

NINEL REVENCO^{1,2}, SILVIA FOCA², ANA-MIHAELA BALANUȚA^{1,2}, DINA BUJOR^{1,2},
LARISA ZIAEV^{1,2}, TATIANA TUREA^{1,2}

PARTICULARITĂȚILE BOLII BEHCET LA COPII – PREZENTARE DE CAZ CLINIC

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

PARTICULARS OF BEHCET PEDIATRIC SYNDROME - CLINICAL CASE PRESENTATION

Key words: vasculitis, children, mouth ulcers, eye damage, genetic predisposition, HLA-B5.

Behcet's disease is a multisystemic disease of unknown etiology. Behcet's disease is named after the Turkish dermatologist Hulusi Behçet, who in 1937 described a syndrome of recurrent foot-and-mouth disease, genital ulcers, and uveitis that lead to blindness. Although the cause of the disease is still unknown, it has become known as a rare, chronic, auto-immune and multi-systemic autoinflammatory disease, with a heterogeneity of clinical manifestations. Although BD is commonly seen in the second or third decades, the initial symptoms appear under the age of 16 in 4%-26% of patients.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ ПЕДИАТРИЧЕСКОГО СИНДРОМА БЕХЧЕТА - ПРЕЗЕНТАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Ключевые слова: васкулит, дети, язвы во рту, поражение глаз, генетическая предрасположенность, HLA-B5.

Болезнь Бехчета, мультисистемное заболевание неизвестной этиологии. Болезнь Бехчета названа в честь турецкого дерматолога Хулуси Бехчета, который в 1937 году описал синдром рецидивирующего афтозного стоматита, генитальных язв и увеита. Хотя причина заболевания до сих пор неизвестна, болезнь Бехчета стала известна как редкое хроническое аутоиммунное и мультисистемное аутовоспалительное заболевание с неоднородностью клинических проявлений. Хотя ББ обычно наблюдается во втором или третьем десятилетии, начальные симптомы появляются в возрасте до 16 лет у 4-26% пациентов.

Introducere. Boala Behcet (BB) este o vasculită sistemică care poate afecta vasele de orice calibru și se traduce clinic printr-o constelație de semne și simptome: ulcerăriile orale și/sau genitale recurente, însoțite de leziuni cutanate, afectare oculară, atingeri articulare, complicații ale sistemului nervos central și gastrointestinal. Totodată, tabloul clinic este conturat și prin manifestări clinice autoinflamatorii [1]. Deși BB este frecvent observată în a doua sau a treia decadă, primele simptome se manifestă la vârsta pediatrică, în special în jurul vârstei de 16 ani, constituind 4-26% dintre pacienți [2].

Epidemiologie. În contextul epidemiologic, prevalența acestei maladii rămâne necunoscută. La cca 4-26% dintre pacienți, s-a raportat că această boală a început la vârsta pediatrică. Conform rapoartelor internaționale, în Turcia s-au declarat cca 80-370 de cazuri la 100.000 de locuitori, în timp ce în Japonia, Coreea, China, Iran, Irak și Arabia Saudită prevalența variază de la 13.5 la 35 la 100.000[3].

Etiopatogenie. Etiopatogenia BB nu este complet elucidată. Principala ipoteză unanim acceptată, în dezvoltarea BB la persoanele genetic susceptibile, este cea infecțioasă [4].

Se sugerează că există o reacție încrucișată între *Str. sanguinis* și anumite proteine unane, iar acesta ar putea fi factorul declanșator. În plus, anticorpii împotriva *S. sanguinis* și *S. pyogenes* au fost raportați mai frecvent la cei cu BB [1, 3].

Aspectul genetic. Componenta genetică a BB este unul dintre subiectele cele mai frecvent discutate. Cel mai important factor incriminat în predispoziția genetică pentru BB este (HLA) B5 și, respectiv, subalela sa HLA-B51. Indivizii purtători ai genei HLA-B5 / B51 au un risc de 5,78 ori mai mare de a dezvolta BB [5]. Asocierile genetice dintre BB și diverse gene non-HLA, cum ar fi ERAP1, receptor IL23 (IL-23R), IL-23R / IL-12RB2, IL-10 și STAT4, au fost identificate în studii de asociere la nivel de genom (GWAS) [5].

