

## CASOS CLÍNICOS

# Paniculitis lobulillar de predominio neutrofílico en las lesiones tipo eritema nudoso de la enfermedad de Behçet

**Resumen.**—La enfermedad de Behçet es un proceso multisistémico recurrente caracterizado por lesiones ulcerosas orales y genitales, así como afectación ocular. Dentro del cuadro clínico puede haber manifestaciones articulares, gastrointestinales, cardiovasculares o del sistema nervioso central. Aunque la presencia de lesiones nodulares cutáneas semejantes al eritema nudoso está bien establecida, el estudio histológico de esta manifestación ha sido escaso.

Estudiamos una paciente de 64 años con criterios de enfermedad de Behçet y lesiones nodulares en piernas. La biopsia de las lesiones mostró una paniculitis lobulillar con intenso infiltrado de neutrófilos sin daño vascular. El presente caso, así como la revisión de la literatura nos muestra que la histología de las lesiones tipo eritema nudoso en este proceso forman un espectro desde lesiones pustulosas hasta paniculitis septal con o sin afectación vascular.

**Palabras clave:** Enfermedad de Behçet. Eritema nudoso. Paniculitis.

LEOPOLDO BORREGO HERNANDO\*  
FERNANDO PINEDO MORALEDA\*\*  
JOSÉ LUIS LÓPEZ ESTEBARANZ\*  
RAQUEL RIVERA DÍAZ\*  
PEDRO ZARCO MONTEJO\*\*\*  
\* Unidad de Dermatología.  
\*\* Unidad de Anatomía Patológica.  
\*\*\* Unidad de Reumatología.  
Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

*Correspondencia:*

LEOPOLDO BORREGO HERNANDO. Unidad de Dermatología. Fundación Hospital Alcorcón. Avda. Budapest, s/n. 28922 Alcorcón (Madrid).

Aceptado el 8 de mayo de 2000.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es un proceso multisistémico crónico, de causa desconocida, caracterizado por brotes recurrentes de la tríada clásica formada por úlceras orales, úlceras genitales y lesiones oculares. Junto a estos síntomas se encuentran otras alteraciones cutáneas, artritis, alteraciones neurológicas, vasculares y gastrointestinales (1-3); más raramente se puede hallar afectación cardiovascular, pulmonar o renal (1).

En 1937, el profesor turco Hulusi Behçet agrupó los síntomas de este cuadro (4). Sin embargo, esta asociación ya había sido reconocida en 1930 por Aman-tiades y muy probablemente referida en el siglo V a.C. por Hipócrates en su tercer libro sobre epidemiología (5). En su artículo original sobre tres pacientes, Behçet presentó uno de ellos con aftas orales, úlceras genitales, afectación ocular y eritema nudoso, sin aportar estudio histológico de estas últimas lesiones. Desde entonces se han ido añadiendo nuevas manifestaciones clínicas (5), pero la ausencia de datos histológicos y de laboratorio específicos, así como la naturaleza transitoria de muchas de sus manifestaciones ha obli-

gado a basar el diagnóstico en el cumplimiento de criterios clínicos establecidos por diversos grupos. Actualmente los criterios más reconocidos son los establecidos por el Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (GIEEB) (1, 6) (tabla I).

Si bien la presencia de lesiones nodulares en extremidades inferiores ha sido referida desde el comienzo del cuadro (4), la descripción histológica de estas lesiones ha sido variada. Nuestra paciente presentaba úlceras orales, úlceras genitales y lesiones cutáneas papulopustulosas y nodulares. Estas últimas, localizadas en extremidades inferiores, fueron clínicamente indistinguibles de un eritema nudoso clásico, pero mostraron histológicamente un infiltrado masivo lobulillar de neutrófilos semejante al de las lesiones dérmicas que padecía.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 64 años de edad, colecistectomizada, apendicectomizada, alérgica al polen, en tratamiento con captopril 25 mg/ día por hipertensión arterial esencial. La paciente presentaba brotes recurrentes de lesiones

**TABLA I: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET (6)**

Úlceras orales recurrentes	Úlceras aftosas menores, mayores o herpetiformes observadas por el médico o el paciente, recurrentes al menos tres veces en 1 año.
Más dos de los siguientes:	
Úlceras genitales recurrentes	Úlceras aftosas o cicatriciales observadas por el médico o el paciente.
Lesiones oculares	Uveítis anterior, uveítis posterior o depósitos celulares en el humor vítreo en el estudio con lámpara de hendidura, o Vasculitis retiniana observada por el oftalmólogo.
Lesiones cutáneas	Eritema nudoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulosas o nódulos acneiformes observados por el médico en pacientes postadolescentes sin toma de corticoesteroides.
Test de patergia positivo	Leído por el médico a las 24-48 horas.

