

## Aftosis compleja

### RESUMEN

La aftosis compleja o bipolar comprende la manifestación conjunta de úlceras orales y genitales. Se comunican dos casos: el primero corresponde a una mujer de 29 años de edad con antecedente de úlceras orales y genitales recurrentes, dolorosas, sin comorbilidades asociadas, quien mostró alivio importante con corticoesteroides tópicos y sistémicos. El segundo caso corresponde a otra mujer de 47 años de edad, con antecedente de úlceras en la mucosa oral y genital, dolorosas e incapacitantes, quien había sido sometida a trasplante renal por insuficiencia renal terminal secundaria a síndrome de Goodpasture, con tratamiento inmunosupresor con prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus. Este artículo discute las causas, el origen probable y la labor diagnóstica enfocada en descartar enfermedades predisponentes a la aparición de aftas bipolares.

**Palabras clave:** aftosis compleja, aftosis bipolar, estomatitis aftosa recurrente, tacrolimus, úlceras orales, úlceras vulvares, úlceras genitales.

Ely Cristina Cortés-Peralta<sup>1</sup>  
Rosa María Lacy-Niebla<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Médica adscrita al Departamento de Dermatología.  
Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

## Complex Aphthosis

### ABSTRACT

*Complex aphthosis or bipolar aphthosis implies simultaneous presentation of oral and genital ulcers. We present two cases. The first one corresponds to a 29 year-old female who presented with recurrent and painful oral and vulvar ulcers. She had no other known comorbidities and showed marked improvement with topical and systemic steroid treatment. The second case refers to a 47 year-old female with history of bipolar aphthosis that was also incapacitating. She had undergone renal transplantation because of renal failure due to Goodpasture syndrome and was on immunosuppressive medication including prednisone, mycophenolate mofetil and tacrolimus. On this report we emphasize the causes, probable etiologies and diagnostic workup in search of predisposing factors of this disease.*

**Key words:** complex aphthosis, bipolar aphthosis, recurrent aphthous stomatitis, tacrolimus, oral ulcers, vulvar ulcers, genital ulcers.

Recibido: 21 de febrero 2014

Aceptado: 30 de mayo 2014

**Correspondencia:** Dra. Ely Cortés Peralta  
Departamento de Dermatología  
Hospital General Dr. Manuel Gea González  
Calzada de Tlalpan 4800  
14080 México, DF  
elycortes@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como**

Cortés-Peralta EC, Lacy-Niebla RM. Aftosis compleja.  
Dermatol Rev Mex 2014;58:443-452.

## ANTECEDENTES

El término aftosis compleja se usa cuando las úlceras vulvares ocurren sincrónica o metacrónicamente con úlceras orales.<sup>1</sup> El término lo introdujo Jorizzo en 1984 para describir la manifestación de úlceras aftosas orales y genitales recurrentes sin enfermedad sistémica.<sup>2</sup> El padecimiento se distingue por úlceras dolorosas y profundas, de tamaño que varía de escasos milímetros hasta un centímetro, de borde delgado y eritematoso que se relacionan con antecedente de recurrencia. La topografía en la boca incluye la mucosa bucal y labial, la lengua en sus caras ventrolaterales, el piso de la boca y el paladar blando, principalmente. En la región genital, las úlceras característicamente afectan los labios mayores y menores con predominio en estos últimos. La histología de estas lesiones no es específica, con infiltrado inflamatorio linfocitario en fases tempranas, mientras que las tardías se distinguen por infiltrado neutrofílico con destrucción de los vasos sanguíneos y necrosis del tejido. Debe descartarse la asociación con la enfermedad de Behçet, cuyos criterios incluyen aftas orales y úlceras genitales. El tratamiento incluye la administración de esteroides tópicos, intralesionales o sistémicos durante corto plazo. Puede considerarse tratamiento con dapsona, colchicina o talidomida en casos resistentes.<sup>1</sup> Este artículo se enfoca en el informe de dos casos de aftosis compleja en mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida, con signos y síntomas característicos y en contextos clínicos distintos.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente femenina de 29 años de edad, empleada de mostrador, quien acudió al servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González por padecer una dermatosis de nueve meses de evolución, diseminada, que afectaba

la cavidad oral con úlceras aftosas menores a 1 cm de diámetro en la encía marginal superior a nivel del incisivo central derecho y del tercer molar superior derecho, así como la región vulvar con úlceras de 1 x 1.5 cm de diámetro, con lecho cubierto por fibrina, de bordes socavados en la mitad superior, irregulares, ligeramente elevados, con halo eritematoso, muy dolorosas a la palpación (Figura 1).



