

Enfermedad de Behçet y amiloidosis secundaria

A. J. Pérez Pérez, J. R. Fernández Larrañaga*, M. Moreiras, J. A. Sobrado, L. Palomares, A. Gándara y J. Oliver**
Servicios de Nefrología, * Medicina Interna y ** Anatomía Patológica. Hospital Xeral de Vigo. Servicio Galego de Saúde.

RESUMEN

Se describe el caso de una paciente de 57 años con enfermedad de Behçet que presentó largo tiempo después del inicio de su clínica extrarrenal, un síndrome nefrótico. Histológicamente se demostró amiloidosis renal, y el comportamiento tincional tras tratamiento con permanganato potásico indicó que se trataba de amiloide del tipo AA. Cuatro años después, la situación renal es estable usando colchicina como único tratamiento.

Palabras clave: **Enfermedad de Behçet. Amiloidosis. Proteína AA. Síndrome nefrótico. Colchicina.**

BEHÇET'S DISEASE AND SECONDARY AMYLOIDOSIS

SUMMARY

The case of 57-year-old woman with Behçet's disease is reported. After a long time period from the start of the extrarenal symptoms, she developed nephrotic syndrome. A renal biopsy revealed amyloidosis. Its characteristic staining features after treatment of sections with potassium permanganate disclosed an AA type of amyloid deposits. The patient was treated only with colchicine. After 4 years of follow-up the renal situation remained stable.

Key words: **Behçet's disease. Amyloidosis. AA protein. Nephrotic syndrome. Colchicine.**

Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) fue en su origen descrita como un cuadro clínico en el que fundamentalmente se presentan úlceras orales y genitales, lesiones cutáneas y síntomas oculares. Entre otras muchas manifestaciones de una frecuencia menor, se han descrito lesiones renales en aproximadamente el 30 % de los casos. La amiloidosis renal ha sido referida ocasionalmente, y en aque-

llos casos en que se ha estudiado el tipo de amiloide se trataba siempre del AA, característico de amiloidosis secundaria.

Este trabajo describe una paciente que desarrolló amiloidosis renal tras una evolución de casi tres décadas desde el comienzo de los síntomas y signos que definen convencionalmente la EB.

Caso clínico

Mujer de 57 años, de ascendencia británica por línea materna. Refería desde los 30 años de edad clínica articular inflamatoria que afectaba metatarsofalángicas (MTF), rodillas, tobillos y muñecas, y posteriormente a metacarpofalángicas (MCF), sin dejar secuelas deformantes. Desde aproximadamente la misma fecha viene presentando úlceras bucales dolorosas y recurrentes, de bordes eritematosos y fondo blanco-amarillento, localizadas en labios, lengua y mucosas laterales de la boca, dejando indemes faringe y paladar. También presentó úlceras en zona ge-

Correspondencia: Dr. A. J. Pérez Pérez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Xeral de Vigo.
Pizarro, 22.
36204 Vigo (Pontevedra).

Recibido: 7-X-92.
En versión definitiva: 5-I-93.
Aceptado: 5-I-93.

nital (vulva). En 1982 tuvo una lesión ocular compatible con uveítis (clínica de dolor, fotofobia, lagrimeo y molestias visuales), tratada tópicamente, de la que quedó sin secuelas. Hace 12 años se sometió a un total de 27 sesiones de acupuntura. En los lugares de punción de las agujas presentó inflamación eritematosa indurada de dos-tres días de duración. Idénticas lesiones se producen después de venopunciones o tras pinchazos accidentales, por ejemplo con rosales.