Datos aplicables solamente en ausencia de otros procesos que los justifiquen.

nodulares en piernas con una frecuencia mensual desde hacía 14 años. En alguna ocasión había presentado lesiones aisladas en antebrazos. En los últimos 5 años ha presentado lesiones ulcerosas autolimitadas orales y genitales. En el mes previo había padecido lesiones pustulosas en brazos que evolucionaron formando lesiones necróticas. Había tenido artritis asociada a los brotes en tres ocasiones. Nunca había presentado diarrea ni síntomas constitucionales asociados.

En la exploración de la primera consulta (Fig. 1) presentaba una lesión nodular profunda en pierna izquierda de 3 × 4 cm de diámetro asociada a sinovitis de tobillo izquierdo. En posteriores consultas se observaron lesiones ulcerosas en boca y nodulares en muñeca y dorso de mano izquierda, así como lesiones pustulosas y necróticas.

Las exploraciones complementarias realizadas mostraron el hemograma y la bioquímica general normales, con leve aumento de la GGT (50 UI) y del colesterol (300 mg/ dl); la serología para hepatitis B y C, los niveles de factor reumatoide, ANA, ENA, C3, C4, alfa-1 antitripsina, TSH, RPR, proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas y el sistemático de orina fueron normales o negativos. El Mantoux fue positivo (20 mm). El estudio radiológico de tórax presentó una imagen nodular inespecífica. Las radiografías de manos, rodillas y tobillos mostraron artrosis inicial en huesos de la mano y de la rodilla. El estudio oftalmológico fue normal; se le realizó un test de Schilling para descartar malabsorción que fue normal. El test de patergia con suero salino leído a las 48 horas fue positivo. Mostró un HLA B-51 positivo.

La biopsia de lesión nodular en pierna presentó un infiltrado masivo de polimorfonucleares neutrófilos, con leucocitoclasia localizados preferentemente en el lobulillo del panículo adiposo (Figs. 2 y 3). En los cortes seriados no se apreció afectación vascular primaria. El estudio histológico de las lesiones nodulares de extremidades superiores aparecidas en consultas

sucesivas mostraron infiltrado neutrofílico masivo de localización dérmica, con abundante leucocitoclasia sin datos de daño vascular. La biopsia de la lesión de patergia mostró un infiltrado perivascular rico en neutrófilos.

Se pautó tratamiento con colchicina (0,5 mg cada 12 horas), desapareciendo las lesiones orales y disminuyendo la frecuencia de las lesiones nodulares

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet tiene una distribución universal, con mayor incidencia en individuos de la cuenca oriental mediterránea, turcos y japoneses, abarcando una franja geográfica que comprende la histórica «ruta de la seda». El sexo predominante varía

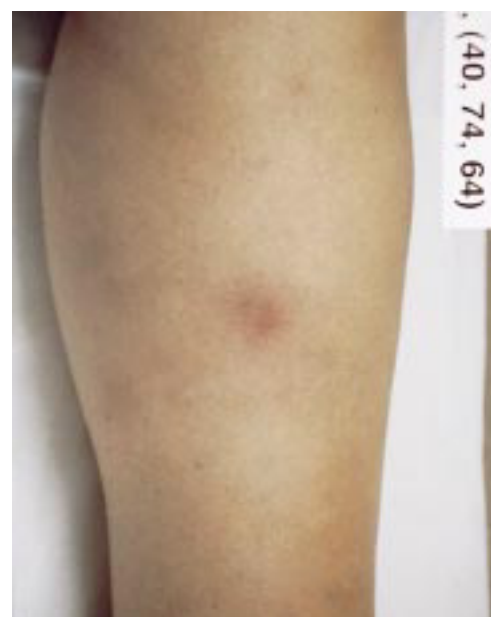


FIG. 1.—Lesión nodular, tipo eritema nudoso, en pierna.