Fundal imunologic. Rolul limfocitelor T este primordial în patogeneza BB. În special, s-a constatat implicarea subgrupurilor de celule T, cum ar fi celulele $\gamma\delta$ T, celulele T citotoxice, Th1 și Th17, în patogeneza bolii. Creșterea celulelor $\gamma\delta$ T și a celulelor Th17 și scăderea cantitativă a celulelor T reglatoare au fost raportate în serul pacienților cu BB [6, 7].

Manifestări clinice. BB se caracterizează prin recăderi și remisiuni. Semnele mucocutanate, precum și afectarea oculară, articulară, sunt observate în stadiile incipiente, în timp ce implicarea sistemului gastrointestinal, a sistemului nervos central și a vaselor mari se atestă adesea târziu în cursul evolutiv [8].

Leziunile mucocutanate apar în faza inițială a bolii. Ele se pot traduce printr-o similitudine cu eritemul nodular, leziunile papulopustulare, foliculita, tromboflebita superficială și leziunile vasculitice cutanate [1, 3, 8]. Ulcerele bucale sunt cel mai frecvent tip de leziuni mucocutanate, observate la 96-100% dintre pacienți. Apar ca leziuni circulare dureroase, cu margini ascuțite și eritematoase, situate în jurul limbii sau pe mucoasele orofaringiene și bucale. Leziunile tind să prezinte o distribuție difuză, sunt numeroase, uneori pot avea aspect modificat, părând a fi herpetiforme sau necrotice. Timpul mediu de vindecare a acestora este de 10 zile, unele leziuni persistând săptămâni întregi. Leziunile se vindecă fără a lăsa cicatrice [10].

Ulcerele genitale apar la 57-93% dintre pacienți. Cele mai frecvent afectate regiuni sunt scrotul la bărbați și labiile mari și mici la sexul feminin [9]. Pot fi implicate și zonele perineale și perianale. Deși ulcerele genitale se aseamănă morfologic cu ulcerele orale, acestea pot fi mai profunde și au margini neregulate, adesea vindecându-se cu cicatrice [9].

Implicarea pielii este observată la 38-99% dintre pacienți. Vârsta medie de apariție a leziunilor este de 13 ani. Histologic, leziunile cutanate se caracterizează prin vasculită și tromboză [9].

Afectarea musculo-scheletică: implicarea articulară este observată la 45-60% dintre adulți și 20-40% dintre copii. Acestea pot apărea în timpul fazei inițiale (16,5%). Genunchiul și glezna sunt articulațiile cele mai frecvent implicate; articulația radiocarpiană și cea a cotului pot fi afectate în aceeași măsură [9, 11].

Afectarea oculară: În cca 30-70% este decelată afectarea oculară, ea fiind cea mai semnificativă cauză de morbiditate. Pacienții pot prezenta vedere încețoșată, fotofobie, roșeață, epiforă și durere periorbitală. De obicei, este o afecțiune inflamatorie cronică, bilaterală, non-granulomatoasă, care prezintă puseuri și se poate prezenta cu panuveită prin implicarea segmentelor anterioare și/sau posterioare. Uveita anterioară cu hipopion, unde exsudatul inflamator formează un strat vizibil în camera anterioară, este un semn important al bolii. Iridociclita, cheratita, episclerita, sclerita, vitrita, hemoragia vitreoaasă, nevrita optică, cataracta, glaucomul și detașarea retinei pot fi alte manifestări ale implicării oculare în BB [11].

Afectarea neurologică. Se observă la 5,3-59% dintre adulți și 3,6-36% dintre copii și adolescenți. Se atestă de obicei în timpul pubertății. Cefaleea, hemiplegia, paralizările nervilor cranieni, meningita aseptică, meningoencefalita, psihozele și disfuncțiile cognitive sunt printre constatările clinice [9, 10, 11].

