y en el último año había presentado lesiones equimóticas de carácter recidivante en los miembros inferiores, así como tumefacción intermitente del tobillo izquierdo.

A la exploración presentaba un peso de 42 kg (P<sub>22</sub>) y 170 cm de talla (P<sub>90</sub>), con morfotipo marfanoide, buen estado general, consciente, orientado y colaborador. No presentaba déficit neurológicos. No tenía distrés y la auscultación cardiorrespiratoria era normal. Abdomen blando y depresible, no doloroso, sin masas ni megalias. Destacaba la presencia de edema, calor y dolor a la palpación en el miembro inferior izquierdo, con equimosis no palpables de 1 a 3 cm de diámetro en dicha extremidad, y lesiones equimóticas antiguas en miembro inferior derecho. Presentaba aftas orales y gingivitis.

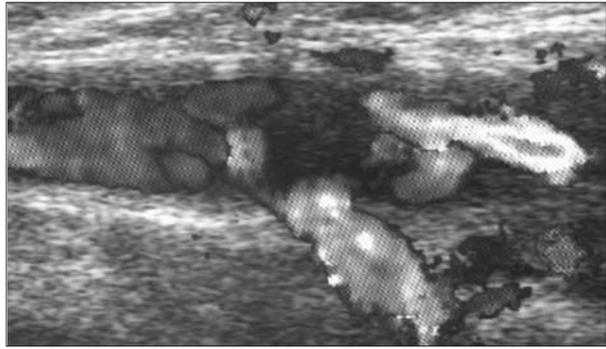
Una ecografía-Doppler inicial demostró la presencia de trombosis venosa profunda (TVP) parcial a nivel de la femoral común (fig. 1) y superficial, y completa en la ilíaca externa y poplítea, con trombosis superficiales de las venas de las pantorrillas.

El hemograma inicial presentaba: leucocitos, 10.400 cél./ $\mu$ l, con fórmula normal; hemoglobina, 12 g/dl; hematocrito, 38%, y plaquetas, 291.000 cél./ $\mu$ l. Coagulación: TP, 76%; TPTA, 32,6". Bioquímica sanguínea: normal. Gasometría capilar: pH, 7,38; pCO<sub>2</sub>, 37,8; HCO<sub>3</sub>, 24; PCR, negativa; VSG, 49 mm en la primera hora. Proteínas totales: 8,6 g/dl, con proteinograma normal.

La normalidad de los valores de homocisteína (6,53 mmol/l), ácido fólico (9 ng/ml) y vitamina B<sub>12</sub> (418 pg/l) descartaron la homocistinuria como causa de la trombosis. Igualmente el estudio de la coagulación descartó cualquier tipo de causa congénita o hereditaria de hipercoagulabilidad, como el déficit de antitrombina III, proteína C o S, factor V Leyden o la mutación del factor II, entre otras.

Se realizó estudio inmunitario, y pudo descartarse el lupus eritematoso sistémico (anti-ADN y ENA, negativo; C3, 140 mg/dl, y C4, 45 mg/dl) y el síndrome antifosfolípido (anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipina negativos). El paciente poseía positividad del anticuerpo antinuclear (ANA) a títulos bajos (1/40) y un discreto aumento de la inmunoglobulina G.

Los antecedentes del paciente (numerosas aftas orales y en ocasiones úlceras perianales, lesiones cutáneas recidivantes, cuadros de artritis de tobillo) y la trombosis venosa actual, hacían sospechar la posibilidad de enfermedad de Behçet, por lo que se solicitaron los anticuerpos de histocompatibilidad que se relacionan con esta enfermedad, y tanto el antígeno de histocompatibilidad B5 (HLA-B5) como el B51 se muestran positivos. Igualmente



**Figura 1.** Trombosis venosa profunda parcial en la vena femoral común.

te se ampliaron las pruebas complementarias para descartar la afectación de otros órganos diana, con un examen oftalmológico, radiografía de tórax, análisis de orina y pruebas de imagen del sistema nervioso central (SNC) normales. Se realizó el test de patergia, que resultó negativo a las 48 h. En la ecografía practicada en el tobillo izquierdo se evidenció una entesitis del peroneo lateral corto, sin afectación perióstica ni intraarticular.