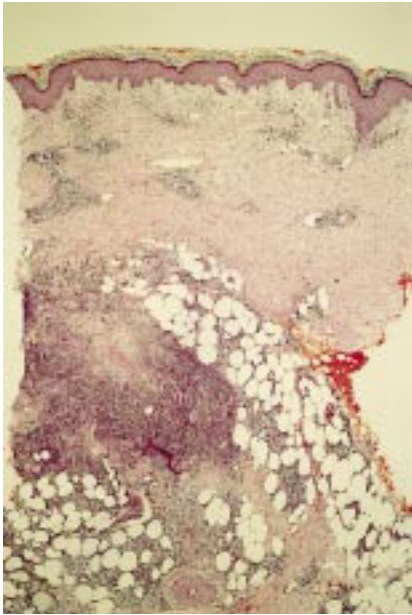


FIG. 2.—Infiltrado hipodérmico que afecta mayoritariamente al lobulillo.

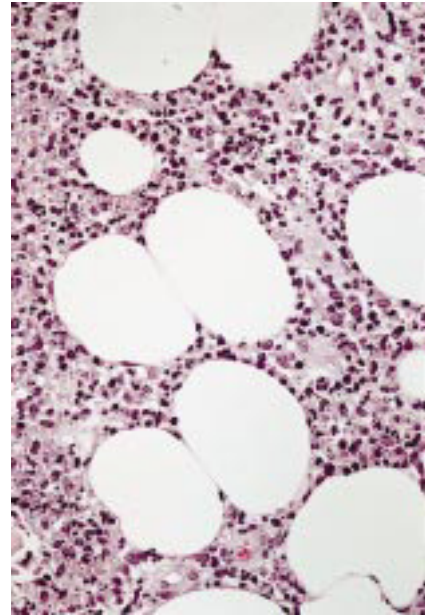


FIG. 3.—Infiltrado neutrofílico en el tejido graso con leucocitoclasia y sin vasculitis.

según los países, habiéndose descrito casos familiares (5, 7). Se han asociado determinados haplotipos HLA con sintomatología preferente; en concreto, HLA-B5, B12 y B27 se han asociado a patología ocular, mucocutánea y articular, respectivamente. Parece que el alelo HLA-B\*5101 predispone a padecer, sobre todo en varones, una enfermedad más grave con uveítis y lesiones tipo eritema nudoso (5).

Las lesiones cutáneas extramucosas se encuentran del 48 al 88% de los enfermos y se describen como lesiones tipo eritema nudoso, foliculitis, lesiones papulopustulosas, ampollas, tromboflebitis, lesiones tipo piodermia gangrenosa, eritema multiforme, púrpura palpable con vasculitis leucocitoclástica, hemorragia subungueal y fenómeno de patergia. De forma aislada, se han descrito lesiones semejantes al síndrome de Sweet, erupciones maculosas, papulosas y dermatografismo (1, 3, 5). Las lesiones cutáneas más frecuentes son las foliculares en hombres y el eritema nudoso en mujeres. Las lesiones tipo eritema nudoso aparecen en la mitad de los pacientes, son autolimitadas, de unas semanas de duración y recurrentes. Se localizan en las extremidades inferiores y son dolorosas. Clínicamente no se distinguen de las lesiones de eritema nudoso encontradas en otras enfermedades (5, 9); no tienen tendencia a la ulceración ni a la supuración, aunque en algunos casos se puede apreciar atrofia y fibrosis una vez que los nódulos han regresado (9).

La gran cantidad de datos clínicos que puede presentar este cuadro pueden ser encontrados también en otros procesos, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, enfermedad infla-

matoria intestinal y síndrome intestinal-artritis (10). El diagnóstico de la enfermedad de Behçet puede no ser fácil en los casos oligosintomáticos. Como consecuencia de este hecho, desde 1969 se han establecido diferentes criterios diagnósticos de los que el más empleado en la actualidad es el del GIEEB, basado en criterios clínicos (úlceras orales, genitales, foliculitis o eritema nudoso y lesiones oculares) (tabla I). Estos criterios ofrecen una alta sensibilidad, pero una baja especificidad, habiendo autores que proponen la inclusión de criterios histológicos para definir mejor el síndrome (6, 11, 12).

