

## Sobreposición de enfermedad de Behçet y artritis reumatoide en una paciente tratada con rituximab

### *Behçet disease and rheumatoid arthritis overlap in a patient treated with rituximab.*

Elisa Crystal Sánchez-Moreno,<sup>1</sup> Lupita Nazaret Salas-Núñez,<sup>1</sup> Adriana Guadalupe Reyes-Torres,<sup>3</sup> Arisbeth Villanueva-Pérez,<sup>4</sup> Bertha Lisset Sotelo-García,<sup>2</sup> Marisol Ramírez-Padilla<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria caracterizada por úlceras orales y genitales recurrentes, afección ocular, neurológica, vascular, gastrointestinal y articular.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 46 años de edad en quien se diagnosticó enfermedad de Behçet sin afección ocular, asociada con artritis reumatoide de cuatro años de diagnóstico y tratada con anticuerpo monoclonal antiCD20 (rituximab).

**CONCLUSIONES:** Si bien la causa de la enfermedad de Behçet se desconoce y se ha postulado una actividad inmunitaria aberrante, no se ha establecido una relación con la artritis reumatoide. En este caso se planteó la hipótesis de la asociación entre ambas enfermedades a partir de vías en común por alteración de complejos mayores de histocompatibilidad y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Behçet; rituximab; artritis reumatoide.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Behçet disease is an inflammatory disease characterized by recurrent oral and genital ulcers, as well as ocular, neurological, vascular, gastrointestinal and joint involvement.

**CLINICAL CASE:** A 46-year-old female patient with Behçet disease without an ocular condition associated with a previous 4-year diagnosis of rheumatoid arthritis, in treatment with anti CD-20 monoclonal antibody (rituximab).

**CONCLUSIONS:** Although the etiology of Behçet disease is unknown and aberrant immune activity has been postulated, a relationship to rheumatoid arthritis (RA) has not been determined. In this case we hypothesize an association between diseases from common pathways in alterations in major histocompatibility complexes and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), as well as the clinical presentation without ocular condition derived from the treatment with rituximab.

**KEYWORDS:** Behçet syndrome; Rituximab; Rheumatoid arthritis.

<sup>1</sup> Residente de Dermatología.

<sup>2</sup> Dermatóloga.

Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>3</sup> Dermatóloga. Práctica privada.

<sup>4</sup> Patóloga. Práctica privada.

**Recibido:** enero 2019

**Aceptado:** marzo 2020

#### Correspondencia

Elisa Crystal Sánchez Moreno  
elisacr.sanchez@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Sánchez-Moreno EC, Salas-Núñez LN, Reyes-Torres AG, Villanueva-Pérez A y col. Sobreposición de enfermedad de Behçet y artritis reumatoide en una paciente tratada con rituximab. Dermatol Rev Mex. 2020; 64 (6): 706-710.

## ANTECEDENTES

La enfermedad de Behçet es una enfermedad inflamatoria sistémica de causa desconocida, caracterizada por úlceras aftosas orales, genitales, lesiones cutáneas y manifestaciones sistémicas, que afecta principalmente a adultos jóvenes.<sup>1</sup> La causa es desconocida; sin embargo, el descubrimiento de alteraciones en complejos mayores de histocompatibilidad y TNF- $\alpha$  sugiere relación con otras enfermedades autoinmunitarias, como en el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide.<sup>2</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 46 años de edad que refirió lesiones en el tórax anterior, úlceras orales y genitales recurrentes en cuatro episodios durante un año. Entre sus antecedentes de importancia destacó el diagnóstico de artritis reumatoide en 2015 tratada en un inicio con leflunomida 10 mg cada 24 horas, metotrexato 20 mg semanal, suplementado con ácido fólico 5 mg; sin embargo, por falta de respuesta se escaló a rituximab 1 g cada 15 días, se le administraron cuatro dosis durante el último año en el que cursó con disminución de artralgias (**Figura 1**).

A la exploración física se encontró una dermatosis localiza al tórax anterior del que afectaba la zona del escote, caracterizada por múltiples pápulas eritematovioláceas y manchas hipercrómicas posinflamatorias pruriginosas (**Figura 2**). Además, tenía estomatosis localizada a la cavidad oral en los carrillos laterales, constituida por dos úlceras de bordes bien definidos, rodeadas por un halo eritematoso y cubiertas por una pseudomembrana grisácea de aproximadamente 0.5 x 1 cm de diámetro (**Figuras 3 y 4**).