Afectarea vasculară. Rata afectării vasculare variază între 5-40% dintre adulți și 1,8-21% dintre copii. Implicarea venoasă, care se exprimă prin tromboză venoasă superficială sau profundă la extremitățile inferioare, este cel mai frecvent tip de afectare vasculară [1, 11].

Afectarea gastrointestinală. Simptomele se observă la 4,5-6 ani de la apariția ulcerelor orale. Cele mai frecvente simptome includ dureri abdominale, greață, vărsături, dispepsie, diaree și sângerări [8, 9, 11].

Criterii de diagnostic (pediatrice) în BB.

Ulcerație orală recurentă	Cel puțin trei atacuri/an
Ulcerații genitale sau aftoză	De obicei, cu cicatrice
Implicarea pielii	Foliculită necrotică, leziuni acneiforme, eritem nodos
Implicarea oculară	Uveită anterioară, uveită posterioară, vasculită retiniană
Semne neurologice	Cu excepția durerilor de cap izolate
Semne vasculare	Tromboză venoasă, tromboză arterială, anevrismul arterial.

Trei sau mai multe elemente sunt necesare pentru diagnostic.

Dintre aceste criterii, aftele orale și ulcerațiile genitale au fost marcate cu două puncte; toate celelalte criterii - cu 1 punct. Un scor total de 4 sau mai mult este concludent pentru diagnostic pozitiv [1, 2, 3, 9].

Management. *Corticosteroizii topici* (triamcinolon acetonid cremă) sunt recomandați ca tratament inițial pentru afte orale izolate și ulcere genitale. Sucralfatul topic poate fi utilizat în combinație cu sau ca alternativă la corticosteroizii topici. Corticosteroizii topici sunt, de asemenea, utili pentru tratamentul uveitei anterioare [8, 9].

Colchicina ar trebui să fie prima alegere pentru prevenirea leziunilor mucocutanate recurente cu o doză zilnică de 1-2 mg în doze divizate.

Corticosteroizi sistemici se administrează ca monoterapie sau în combinație cu medicamente imunosupresoare. Ei pot fi sub formă de prednisolon oral (1 mg/kg/zi) sau impulsuri de metilprednisolon intravenos (1 g/zi timp de 3 zile). GS sunt preferați pentru afte orale și ulcere genitale rezistente la terapia topică sau la leziunile cutanate care nu răspund la tratamentul colchicinei [1, 3].

Azatioprina - a fost utilizată cu succes pentru pacienții selectați cu artrită persistentă și leziuni mucocutanate refractare. Mai mult, este una dintre cele mai eficiente opțiuni de tratament în BB cu manifestări mai severe ale bolii, cum ar fi boala inflamatorie a ochilor. Doza recomandată este de 2,5 mg/kg/zi [9].

Ciclosporina A se numără printre tratamentul de elecție în cadrul manifestărilor oculare severe, precum și pentru leziunile mucocutanate refractare. În prezent, se indică

doze de 3 până la 5 mg/kg/zi din cauza efectelor sale secundare de hipertensiune, insuficiență renală și probleme neurologice [4, 5, 9].

Scopul: actualizarea cunoștințelor teoretice, a criteriilor de diagnostic pediatric prin prisma unui caz clinic, accentuând simptomatologia intrincată la debut pentru facilitarea diagnosticării timpurii a cazurilor pediatrice.

Material și metode. Cazul clinic a fost examinat prospectiv în cadrul Clinicii de Reumatologie IMSP IM și C, și a presupus: studierea minuțioasă a istoricului bolii, acuzelor, datelor demografice, rezultatelor investigațiilor de laborator și instrumentale (analiza generală de sânge, analiza generală de urină, biochimia sângelui, markerii imunologici, Echo, USG organelor interne, radiografia, imunoblot screening pentru vasculite).