Entre septiembre y octubre de 1988 desarrolló edemas en región sacra y miembros inferiores y se demostró proteinuria marcada. Seis meses antes se había detectado proteinuria de sólo 0,6 g/l. Analíticamente tenía función renal normal (Cr sérica, 0,6 mg/dl; CCr, 129 ml/min) hipalbuminemia (2,4 g/dl) e hiperlipidemia. Hcto, 42 %, Hb, 13,6 g/dl; leucocitos, 5.870/ μ l; plaquetas, 399.000/ μ l. VSG a la primera hora de 79 mm. PCR, 24 UI/ml; ASLO <200 UI/ml; látex, 30 UI/ml. ANA, anti-DNA, anti-RNP, RPR y FTA fueron negativos. Inmunoglobulinas y fracciones C3 y C4 séricas normales. Enzimas hepáticas normales. Proteinograma sérico: elevación de fracción alfa y beta de carácter policlonal. Ac IgG anti-cardiolipina en suero por enzimoimmunoanálisis, 16,9 u GPL/ml (normal hasta 12,5). Estudio de coagulación: discreto alargamiento del tiempo de trombina corregible con azul de toluidina. Anticoagulante tipo heparin-like; Estudio HLA: A2,-; B12, 15; C3, 5. En orina: densidad, 1,013; pH, 6; proteinuria, 6 g/día, y en sedimento cuatro-seis hematíes por campo. Urocultivo estéril. Proteinograma en orina: albúmina, 74 %; alfa-1, 5,5 %; alfa-2, 6,6 %; beta, 9,7 %; gamma, 3 %. EKG y estudio ecocardiográfico fueron normales, así como las proyecciones radiológicas de tórax y abdomen. En Rx de manos tenía erosiones en articulaciones MCF, y la Rx de sacroilíacas fue normal. La ecografía abdominal mostró riñón derecho de 12,5 cm e izquierdo de 13,5 cm, ambos de características normales. No se vieron signos de obstrucción de la vena cava. Estudio oftalmológico: tensión ocular en el límite normal; no tenía uveítis ni datos de retinopatía hipertensiva. En octubre de 1988 se practicó biopsia renal quirúrgica: se demostró depósito de un material eosinófilo, débilmente PAS positivo, generalizado y difuso en mesangio y asas capilares glomerulares, y de forma irregular en arteriolas y arterias interlobares, tanto en la íntima como en el espesor de la pared vascular. Este material teñía con rojo Congo y mostró birrefringencia «verde manzana» bajo luz polarizada (fig. 1). Estas características tintoriales se perdían al tratarlas con permanganato potásico, lo que indicaba que el

material amiloide era del tipo AA. Algún glomérulo tenía proliferación epitelial marcada. Los túbulos contenían ocasionalmente cilindros eosinófilos. Intersticio sin patología destacable. Por técnicas de inmunofluorescencia no se demostraron depósitos de IgA, IgG, IgM, C3, C4 ni fibrinógeno.

La paciente fue tratada con colchicina (1 mg diario) desde noviembre de 1988, con buena tolerancia digestiva. Tanto la clínica oral como genital y dérmica mejoraron sensiblemente desde el inicio del tratamiento. Con anterioridad había realizado ciclos terapéuticos con corticoides y/o AINE hasta abril de 1988. Desde el punto de vista renal, cuatro años después su función renal permanece normal (CCr, 102 ml/min), persiste proteinuria en un rango menor (3 g/día) y ha desarrollado hipertensión arterial que requiere administración de captopril para su control. En febrero de 1992 presentó una artritis de rodilla izquierda y de ambas articulaciones MTF, que mejoraron con el empleo temporal de AINE.

Discusión

Aunque posteriormente detectada en Extremo Oriente (Japón, Corea, China), la enfermedad descrita por Hulusi Behçet en 1937 era probablemente conocida en la antigüedad —tal como interpretan los estudiosos de Hipócrates—, habida cuenta de su alta incidencia en áreas de Oriente Medio y en la ribera del mar Mediterráneo¹.

Sus manifestaciones principales consisten en úlceras genitales y orales recurrentes y dolorosas, y alteraciones oculares benignas de cámara anterior o más devastadoras de la posterior^{2,4}. Otras manifestaciones, como tromboflebitis locales superficiales o trombosis profundas, artritis, trastornos neurológicos, úlceras en tracto digestivo, etcétera, constituyen elementos menores de criterio diagnóstico, aunque su presentación puede ser ocasionalmente grave³.

