

Hemoptisis como manifestación inicial de la enfermedad de Behçet. Casos clínicos

MACARENA ABARCA¹, MARIO SANTAMARINA^{2,3},
CRISTIÁN VERGARA^{4,5,6}, JORGE VEGA^{6,7}

Hemoptysis as the initial manifestation of Behçet's disease. Report of two cases

Arterial involvement in Behçet's disease (BD) is less common than venous lesions. The most commonly affected arteries are: the aorta, lower extremity arteries, mesenteric, femoral, coronary, renal, subclavian and pulmonary arteries. The rupture of pulmonary arteries is the main cause of death of patients with EB and the presence of aneurysms is a bad prognostic factor. We report two patients with arterial involvement in BD. A 14 years old male presenting with hemoptysis lasting three days. A chest computed tomography showed an aneurismal dilatation of the right interlobar artery, bilateral intramural thrombi and alveolar hemorrhage. A right lobar pulmonary resection was performed but hemoptysis recurred. Suspecting a BD, prednisone was started and hemoptysis subsided. A 42 years old male presenting with chest pain and hemoptysis. A chest CT scan showed thrombi in pulmonary veins and anticoagulant therapy was started. Two months later he was admitted again due to a massive hemoptysis. The CT scan showed aneurysms in pulmonary arteries, mural thrombi and pulmonary infarction. With the diagnosis of BD, methylprednisolone, followed by prednisone and cyclophosphamide were used, with a good clinical response.

(Rev Med Chile 2018; 146: 528-533)

Key words: Acute Lung Injury; Aneurysm; Behçet Syndrome; Pulmonary Artery.

¹Unidad de Emergencia de adultos, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.

²Servicio de Radiología, Hospital Naval A. Nef, Viña del Mar, Chile.

³Servicio de Radiología, Hospital Dr. Eduardo Pereira, Valparaíso, Chile.

⁴Servicio de Medicina Interna, Sección de Reumatología, Hospital Naval A. Nef, Viña del Mar, Chile.

⁵Clínica Ciudad del Mar, Viña del Mar, Chile.

⁶Departamento de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

⁷Servicio de Medicina Interna, Sección de Nefrología, Hospital Naval A. Nef, Viña del Mar, Chile.

No hubo fuente de apoyo financiero.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de diciembre de 2017, aceptado el 12 de abril de 2018.

Correspondencia a:

Dra. Macarena Abarca Cruz
Unidad de Emergencia de adultos
Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile.
macarena.abarca.c@gmail.com

La enfermedad de Behçet (EB) es una patología inflamatoria crónica, recurrente y multisistémica, incluida dentro de las vasculitis, de etiología no precisada¹⁻⁹. Se caracteriza por comprometer vasos de tamaño grande, mediano y pequeño afectando tanto el territorio arterial como el venoso¹⁻⁷.

Esta enfermedad se ha descrito principalmente en países mediterráneos, con mayor incidencia en Turquía¹⁻¹². En Chile es muy infrecuente, existiendo a la fecha sólo 51 casos publicados⁸⁻¹¹. Suele presentarse entre los 20-30 años, sin predominio por sexos, describiéndose en los hombres una presentación más precoz y severa^{1-7,12}.

El diagnóstico de la EB se realiza por sus ma-

nifestaciones clínicas, debido a que no existen marcadores genéticos ni de laboratorio específicos^{1-5,7}. Las lesiones más características son la aparición recurrente de úlceras aftosas orales y genitales asociado a compromiso cutáneo y ocular, con uveítis a repetición^{1-5,7-10}. En el 2014, el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet agregó a los criterios diagnósticos clásicos el compromiso vascular y neurológico, obteniendo una sensibilidad y especificidad de 96% y 91%, respectivamente^{1,5,7}. Estos dos últimos sistemas se ven afectados con mayor frecuencia en países occidentales, permitiendo con su incorporación a los criterios, facilitar el diagnóstico en zonas de baja incidencia de EB^{8,9,12}.

Otros órganos afectados son las articulaciones, el tracto gastrointestinal y los pulmones^{1,2,4,5,7,12}. El compromiso a nivel pulmonar es infrecuente, pero la ruptura de los aneurismas de las arterias pulmonares corresponde a la principal causa de muerte de esta enfermedad^{12-4,9-11,13-16}.