Recibió tratamiento anticoagulante, inicialmente con heparina en perfusión intravenosa durante 5 días y más tarde con dicumarínicos durante 3 meses, lo cual permitió la posterior resolución de los trombos. Así mismo, y tras comprobar la exclusiva afectación cutaneomucosa, comenzó tratamiento con colchicina, en dosis de 1 mg al día, evidenciándose la evolución favorable de las aftas orales.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet es una vasculitis de etiología desconocida descrita por primera vez en el año 1936 por Behçet, tras observar la asociación de determinados síntomas recurrentes en 3 pacientes estudiados durante años<sup>1</sup>. Se conoce como la "enfermedad de la ruta de la seda", debido que se distribuye principalmente en países del lejano oriente y Mediterráneo oriental. En España la prevalencia es de 5,6 casos/100.000 habitantes<sup>2</sup>. La edad de presentación más común es la tercera década de la vida, y es excepcional en niños. Generalmente transcurren varios años desde la primera manifestación hasta el desarrollo completo y diagnóstico de la enfermedad<sup>3</sup>. La distribución por sexos varía en función de la zona geográfica y las series de casos publicadas, así en los países de Oriente Medio predomina en varones (3,4-5,3/1), mientras que en Estados Unidos en mujeres (5/1)<sup>4</sup>. Para otros autores la distribución por sexos es prácticamente similar<sup>5</sup>. Los varones desarrollan la enfermedad de forma más grave, y en particular los menores de 25 años<sup>4</sup>.

La etiopatogenia del proceso es desconocida, pero se han relacionado factores genéticos (asociación de HLA-B5 y B-51 con mayor incidencia y gravedad de uveítis), inmunológicos (presencia de inmunocomplejos circulantes,

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Behçet

Mucosa
Aftas orales
Úlceras genitales
Cutánea
Nódulos
Seudofoliculitis necrótica
Vesículas, forúnculos, púrpura, urticaria
Patergia
Ocular
Uveítis anterior y posterior
Vasculitis retiniana
Articular
Artralgias
Oligoartritis
Otras: entesopatías, sacroileítis
SNC
Cefaleas
Meningitis aséptica/meningoencefalitis
Hemorragia intracerebral benigna
Neuropatía periférica
Trastornos psiquiátricos
Vascular
TVP/flebitis
Aneurismas
Otras
Digestivas (dolor abdominal, diarrea)
Pulmonares (disnea, tos, hemoptisis)
Renales (glomerulonefritis)

SNC: sistema nervioso central; TVP: trombosis venosa profunda.

TABLA 2. Criterios diagnósticos según el International Study Group for Behçet Disease (1990)<sup>11</sup>

Úlceras orales recurrentes
Aftas mayores, aftas menores o ulceración herpetiforme observadas por el médico o el paciente
Mínimo: 3 episodios en 12 meses
Dos o más de los siguientes
Úlceras genitales recurrentes
Ulceración aftosa o cicatrizal observada por el médico o paciente
Lesión ocular
Uveítis anterior/posterior, células en vítreo al examen con lámpara de hendidura
Vasculitis retiniana diagnosticada por el oftalmólogo
Lesiones cutáneas
Eritema nudoso observado por el médico o por el paciente, pseudofoliculitis o papulopústulas
Nódulos acneiformes observados por el médico en pacientes postadolescentes no tratados con corticoides
Patergia
Positiva en 24-48 h

quimiotaxis de neutrófilos incrementada, autoanticuerpos frente a la mucosa oral, fetal y cardiolipina, disminución del cociente linfocitos CD4/CD8) y otros que podrían actuar como desencadenantes (antígeno KTH-1 del estreptococo sanguis, herpesvirus tipo 1, pesticidas, factores hormonales, etc.)<sup>6</sup>.

Las manifestaciones clínicas son variadas y afectan a numerosos órganos<sup>6,7</sup> (tabla 1). Las aftas orales son características, pero no específicas del proceso; son constantes en la evolución y suelen ser el primer síntoma en el niño (60%)<sup>8</sup>. Las úlceras genitales son menos frecuentes que las orales y, por el contrario, son más específicas. Existe afectación cutánea en el 80-90% de los enfermos; en los niños es la segunda manifestación en frecuencia. La reacción de patergia es característica de la enfermedad de Behçet, y pone de manifiesto una hiperrespuesta cutánea al traumatismo; sin embargo, su positividad en niños es rara. La afectación ocular es la más grave por las secuelas que deja, presente en el 45-85% de los pacientes, más en los varones. En el 50% aparecen síntomas articulares de forma subaguda, intermitente y no destructivos. En el 27% existen manifestaciones del SNC, éstas poseen mal pronóstico. La principal afectación pulmonar es la rotura de aneurismas de vasos pulmonares, que ensombrecen el pronóstico del enfermo.