Histológicamente se expresa por una vasculitis de pequeños vasos, con patrón perivascular, y frecuentemente trombosis. El infiltrado es predominantemente mononuclear, y en algunas localizaciones constituye el único hallazgo. Su etiología no está determinada y ha sido objeto de especulación, habiéndose propuesto diversas causas: virus, estreptococo, agentes químicos ambientales (pesticidas), así como —en base a la distribución geográfica— condicionamientos genéticos expresados en diversos marcadores del sistema HLA, particularmente el B5^{1,3}.

Esta falta de etiología clara y la inespecificidad de datos serológicos hacen que el diagnóstico de este cuadro clínico-patológico sea considerado cuando se reúnen unos criterios determinados clásicamente por Mason y Barnes² en 1969 y actualizados recientemente por un Grupo Internacional de Estudio de la EB⁴. En el caso presente, la asociación de lesiones ulcerosas orales y genitales, el antecedente ocular y la clínica articular y tromboflebitica superficial son elementos que sustentan suficientemente el diagnóstico.

Las alteraciones renales, inicialmente consideradas raras, pueden verse hasta en un tercio de los casos y pre-

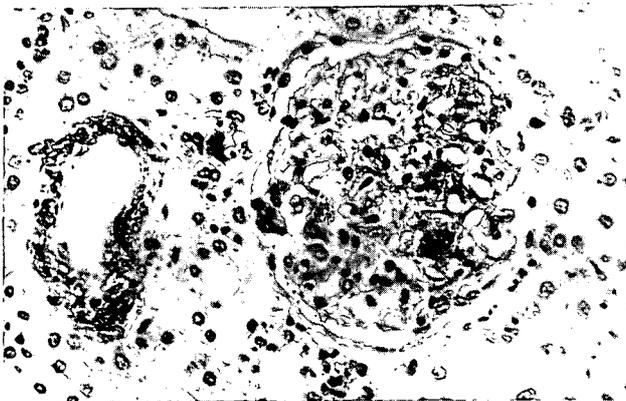


Fig. 1.—Depósitos de amiloide en glomérulo y vaso (rojo Congo: refringencia bajo luz polarizada \times 250).

sentan un amplio espectro. Se han descrito varios tipos de glomerulopatías asociadas, incluyendo formas mesangiales, focales esclerosantes, membranosas, extracapilares, necrotizantes, e incluso recientemente lesiones de mínimos cambios⁵⁻⁸. También se han referido formas de lesión intersticial⁹. Amiloidosis renal ha sido comunicada en un lento goteo de casos¹⁰⁻¹⁶, especialmente en el área mediterránea, y más concretamente en Turquía, país generador de las dos series de esta asociación —14 casos en total, cerca del 60 % de la experiencia mundial— más amplias de la literatura^{15, 16}, y donde se estima una prevalencia de amiloidosis secundaria a esta enfermedad en torno al 2-3 %¹⁶. En nuestra zona de atención se ha detectado este caso entre otros 38 de EB bien caracterizados. Invariablemente se trata —como aquí— del tipo AA (amiloidosis secundaria), y su origen se atribuye a la producción inicial de interleukina-1 por los macrófagos sometidos a un estímulo inflamatorio crónico. Su acción sobre las células hepáticas originaría un reactante de fase aguda que es el precursor inmediato de la proteína amiloidea AA.

El estudio de marcadores genéticos de histocompatibilidad en esta paciente no demostró asociación con el antígeno B5 (el más detectado y asociado especialmente a clínica ocular) ni con el B27 (asociado a subtipos clínicos de predominio articular), pero sí fue positivo el B12, vinculado —como es el caso— a expresión clínica predominantemente mucocutánea^{1, 3}.

Respecto al tratamiento de esta entidad no existe un esquema uniforme como consecuencia de lo oscuro de su etiopatogenia. Se ha ensayado el uso de corticoides, generalmente precediendo al de inmunosupresores en los cuadros más graves. La colchicina tiene también un lugar en base a su efecto antiinflamatorio moderado, capaz de reducir la quimiotaxis neutrófila exaltada en la EB¹⁷. Inmunosupresores como clorambucil¹⁸ y azatioprina¹⁹ son usados con éxito especialmente en el control y tratamiento de episodios de encefalopatía y uveítis. Respecto al uso de ciclosporina, existen ya resultados prometedores de eficacia superior a la colchicina²⁰ y de acción sostenida una vez suspendido el fármaco, aunque también han sido referidas complicaciones microangiopáticas²¹. Curiosamente esto se ha descrito en un terreno juvenil, teóricamente menos propenso a la toxicidad ciclosporínica que a otras edades²², aunque explicable por el uso de una dosis excesiva. En el presente caso —con reducida expresión ocular— sólo se ha usado colchicina, con buena tolerancia, permaneciendo la paciente en una situación estable desde el punto de vista renal.