Casos clínicos

Caso 1

Hombre de 14 años, sin comorbilidades, consultó por tos, hemoptisis de moderada cuantía y sudoración nocturna de 3 días de evolución. Presentó anemia moderada (hemoglobina: 10 g/dL), elevación de la proteína C reactiva (PCR: 24 mg/L) y de la velocidad de sedimentación (VHS:69 mm/h). La tomografía computada (TC) de tórax con contraste endovenoso mostró dilatación aneu-

rismática de la arteria interlobar derecha, trombos arteriales subsegmentarios bilaterales, trombo en el ventrículo derecho y hallazgos sugerentes de hemorragia alveolar, planteándose el diagnóstico de vasculitis y probable EB (Figura 1).

Durante la hospitalización el paciente persistió con hemoptisis recurrente y presentó aftas bucales. Las determinaciones de factor reumatoideo, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos y antinucleares fueron negativas y la evaluación oftalmológica no reveló lesiones. Se sospechó un secuestro pulmonar y se resecó el lóbulo inferior derecho, lo que detuvo la hemoptisis. A las dos semanas del alta, reingresó por hemoptisis de gran cuantía asociada a hipotensión y fiebre (38 °C). La broncoscopia no mostró signos de sangrado y una nueva TC de tórax mostró la aparición de un nuevo aneurisma en una arteria segmentaria del lóbulo inferior izquierdo (Figura 1D).