Ha habido diversas aportaciones sobre las alteraciones histológicas de las lesiones tipo eritema nudoso, pero éstas han sido discutidas debido a que se intenta ofrecer una explicación patogénica de la enfermedad en vez de describir la morfología de la paniculitis (16). Excepto el trabajo de Chun y cols. (9), los estudios histológicos sobre este particular aportados en las grandes series son de pocos pacientes o incompletos, ya que raramente se realizan biopsias de estas lesiones y cuando éstas se realizan no se aportan datos precisos sobre el patrón de afectación del panículo (septal o lobulillar), descripción del infiltrado inflamatorio y presencia o no de vasculitis. Algunos autores han puesto el acento en la vasculitis (13), la formación de abscesos, las lesiones con o sin granulomas, o el simple infiltrado linfocitario perivascular. En la revisión sobre la enfermedad de Behçet realizada por de Inohue y cols. realizaron biopsia de 26 lesiones tipo eritema nudoso, presentando 12 casos con predominio de polimorfonucleares, 12 de mononucleares y dos casos con igual proporción de ambos tipos celu-

lares en el infiltrado; sin embargo, no describieron el patrón de afectación del pániculo (14). Honma y cols. describieron 18 casos con estudio histológico y con microscopio electrónico, donde sólo mostraron un infiltrado mononuclear de predominio septal (15). Chun y cols. (9) describieron paniculitis septal en 12 casos, lobulillar en 10 e inflamación inespecífica perivascular en ocho; encontraron vasculitis linfocítica focal en 12 casos (40%), no encontrando ningún caso de vasculitis leucocitoclástica. Según estos autores la histología de las lesiones de eritema nudoso es polimorfa con paniculitis septal y lobulillar, tanto de tipo agudo como subagudo y crónico, con o sin formación de granulomas sin poderla distinguir de otros tipos de eritema nudoso (tabla II).

El diagnóstico diferencial de lesiones papulosas dérmicas e hipodérmicas con infiltrado neutrofilico sin vasculitis debe realizarse con el síndrome de Sweet y con las lesiones del síndrome del asa ciega o by-pass intestinal. En este último, junto a un cuadro de malestar general, se encuentra artritis y lesiones cutáneas con infiltración masiva de neutrófilos. El cuadro clínico de la enferma, con úlceras recurrentes y ausencia de patología digestiva, permitió descartar este proceso (17, 18). El síndrome de Sweet se puede presentar también asociado a lesiones de paniculitis, pero ésta es septal de histología semejante al eritema nudoso clásico. Este hecho, junto con el resto de datos de la paciente, permitió descartar un síndrome de Sweet.

El tratamiento crónico empleado para las lesiones nodulares de la enfermedad de Behçet consiste en colchicina o sulfona. Ambos medicamentos actúan sobre la migración de neutrófilos y previenen la aparición de lesiones ulcerosas; en los brotes agudos intensos se puede utilizar prednisona (5, 19), debiendo tener en

cuenta que la talidomida no previene los brotes de lesiones semejantes a eritema nudoso (20, 21).

Hemos descrito un caso con lesiones nodulares tipo eritema nudoso en una paciente con enfermedad de Behçet en la que encontramos un infiltrado masivo de neutrófilos en el lobulillo del tejido subcutáneo sin vasculitis. La revisión de la literatura nos muestra que las lesiones de eritema nudoso en este contexto, aunque clínicamente muy homogéneas, pueden ser polimorfas en su histología. En caso de aceptarse criterios histológicos en las conferencias de consenso sobre la enfermedad de Behçet debiera tenerse en cuenta este polimorfismo para no crear más confusión (2, 9).

**Abstract.**—Behçet disease is a multisystem process with recurrent symptoms. Oral and genital ulcerations, as well as ocular abnormalities are the main complains. The process has multiple systemic associations that include involvement of the joints and gastrointestinal, cardiovascular or central nervous system. Although nodular cutaneous lesions resembling erythema nodosum have been well recognized as clinical manifestations, biopsy descriptions are lacking in many series.