Bibliografía

1. Editorial: Behçet's disease. *Lancet*, i:761-762, 1989.
2. Mason RM y Barnes CG: Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis*, 28:95-103, 1969.
3. Cupps TR y Fauci AS: Behçet's disease. En: Smith LH Jr (ed.): *The vasculitides*. WB Saunders, Philadelphia, Chap. 13:142-146, 1981.
4. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 335:1078-1080, 1990.
5. Akutsu Y, Itami N, Tanaka M, Kusunoki Y, Tochimaru H y Takekoshi Y: IgA nephritis in Behçet's disease: case report and review of the literature. *Clin Nephrol*, 34:52-55, 1990.
6. Donnelly S, Jothy S y Barre P: Crescentic glomerulonephritis in Behçet's syndrome. Results of therapy and review of the literature. *Clin Nephrol*, 31:213-218, 1989.
7. Tietjen DP y Moore WJ: Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis due to Behçet's syndrome with intravenous cyclophosphamide. *Nephron*, 55:69-73, 1990.
8. Malik GH, Sirwal IA y Pandit KA: Behçet's syndrome associated with minimal change glomerulonephritis and renal vein thrombosis. *Nephron*, 52:87-89, 1989.
9. Yudis M: Nephropathy with Behçet's syndrome. *Arch Intern Med*, 139:602-603, 1979.
10. Rosenthal T, Bank H, Aladjem M, David R y Gafni J: Systemic amyloidosis in Behçet's disease. *Ann Intern Med*, 83:220-223, 1975.
11. Beroniade V: Amyloidosis and Behçet's disease. *Ann Intern Med*, 83:904, 1975.
12. Case Record (Case 19-1982). *N Engl J Med*, 306:1162-1167, 1982.
13. Peces R, Riesgo I, Ortega F, Velasco J y Alvarez Grande J: Amyloidosis in Behçet's disease. *Nephron*, 36:114-117, 1984.
14. Cases A, Martos JA, Montoliu J, Moreno A y Revert L: Amiloidosis sistémica en la enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc)*, 89:250-252, 1987.
15. Dilsen N, Konice M, Aral O, Erben T, Uysal V, Kocak N y Ozdogan E: Behçet's disease associated with amyloidosis in Turkey and in the world. *Ann Rheum Dis*, 47:157-163, 1988.
16. Tasdemir I, Sivri B, Turgan Ç, Emri S, Yasavul U y Çağlar S: The expanding spectrum of a disease. Behçet's disease associated with amyloidosis. *Nephron*, 52:154-157, 1989.
17. Mizushima Y, Matsumura N y Mori M: Chemotaxis of leukocytes and colchicine treatment in Behçet's disease. *J Rheumatol*, 6:108-110, 1979.
18. O'Duffy JD, Robertson DM y Goldstein NP: Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Am J Med*, 76:75-84, 1984.
19. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tüzün Y, Özyazgan Y, Silman A, Serdaroglu S, Oguz V, Yurdakul S, Lovatt GE, Yazici B, Somani S y Müftüoğlu A: A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med*, 322:281-285, 1990.
20. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M e Inaba G: Double masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*, i:1093-1096, 1989.
21. Beaufrils H, De Groc F, Gubler MC, Wechsler B, Le Hoang P, Baumelou A, Chomette G y Jacobs C: Hemolytic uremic syndrome in patients with Behçet's disease treated with cyclosporin A: report of 2 cases. *Clin Nephrol*, 34:157-162, 1990.
22. Feutren G, Mihatsch MJ, for the International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporin in Autoimmune Diseases: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *N Engl J Med*, 326:1654-1660, 1992.