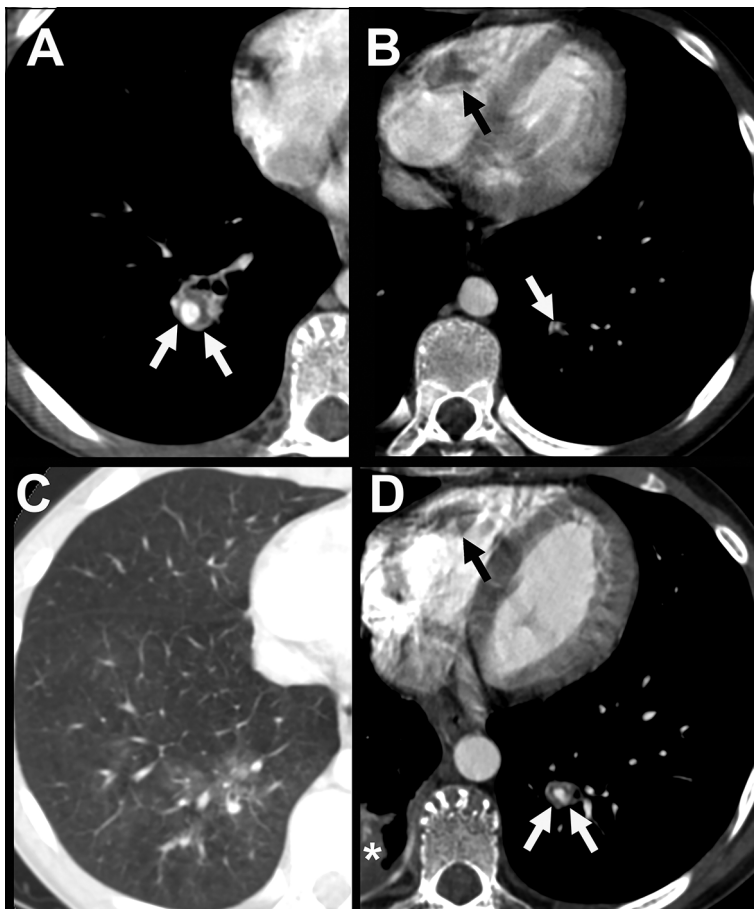


Figura 1. Imágenes de TC de tórax con contraste EV. **A:** Se evidencia dilatación aneurismática con trombo mural excéntrico de la arteria interlobar derecha (flechas). **B:** En relación al ventrículo derecho, vecina al plano valvular, se evidencia imagen endoluminal hipodensa compatible con trombo (flecha negra). En relación al lóbulo inferior izquierdo, se observa que la rama del segmento basal posterior de la arteria del lóbulo inferior izquierdo (flecha blanca) es aparentemente normal. **C:** En un plano más caudal, con ventana de parénquima, en segmentos basales del lóbulo inferior derecho, se observan opacidades parcheadas en vidrio esmerilado y discretos engrosamientos septales, en relación con ocupación del espacio aéreo en relación a sangre. **D:** En la imagen de control efectuada un par de semanas después, se evidencia una nueva dilatación aneurismática con trombo mural concéntrico (flechas blancas) en la arteria del segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo (no evidente en examen previo **B**). Se sigue observando trombo endoluminal (flecha negra). Cambios posquirúrgicos en lóbulo inferior derecho (*).

Al reinterrogarlo refirió haber presentado úlceras orales y genitales a repetición. Con el diagnóstico de EB se inició tratamiento con prednisona 20 mg/día con buena respuesta clínica. Posteriormente se disminuyó progresivamente la dosis hasta 5 mg/día. En los 10 años de seguimiento el paciente no presentó nuevos episodios de hemoptisis.

Caso 2

Hombre de 42 años, sin comorbilidades, por presentar compromiso del estado general, fiebre intermitente, cefalea y diplopía de resolución espontánea se estudió en forma ambulatoria sin llegar a un diagnóstico específico. El perfil de autoinmunidad, hemocultivos y serología para HIV, VHC y HBs Ag fueron negativos. La PCR y VHS estaban elevadas (41,6 mg/L y 74 mm/hora, respectivamente). Posteriormente presentó dolor torácico y hemoptisis por lo que fue hospitalizado. La TC mostró trombos en las venas pulmonares. Se inició terapia anticoagulante y no se pesquisó factores de riesgos de enfermedad tromboembólica. Dos meses después del alta presentó episodio de hemoptisis masiva. Durante la hospitalización una nueva TC de tórax mostró aneurismas en arterias segmentarias, engrosamiento de sus paredes y trombos murales en arteria interlobar derecha y sus ramas, arterias del lóbulo superior derecho e izquierdo y un infarto pulmonar en el lóbulo inferior derecho (Figura 2A), que hicieron plantear una EB. Al examen físico destacaron úlceras herpetiformes en la lengua. Reinterrogado refirió presentar úlceras orales y genitales recurrentes así como foliculitis pustulosa del cuero cabelludo. La evaluación oftalmológica y la angiografía del encéfalo no mostraron alteraciones.

Con el diagnóstico de EB se inició tratamiento con pulsos de metilprednisolona 1 gramo endovenoso por 3 días con rápida mejoría clínica. Posteriormente se continuó con prednisona 60 mg/día manteniendo la terapia anticoagulante. Una TC de tórax efectuada al mes del ingreso, mostró persistencia de los trombos en arterias pulmonares del lóbulo superior derecho, inferior derecho e inferior izquierdo, con marcada disminución en la dilatación en estas arterias (Figura 2B). Se inició ciclofosfamida 100 mg/día por 6 meses con remisión completa de los síntomas. Una TC de control mostró signos compatibles

con tromboembolismo pulmonar crónico sin evidencia de dilatación de las arterias pulmonares (Figura 2C). Al año de control el paciente permaneció asintomático bajo terapia con metotrexato 15 mg/semanal, colchicina 0,5 mg cada 12 h y anticoagulación permanente.

Discusión

La enfermedad de Behçet es una vasculitis con afectación de múltiples órganos. El compromiso vascular, arterial o venoso, varía entre 11-30% de los casos^{2-4,9,13-16}. El compromiso venoso es más frecuente que el arterial, siendo la trombosis de extremidades inferiores la manifestación más habitual. Las embolías pulmonares son poco frecuentes, debido a que el trombo se encuentra fuertemente adherido a las paredes vasculares inflamadas^{2-4,7,13-16}.

En Chile, se han reportado 51 casos de EB⁸⁻¹¹ con 30% de afectación vascular, predominando la trombosis venosa profunda, lo que es concordante con la literatura⁹.