Rezultate. Băiatul în vârstă de 17 a fost spitalizat în IMSP IM și C cu următoarele acuze: artralgiile în proiecția articulațiilor genunchiului stâng, talocrurale bilaterale, tumefiere moderată/deformare a articulațiilor interfalangiene proximale la degetele III bilaterale. Periodic, pusee de artrită la nivelul articulației talocrurale, cu redoare matinală prelungită, diminuarea vădită a vederii la nivelul ochiului drept, toleranță fizică redusă, hemicranie. Pe parcursul internării au apărut erupții nodulare la nivelul gambelor, hiperemiate, dureroase la palpate, leziuni ale mucoasei bucale ulceroase, adânci, dolore; leziuni ulceroase la nivelul organelor genitale, dolore; semne disurice.

Durata bolii este de 2 ani, debut cu afectare unilaterală a ochiului pe dreapta, evoluție progresivă, apoi în dinamică s-a asociat sindrom articular, cu recăderi frecvente. Se află în evidența oftalmologului din 2018 - cu iridociclitate, bloc pupilar cu hipertensiune intraoculară secundară; glaucom secundar; fibroza corpului vitros. Periodic urmează tratament local cu glucocorticosteroizi topici, la care se atestă o ameliorare de scurtă durată, apoi recădere.

Examenul obiectiv a evidențiat starea generală de gravitate medie. Sistemul nervos central - hemicranie. Conștiința clară. Tegumentele calde, curate, uscate, două macule vasculare la nivelul gâtului (cervical și lateral), hemangiom superficial, multiple steluțe vasculare pe mâini. Țesutul adipos subcutanat subdezvoltat. Sistemul articular: NAT 2, NAD 2, SVAD 30 mm, extensia coatelor parțial deplină. Forța musculară păstrată. Erupțiile nodulare la nivelul gambelor, hiperemiate. Leziunile ulceroase la nivelul cavității bucale sunt cu defect de țesut, adânci, surii, leziuni ulceroase la nivelul organelor genitale.

Datele anamnestice, clinice, paraclinice au permis stabilirea diagnosticului clinic de: vasculită sistemică - maladia Behcet (leziune oculară, leziuni ale mucoasei genitale/bucale, leziuni cutanate - eritem nodos, anorexie, artralgiile/artrită, ICBB scor 7 pct). Iridociclitate în acutizare. Bloc pupilar cu hipertensiune intraoculară secundară. Glaucom secundar. Fibroza corpului vitros. Eritem nodos re-

cidivant. Retard staturo-ponderal. Prolaps valvular mitral grad I.

Parametrii paraclinici:

Hemoleucograma (în dinamică):

	19.08.2020	27.08.2020	28.08.2020
VSH	25,0 mm/h	30,0 mm/h	23,0 mm/h

Investigațiile efectuate	Rezultate
Biochimia sângelui	β-lipoproteide - 63 un Trigliceride - 2,5 mmol/l
Markerii imunologici	ASLO- 400 PCR negativ EBV, CMV IgG pozitiv
Imunoblot screening pentru vasculite sistemice	Factorul antinuclear pe celule Hep-2- slab pozitiv; Ac cANCA IgG neg; Ac p ANCA IgG neg; Ac MPO IgG neg; Ac PR 3 IgG neg.
Eco CG	Se depistează Prolapsul valvei mitrale gr I.
Radiografia palmelor	Concluzie: vârsta osoasă corespunde la 14-15 ani.
Radiografia talocrurală	Concluzie: schimbări de trofică la nivel FD2 - osteoliză distală minoră tip trofic.
Scintigrafia osoasă (corp integru)	- modificări difuze de-a lungul coloanei vertebrale. Coloana vertebrală în general se prezintă cu desen scintigrafic analogic modificărilor degenerative. - asimetrie de acumulare cu hiperfixarea PRF în articulațiile: humerale (D>S), coxofemorale (S>D), genunchilor (D>S), talocrurale (D>S) - tip nespecific

După stabilirea diagnosticului clinic se inițiază puls-terapie cu metilprednisolon (3 zile) și tratament imunosupresor cu Ciclofosamidă 600 mg (cura nr. 1), terapie intravenoasă dezagregantă, unguent topic cu glucocorticosteroizi pentru leziunile ulceroase genitale.