Las lesiones vasculares de la enfermedad de Behçet poseen una frecuencia variable entre el 25 y 65%, según las series de casos<sup>9</sup>. Pueden ser arteriales (aneurismas o estenosis) o venosas, que son las más frecuentes, principalmente tromboflebitis superficiales. Las trombosis venosas profundas son raras, en especial en la infancia (sólo el 8% de los pacientes en edad pediátrica)<sup>5,6</sup> y aparecen como manifestación tardía en la evolución de la enfermedad. Los casos descritos en la literatura médica<sup>9-11</sup> afectan a pacientes de edades superiores a las de nuestro paciente, generalmente adultos jóvenes y en raras ocasiones una trombosis profunda es la primera manifestación de este proceso. Puede afectar a cualquier territorio venoso (cerebral, cava superior o inferior, femoroilíaca, poplítea, etc.).

Se desconoce el mecanismo que desencadena la aparición de las trombosis en estos pacientes. No se han documentado deficiencias de proteína C, S, antitrombina o factor V Leyden en la enfermedad de Behçet, aunque la coexistencia de estas anomalías incrementa el riesgo trombogénico en los pacientes<sup>12</sup>. La presencia de cifras elevadas de protrombina, plasmina y trombomodulina en el plasma de los pacientes de Behçet es similar en los que presentan trombosis y en los que no la desarrollan<sup>13</sup>.

El diagnóstico de la enfermedad se lleva a cabo siguiendo los criterios establecidos en 1990 por el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet, debiendo existir siempre las úlceras orales recurrentes y al menos dos del resto de criterios (tabla 2)<sup>14</sup>. Nuestro paciente había presentado las úlceras orales y genitales, junto con la afectación cutánea de forma recurrente, aunque no se llegaron a filiar hasta el cuadro de trombosis venosa profunda. A pesar de la positividad de los antígenos de histocompatibilidad, relacionados con una mayor afectación ocular, el paciente posee exploraciones oftalmológicas dentro de la normalidad.

El curso clínico de este proceso es variable, evolucionando en brotes con remisiones temporales. Inicialmente la afectación suele ser mucocutánea y con los años aparecen las manifestaciones oculares y del SNC. La mortalidad es baja, y por lo general se deben a hemorragias pulmonares o del SNC, rotura aneurismática o perforación intestinal. La principal causa de morbilidad son las lesiones oftalmológicas.

El tratamiento debe ser individualizado en función de las manifestaciones del paciente y de la gravedad de éstas<sup>8,15,16</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ustun C. A famous Turkish dermatologist, Dr. Hulusi Behçet. *Eur J Dermatol* 2002;12:469-70.
2. Eiroa P, Sánchez J, Rosales M, Rodríguez R, Gómez N, Graña J, et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria de La Coruña. *Rev Esp Reum* 1991;18:285-7.
3. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Harel L, Molad Y, et al. Childhood Behçet's disease: Clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology* 1999;135:89-93.
4. Lisse JR, Lohr KM, Talavera F, Brent LH, Mechamber AJ, Weinstein A. Behçet disease. *Med J* 2001;2:1-23.
5. Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Ozen S, Ozdogan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;132:721-5.
6. González Pascual E. Vasculitis en pediatría. En: González Pascual E, editor. *Manual práctico de Reumatología pediátrica*. Barcelona: Menarini, 1995; p. 470-7.
7. Graña J, Galdo F. Enfermedad de Behçet. En: Andreu JL, Barceló P, Figueroa M, Herrero-Beaumont G, et al. *Manual de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología*. Madrid: Mosby-Doyma, 1996; p. 423-31.
8. Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: Clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001;40:933-8.
9. Graña Gil J, Sánchez Burson J, Gómez Rodríguez N, Castro Romero B, et al. Manifestaciones vasculares en casos de enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1992;191:375-9.
10. Espinosa G, Cervera A, Font J, Ingelmo M. Aneurisma aórtico y trombosis venosas múltiples como primera manifestación de una enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp* 1999;199:775-5.
11. Martínez-Orozco F, Poch E, Fernández-Solá J, Ferrer J, Ingelmo M. Trombosis de vena cava superior como manifestación precoz de la enfermedad de Behçet. Presentación de dos casos. *Rev Clin Esp* 1989;184:415-7.
12. Ihle J, Kümmerle-Deschner J, Orlikowsky T, Niethammer D, Dannecker E. Factor V Leiden and venous thrombosis in a 4-yr-old girl with Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2000;39:209-10.
13. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Villader A, Deulofeu R, López-Soto A, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: Relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002;112:75-6.
14. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
15. Villader Palacín A, Robert Olalla J, Sanuy Jiménez B, Rufi Rigau G, Folch Civit G, Charte González A. Tratamiento de la enfermedad de Behçet. *An Med Interna* 2002;19:594-8.
16. Ghatge J, Jorizzo J. Enfermedad de Behçet. En: Ruddy S, Harris E, Sledge C, Budd R, Sergent J, editores. *Kelley's Reumatología*. 6ª ed. Madrid: Marbán, 2003; p. 1205-9.