La afectación del territorio arterial se manifiesta principalmente por aneurismas y trombosis, parciales o completas, localizadas preferentemente en la aorta y arterias pulmonares. Las manifestaciones extra pulmonares son excepcionales^{3,6,8,13,17}. Los aneurismas pueden complicarse con rupturas hacia el parénquima pulmonar, manifestándose clínicamente por hemoptisis. Esta es la principal causa de muerte de los pacientes con EB^{2-4,7,13-19}. En la literatura nacional sólo se han comunicado tres casos de compromiso pulmonar, con dos desenlaces fatales por hemoptisis masiva⁹⁻¹¹.

En esta comunicación los dos casos expuestos se manifestaron clínicamente por hemoptisis. El hallazgo de aneurismas en arterias pulmonares en las imágenes radiológicas orientó fuertemente al diagnóstico de EB, permitiendo el tratamiento adecuado y sobrevida de ambos pacientes.

El mejor método para evaluar el compromiso torácico en pacientes con EB es la TC de tórax, ya que permite conocer el compromiso vascular, pulmonar, pleural y mediastínico^{3,4,6,17,19}. En la TC de tórax, el compromiso vascular se observa como dilataciones aneurismáticas de las arterias pulmonares y sus ramas, engrosamiento de las paredes y trombos tanto en territorio arterial