Copilul a fost externat la domiciliu cu ameliorarea stării generale, trimis în evidența medicului de familie, indicându-se tratament la pediatru și respitalizare în secția Reumatologie peste o lună pentru efectuarea puls-terapiei cu Ciclofosamida. Pacientul va necesita un follow up îndelungat și în perioada de adult.

Discuții. Cazul clinic redat reprezintă un interes major prin debutul său cu afectarea oculară unilaterală, sindrom articular și apariția pe parcursul internării a leziunilor ulceroase bucale și genitale, și afectarea mucocutanată (eritem nodos). Tergiversarea stabilirii diagnosticului de către alți specialiști sugerează necesitatea actualizării teoretice, amintind importanța diagnosticului clinic diferențial. Nu există nici un test de laborator specific al bolii Behcet, astfel încât cunoașterea criteriilor clinice este primordială pentru un medic practician pediatru și generalist. Evoluția recurentă, specifică a cazului prezentat mai sus reprezintă o particularitate distinctivă a cursului evolutiv al maladii. Evoluția BB este variabilă. Odată cu trecerea timpului, severitatea recăderilor se atenuează progresiv. Această boală este benignă, cu un prognostic bun în absența afectării vasculare sau neurologice, iar un diagnostic precoce este primordial și are un impact pozitiv asupra calității vieții pacientului.

Concluzii

- Boala Behcet (BB) se manifestă cu ulcere orale și/sau genitale, implicarea pielii, a ochilor și articulațiilor, precum și a sistemului gastrointestinal și nervos central.
- Deși BB este frecvent observată în deceniile doi sau trei de viață, simptomele inițiale apar sub vârsta de 16 ani la 4%-26% dintre pacienți.
- Reglarea tabloului clinic poate dura ani de zile după simptomele inițiale, care pot fi chiar mai lungi în perioada copilăriei.
- Diagnosticul este dificil din cauza rarității sale în copilărie, a lipsei de validare a criteriilor de diagnostic obținute din studiile la adulți și a lipsei studiilor de mari dimensiuni controlate de caz.

BIBLIOGRAFIE

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F și colab. 2012 revizuită Nomenclatura Vasculitidelor Conferinței Internaționale a Chapel Hill. Artrita reumatică. 2013;
2. Boala Kone-Paut I. Boala Behcet la copii, o privire de ansamblu. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;
3. Yurdakul S, Hamuryudan V, sindromul Yazici H. Behçet. *Curr Opin Rheumatol* 2004;
4. Greco A, De Virgilio A, Ralli M, Ciofalo A, Man-

- cini P, Attanasio G. și colab. Boala Behcet: noi perspective asupra fiziopatologiei, caracteristicilor clinice și opțiunilor de tratament. *Autoimmun Rev*. 2018;
5. De Menthon M, LaValley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A. HLA-B51 / B5 și riscul bolii Behcet: o revizuire sistematică și metaanaliză a studiilor de asociere genetică control-caz. *Arthritis Care Res*. 2009;
6. Pay S, Şimşek I, Erdem H, Dinc A. Imunopatogenia bolii Behcet cu accent deosebit pe rolul posibil al celulelor care prezintă antigen. *Reumatol Int*. 2007;
7. Pineton de Chambrun M, Wechsler B, Geri G, Ca-coub P, Saadoun D. Noi perspective asupra patogeniei bolii Behcet. *Autoimmun Rev*. 2012;
8. Seyahi E, sindromul Ozdoğan H. Behcet. Springer; 2010. *Sindromul juvenil Behcet*; pp. 205-14.
9. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O. și colab. Boala Behcet - o recenzie contemporană. *J Autoimun*. 2009;
10. DM principal, Chamberlain MA. Diferențierea clinică a ulcerărilor orale în boala Behcet. *Fr J Rheumatol*. 1992;
11. Mehmet Yıldız, Oya Köker, Amra Adrovic, Sezgin Şahin, Kenan Barut, Özgür Kasapçopur - Pediatric Behçet's disease - clinical aspects and current concepts. DOI: 10.5152/eurjrheum.2019.19121