A 64-year old woman who fulfilled the criteria of Behçet's disease suffering nodular lesions is evaluated. Histologic study demonstrated a lobular panniculitis with marked neutrophilic infiltration without vascular damage. Erythema nodosum like lesions in Behçet's disease is a spectrum of histopathologic changes from pustular lesions to septal panniculitis, with or without vasculitis.

*Borrego Hernando L, Pinedo Moraleda F, López Estebaranz JL, Rivera Díaz R, Zarco Montejo P. Neutrophilic lobular panniculitis in erythema nodosum-like lesions of Behçet's disease. Actas Dermosifiliogr 2000;91:332-336.*

**Key words:** Behçet disease. Erythema nodosum. Panniculitis.

**TABLA II: DESCRIPCIÓN HISTOLÓGICA DE 30 CASOS DE LESIONES TIPO ERITEMA NUDOSO EN LA ENFERMEDAD DE BEHÇET (9)**

Clasificación	Descripción	N.º
Paniculitis septal	Aguda de predominio linfocitario	1
	Subaguda de predominio linfocitario	4
	Paniculitis con granulomas con células gigantes, epiteloideas y linfocitos	5
	Fibrosis de los septos	1
	Cicatrización masiva del lobulillo con infiltrado linfocitario	1
Paniculitis lobulillar	Paniculitis aguda con linfocitos y neutrófilos	1
	Paniculitis subaguda con linfocitos y células epiteloideas	6
	Formación de granulomas	3
Inflamación inespecífica del pániculo		8
Total		30

## BIBLIOGRAFÍA

- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet disease and complex aphthosis J Am Acad Dermatol 1999;40:1-18
- Quecedo Estébanez E, Gil Mateo MP, Febrer Bosch MI, y cols. Enfermedad de Behçet. Revisión clínico patológica de siete casos Actas Dermo-Sif 1995;86:581-8.
- Vives Nadal R, Valcayo Peñalba AM, Loza Cortina E. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Behçet Piel 1997;12:189-97.
- Behçet H. Über rezidivierende aphthoshe durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge, und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr 1937;105:1152-7.
- Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet disease. Sem Arth Reum 1998;27:197-217

6. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
7. Arbesfeld SJ, Kurban AK, Behçet disease. New perspectives of an enigmatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:767-89.
8. O'Duffy DJ, Carney JA, Deodhar S. Behçet's Disease report of 10 cases, 3 with new manifestations. *Ann Intern Med* 1971;75:561-70.
9. Chun SI, Su WPD, Lee S, Rogers III. Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989;16:259-5.
10. Schreiner DT, Jorizzo JL. Behçet disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987;5:769-78.
11. Jorizzo JL; Abernethy JL, White WL, y cols. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet disease: an analysis of clinico pathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:968-76.
12. International study group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic (classification) criteria in Behçet's disease-towards internationally agreed criteria. *Br J Rheuma* 1992;31:299-308.
13. Vilanova X, Piñol Aguadé J. Noduläre aphthose, aphthose en plaques und Pfeiffer-Weber-Christiansche panniculitis: experimentelle reproduktion der nodulären lesionen bei aphthose. *Hautarzt* 1958;9:389-98.
14. Inoue C, Itoh R, Kawa Y, Mizoguchi M. Pathogenesis of mucocutaneous lesions in Behçet disease. *J Dermatol* 1994;474-80.
15. Honma T, Bang D, Saito T, Nakagawa S, Ueki H, Lee S. Ultrastructure of lymphocyte-mediated fat-cell lysis in erythema nodosum-like lesions of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1987;123:1650-54.
16. Heidi CM, Wain LW, Jorizzo JL. Behçet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:745-50.
17. Kennedy C. The spectrum of inflammatory skin disease following jejuno-ileal bypass for morbid obesity. *Br J Dermatol* 1981;105:425-36.
18. Morrison JGL, Fourie DE. A distinctive skin eruption following small-bowel bypass surgery. *Br J Dermatol* 1980;102:467-71.
19. Sharquie KE. Suppression of Behçet's disease with dapsone. *Br J Dermatol* 1984;110:493-4.
20. Saylan T. Thalidomide in the treatment of Behçet's syndrome. *Arch Dermatol* 1982;118:536.
21. Humuryudan V, Mait C, Saip S, y cols. Thalidomide in the treatment of mucocutaneous lesions of Behçet syndrome: a randomized double-blinded, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:443-50.