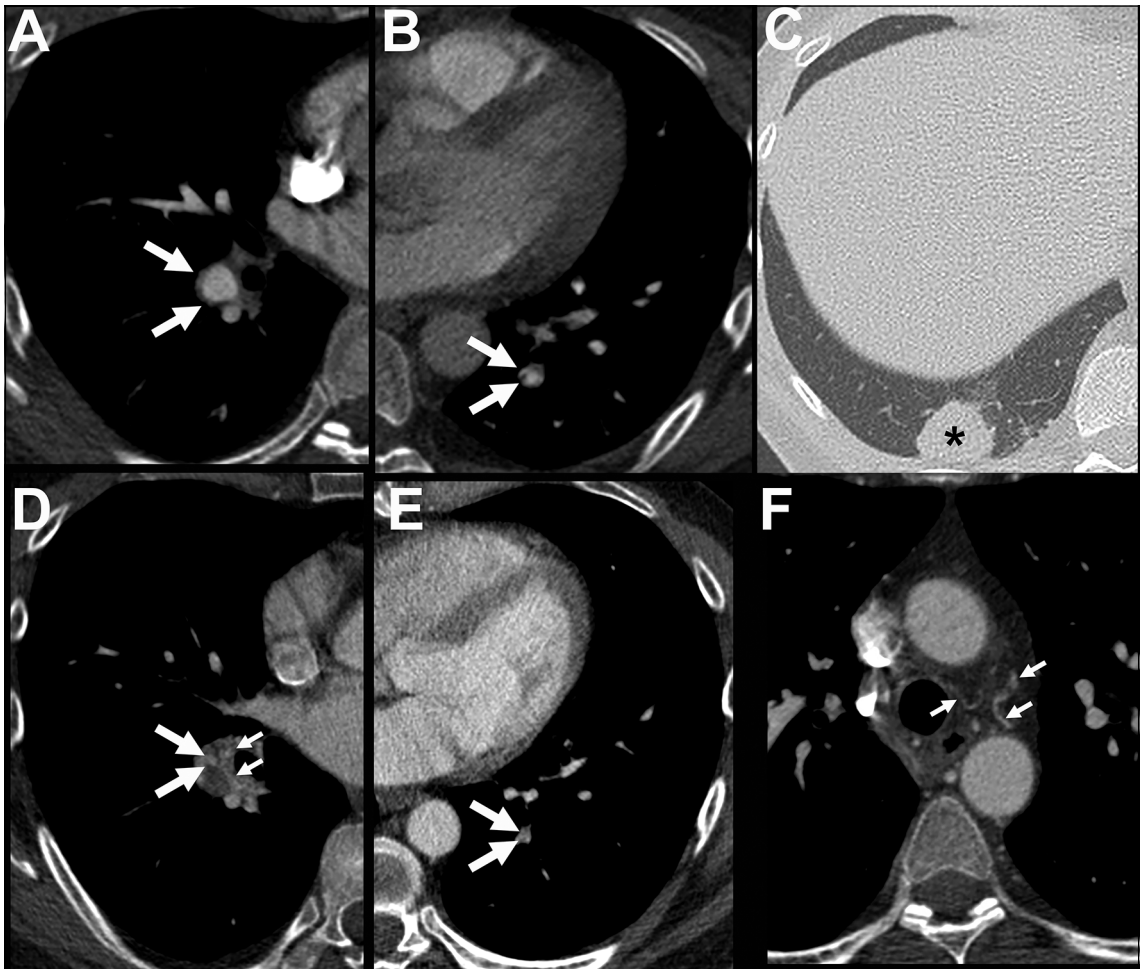


Figura 2. Imágenes de TC de tórax con contraste EV. **A:** Se evidencia dilatación aneurismática de arteria interlobar derecha (flechas blancas). **B:** Dilatación aneurismática con trombo mural concéntrico de la arteria del segmento basal posterior del lóbulo inferior izquierdo (flechas blancas). **C:** En la imagen de TC con ventana de parénquima pulmonar es evidente la presencia de un infarto pulmonar (*) y atelectasias laminares subpleurales asociadas en segmentos basales del lóbulo pulmonar inferior derecho. **D:** En el estudio de control post-tratamiento, se evidencia marcada disminución de calibre de la arteria interlobar derecha, con delgado trombo mural (flechas blancas) y aparición de vasos de circulación colateral (flechas blancas pequeñas). **E:** En la imagen correspondiente a **B**, se evidencia disminución del calibre de la dilatación aneurismática, observado que esta arteria es permeable (flechas blancas). **F:** En esta imagen con ventana de mediastino, en el estudio efectuado después del inicio de tratamiento, es evidente la aparición de vasos de circulación colateral (flechas blancas pequeñas).

como venoso^{3,4,6,7}. Varias comunicaciones han señalado que la EB es la etiología más frecuente de aneurismas en las arterias pulmonares en pacientes jóvenes^{3,6,7,15,17,19}. Uzuny y cols. han planteado que los aneurismas pueden presentarse como manifestación inicial de la EB en 29% de los pacientes, tardando hasta 5 años en cumplir con los criterios diagnósticos¹⁴.

La TC de tórax también permite pesquisar el compromiso del parénquima pulmonar y pleural, lo que ocurre en menos de 10% de los casos^{1,3-7}. Las manifestaciones más frecuentes son los infartos y atelectasias pulmonares. También pueden observarse infiltrados alveolares subpleurales con áreas de vidrio esmerilado y árbol en brote^{3,4,6,7,13,14,19}. La hemorragia pulmonar es frecuente y se visualiza

como consolidaciones parchadas, que en forma crónica pueden manifestarse por atrapamiento aéreo, fibrosis o incluso enfisema, producto del daño del parénquima^{3,4,6,7,13,14}. También es factible encontrar otros hallazgos como neumonía en organización, neumonía eosinofílica o neumonías infecciosas^{3,4,6,7,13,14}.

Cuando la EB afecta la pleura pueden observarse nódulos y derrame pleural. Pueden existir adenopatías reactivas al proceso inflamatorio vascular. Cuando existe compromiso cardiaco puede encontrarse trombosis intracavitaria, predominando en cavidades derechas (como ocurrió en uno de nuestros pacientes) y derrame pericárdico, frecuentemente asociado a trombosis de ambas venas cavas^{4,6,7,13,14,17,18}.

La etiopatogenia de la EB es actualmente desconocida, pero se ha sugerido que la reacción inflamatoria proviene de una alteración en la homeostasis en individuos genéticamente susceptibles, resultando en una respuesta alterada de la inmunidad innata y adaptativa y en la activación de las células T circulantes y de los tejidos. La asociación con el antígeno HLA-B51 es frecuente en los individuos afectados. El factor gatillante de la enfermedad se ha propuesto que puede ser un agente infeccioso y se han postulado numerosos gérmes¹⁹.