El estudio histopatológico de la biopsia en sacabocado de las lesiones del tórax reportó infiltrado mixto de predominio neutrofilico en la dermis y



**Figura 1.** Radiografía anteroposterior de manos con esclerosis en las superficies articulares interfalángicas y metacarpofalángicas.

patrón de reacción vasculítico linfocitario con poco daño en la pared endotelial (**Figura 5**).

Con estudios de extensión descartamos enfermedades autoinmunitarias y de causa infecciosa que pueden generar úlceras (**Cuadro 1**); la valoración oftalmológica resultó negativa para vasculitis, uveítis anterior y posterior o ambas. Por tanto, a partir de los hallazgos clínicos e histopatológicos y corroborándose a su vez con los Criterios Internacionales de la Enfermedad de Behçet con un total de 15 puntos, se estableció ese diagnóstico (**Cuadro 2**).

Se inició tratamiento con prednisona 0.5 mg/kg/día y azatioprina 2 mg/kg/día, logrando remisión de lesiones cutáneas y estomatosis en un periodo de 2 meses.



**Figura 2.** Lesiones cutáneas.



**Figura 3.** Úlceras orales en el carrillo derecho.

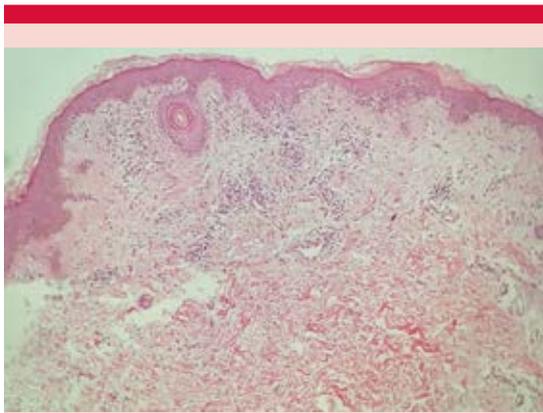
## DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet predomina en hombres; sin embargo, se ha reportado en occidente



**Figura 4.** Úlceras orales en el carrillo izquierdo.

predominio de mujeres con síntomas menos severos.<sup>3</sup> Las características reumatológicas se manifiestan, incluso, en la mitad de los pacientes con enfermedad de Behçet, aunque su etiopatogenia no se ha identificado, la asociación con moléculas del complejo de histocompatibilidad principal de clase I (HLA-B51 en EB y HLA-DRB 401 y 404 en artritis reumatoide) y la respuesta a bloqueadores del TNF- $\alpha$  en ambas enfermedades respaldan la posibilidad de vías patológicas comunes.<sup>2</sup> Recientemente se estudiaron las subpoblaciones de células T reguladoras (Treg), Treg en reposo (rTreg) y Treg activadas (aTreg), que juegan un papel crítico en la prevención de enfermedades autoinmunitarias al suprimir los linfocitos T autorreactivos. En el estudio realizado por Jae-Ryong y colaboradores se encontró disminución de las células Treg y aTreg en sangre



**Figura 5.** Microfotografía panorámica 10x en la que se observa infiltrado mixto.

**Cuadro 1.** Evolución de los estudios de laboratorio

2016	2017	2019
Anti-CCP (+) 100		VDRL (-)
FR 79	FR 119.20	VHC y VHB (-)
VSG 50		ANA's y Anti-Sm (-)
PCR 36		Anti-Ro y Anti-La (-)

**Cuadro 2.** Criterios internacionales de la enfermedad de Behçet

Signos o síntomas	Puntuación
Lesiones oculares	2
Úlceras orales	2
Úlceras genitales	2
Lesiones cutáneas	1
Manifestaciones neurológicas	1
Manifestaciones vasculares	1
Patergia positiva	1

periférica de pacientes con artritis reumatoide y enfermedad de Behçet en comparación con controles sanos. Se ha descrito la histología sinovial detallada de ambas enfermedades; se han identificado concentraciones bajas de células TReg.<sup>4</sup> Estos hallazgos son de interés para el

diagnóstico diferencial, clasificación y patogenia en los diferentes tipos de artritis.<sup>2</sup>

La enfermedad de Behçet tiene una variedad de expresiones clínicas que indican coexistencia de autoantígenos que reaccionan directamente con proteínas nucleares y citoplasmáticas. Existe un grupo de proteínas nucleares conocidas como hnRNP que junto con la ARN polimerasa II están implicadas en la síntesis del ARNm. Anteriormente se ha reportado la existencia de anticuerpos contra proteínas A/B hnRNP en el suero de pacientes con artritis reumatoide, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta de tejido conectivo. Hussain y su grupo identificaron autoanticuerpos C1/C2 de la familia hnRNP en pacientes con enfermedad de Behçet, mismos encontrados también en casos de AR y lupus eritematoso sistémico, concluyendo en la probable correlación inmunológica de esas proteínas con la aparición en enfermedades autoinmunitarias.<sup>5</sup> La sobreposición de estas enfermedades se considera poco frecuente al ser reportada solo en dos casos: el primero fue una mujer con diagnóstico de artritis reumatoide de 22 años y el segundo en una paciente japonesa con artritis reumatoide y síndrome de Sjögren;<sup>6,7</sup> por lo que nuestro caso es el tercero reportado en la bibliografía indizada.