El tratamiento de la EB con compromiso pulmonar ha mostrado buena respuesta clínica con el uso de corticoides en altas dosis asociados a ciclofosfamida o ciclosporina en la inducción, cambiando a azatioprina en la fase de mantención, lográndose 70% de respuesta clínica e imagenológica^{3,4,13-18,20,21}. Con este esquema terapéutico se han comunicado recurrencias en sólo 20% de los pacientes²⁰. En hemoptisis masivas con compromiso hemodinámico se han efectuado lobectomías del segmento comprometido con resultados variables^{10,13,14,18}.

En suma, en Chile si bien la enfermedad de Behçet es un diagnóstico infrecuente, debe considerarse en el diagnóstico diferencial en pacientes jóvenes con hemoptisis y dilataciones de arterias pulmonares. Las complicaciones de los aneurismas pulmonares son la principal causa de muerte asociada a esta enfermedad y su diagnóstico oportuno modifica el pronóstico. La TC de tórax es la mejor herramienta para diagnosticar esta manifestación de la enfermedad y también para evaluar su evolución con el tratamiento.

Referencias

1. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13 (1): 57-65.
2. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, Özyazgan Y, Tüzün Y. Behçet's syndrome: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31 (4): 352-61.
3. Ceylan N, Bayraktaroglu S, Erturk SM, Savas R, Alper H. Pulmonary and vascular manifestations of Behçet disease: Imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 158-64.
4. Hiller N, Lieberman S, Chajek-Shaul T, Bar-Ziv J, Shaham D. Thoracic manifestations of Behçet's disease at CT. *Radiographics* 2004; 24 (3): 801-8.
5. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 823-33.
6. Castañer E, Alguersuari A, Gallardo X, Andreu M, Pallardó Y, Mata JM, et al. When to suspect pulmonary vasculitis: radiologic and clinical clues. *Radiographics* 2010; 30 (1): 33-53.
7. Topcuoglu OM, Topcuoglu ED, Altay CM, Genc S. Imaging pearls of pediatric Behçet's disease. *Eur J Radiol* 2017; 94: 115-24.
8. Lizarazo-Barrera JC, Jacobelli S, Mellado P, González S, Massardo L. Trombosis de senos venosos encefálicos como posible primera manifestación de enfermedad de Behçet: Caso clínico. *Rev Med Chile* 2010; 138: 746-51.
9. Wurmman P, Díaz G, Sabugo F, Soto L, Solanes F, Pino S, et al. Enfermedad de Behçet en Chile: Análisis clínico de 44 casos. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1333-40.
10. Fernández D, Florez C, Bastidas A, Bello J, Valle R, Londoño J, et al. Pulmonary artery aneurism in a patient with Behçet disease. Report of one case. *Rev Med Chile* 2010; 138: 82-7.
11. López de Maturana D, Amaro P, Balestrini C, Segovia L. Manifestaciones clínicas en 5 casos de enfermedad de Behçet. *Rev Med Chile* 2002; 130 (5): 551-6.
12. Leccese P, Yazici Y, Olivieri I. Behçet's syndrome in nonendemic regions. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29 (1): 12-6.
13. Fei Y, Li X, Lin S, Song X, Wu Q, Zhu Y, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol* 2013; 32 (6): 845-52.
14. Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behçet Disease: A cumulative analysis. *Chest* 2005; 127 (6): 2243-53.
15. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E,

- Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (11): 2018-22.
16. Geng LN, Conway D, Barnhart S, Nowatzky J. Behçet's disease with major vascular involvement. *BMJ Case Rep* 2013; Nov 8; 2013.
 17. Aziz A, Emara D, Aly K, Mohannad N, Said H. Behçet's disease: Spectrum of MDCT chest and pulmonary angiography findings in patients with chest complaints. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2016; 47 (4): 1323-32.
 18. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, Balkar A, Kimyon G, Yazc A, et al. Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (6): e494.
 19. Houman MH, Faki NB. Pathophysiology of Behçet's disease. *La Revue de Médecine Interne* 2014; 35 (2): 90-6.
 20. Edrees A, Naguib S, El Menyawi M, Ismail I, Nagah H. Pulmonary manifestations in a group of patients with Behçet's disease. *Int J Rheum Dis* 2017; 20 (2): 269-75.
 21. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45 (3): 369-73.