El reconocimiento de las manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet permite el diagnóstico y tratamiento oportunos porque el pronóstico empeora ante la aparición temprana de las mismas.<sup>8</sup> Las úlceras orales son la característica clínica inicial en 80% de los casos; la afección articular en la enfermedad de Behçet se distingue por no ser deformante ni erosiva, además de tener buena respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos.<sup>3</sup> Los criterios diagnósticos del Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet de 2014 establecen que el paciente debe tener cuatro puntos de la siguiente lista: aftosis oral (2 pun-

tos), aftosis genital (2 puntos), manifestaciones oculares (2 puntos), manifestaciones cutáneas, vasculares, neurológicas y biopsia positiva (un punto cada una).<sup>8</sup> En este caso el puntaje total fue de cinco puntos y tras descartar otras enfermedades se estableció el diagnóstico de enfermedad de Behçet.

El tratamiento se enfoca en lograr el alivio de los síntomas y de la inflamación, evitar y reducir la duración de recurrencias y el daño a los tejidos; por lo que generalmente implica la combinación de terapias que incluyen corticosteroides, inmunosupresores y anticuerpos monoclonales.<sup>1</sup> El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, prescrito en enfermedad de Behçet, se ha visto mejor pronóstico en afección retiniana logrando la total remisión,<sup>9,10</sup> lo que podría sugerir la ausencia de uveítis en nuestra paciente, ya que se encontraba con administración de dicho fármaco previamente.

## CONCLUSIONES

Es necesario realizar la evaluación del paciente con enfermedad de Behçet de manera integral, teniendo presente el diagnóstico a pesar de la poca frecuencia del mismo en el país. La sobreposición de enfermedades autoinmunitarias debe tenerse en cuenta incluso ante la administración de medicamentos conformados por anticuerpos monoclonales. El rituximab tiene mayor afinidad en la úvea y la retina, por lo que se indica su administración en enfermedad de Behçet.

## REFERENCIAS

1. Castillo-González W, González-Argote J, Hernández-Estévez J. Enfermedad de Behçet. *Rev Reumatología* 2014; 16 (2): 309-21.
2. Cañete J, Celis R, Noordenbos T, Moll C, et al. Distinct sinovial immunopathology in Behçet disease and psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11 (1): 1-7. doi: 10.1186/ar2608
3. Scherrer MAR, Rocha VB, García LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects. *An Bras Dermatol* 2017; 92 (4): 452-64. doi: 10.1590/abd1806-4841.20177359
4. Jae-Ryogan K, Jin-Nyeog C, Sang-Hyon K, Jung-Sook H. Subpopulations of regulatory T cells in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Behçet's disease. *J Korean Med Sci* 2012; 27 (9): 1009-13. doi: 10.3346/jkms.2012.27.9.1009
5. Hussain M, Xiao J, Zhang U, Chen P, Du H. Identification of hnRNP C1/C2 as an autoantigen in patients with Behçet's disease. *Iran J Immunol* 2018; 15 (2): 133-41.
6. Chang HK, Lee JY. Behçet's disease developing in longstanding rheumatoid arthritis. *Clin Expo Rheumatol* 2003; 21 (4 Suppl 30): S56.
7. Nanke Y, Kobashigawa T, Yamanaka H, Kotake S. A case of Sjögren syndrome suspected, rheumatoid arthritis and Behçet's disease complicated with cochlear nerve and trigeminal nerve disorders. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2012; 35 (5): 429-32. doi: 10.2177/jsci.35.429
8. Neidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, et al. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights* 2016; 7: 4-14. doi: 10.1007/s13317-016-0074-1.
9. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13 (1): 57-65. doi: 10.1080/1744666X.2016.1205486
10. Sota J, Rigante D, Lopalco G, Frediani B, et al. Biological therapies for the treatment of Behçet's disease-related uveitis beyond TNF-alpha blockade: a narrative review. *Rheumatol Int* 2018; 38 (1): 25-35. doi: 10.1007/s00296-017-3775-5