**Figura 1.** Úlceras en la mucosa oral y genital de la paciente 1 antes del tratamiento.

Las lesiones habían sido de aparición intermitente y de alivio espontáneo, con duración aproximada de cada episodio de tres semanas, llegaban a ser incapacitantes provocando odinofagia importante y dolor al masticar los alimentos, lo que dificultaba su ingestión. En la región vulvar, las úlceras provocaban disuria, dispareunia y dolor a la deambulación. Recibió tratamiento previo con aciclovir y antiinflamatorios no esteroides sin mejoría. Como síntomas acompañantes refirió escalofríos, malestar general, artralgias y debilidad, así como dolor torácico a la inspiración. Entre sus antecedentes hereditarios reportó que su abuelo materno padeció linfoma tipo Hodgkin y su madre, cáncer cervicouterino.

Se le indicaron estudios paraclínicos en búsqueda de enfermedad reumatológica y exámenes generales, concentraciones de folatos y complejo B (Cuadros 1, 2 y 3), que estuvieron en límites normales. El examen general de orina no reveló sedimento urinario activo ni proteinuria.

La biopsia incisional de una de las úlceras en la mucosa vulvar mostró un epitelio escamoso

**Cuadro 1.** Panel reumatológico de la paciente 1

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Anticuerpos antinucleares	1:80 patrón moteado grueso	
Anticuerpos antipéptidos cítricos citrulinados (U/mL)	0	< 20
Anticuerpos anti ADN de doble cadena (U/mL)	9.1	≤ 9.6
Anticuerpos anti Smith (U/mL)	3.2	≤ 7.6
Factor reumatoide (U/mL)	< 10	≤ 14
Concentraciones de complemento C3 (mg/dL)	142	79-152
Concentraciones de complemento C4 (mg/dL)	38	16-38

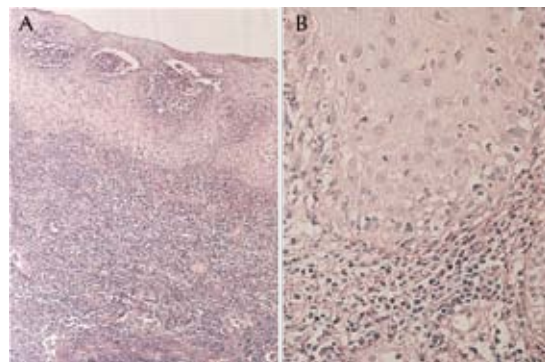
**Cuadro 2.** Resultados de química sanguínea, biometría hemática y parámetros inflamatorios de la paciente 1

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Glucosa (mg/dL)	94	74-118
Nitrógeno de la urea (mg/dL)	8.7	8 -20
Creatinina (mg/dL)	0.61	0.4-1.0
Hemoglobina (g/dL)	12.0	12-15
Hematócrito (%)	42.6	42-48
Plaquetas	271x10 <sup>3</sup> /mL	150-450x10 <sup>3</sup> /mL
Leucocitos	10.7x10 <sup>3</sup> /mL	4.5-11x10 <sup>3</sup> /mL
VSG	15 mm/1 h	0-15 mm/1 h
Proteína C reactiva	0.67 mm/1 h	0.0-15 mm/1 h

**Cuadro 3.** Concentraciones de folatos y vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub> de la paciente 1

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Folatos (ng/mL)	16.23	2-20
Vitamina B <sub>12</sub> (pg/mL)	398.00	180-914
Vitamina B <sub>6</sub> (ng/mL)	33.0	34-74

estratificado cubierto por plasma, neutrófilos y restos celulares, acantosis irregular con espongirosis y exocitosis de linfocitos y neutrófilos. En el corion se observó un infiltrado inflamatorio difuso constituido por numerosos neutrófilos, linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y polvo nuclear con edema de las paredes vasculares y extravasación de eritrocitos, compatible con un afta inespecífica (Figura 2).

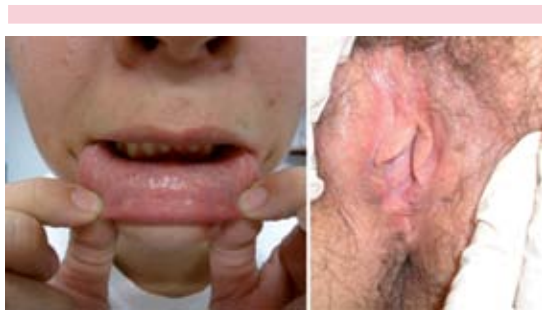


**Figura 2.** Imagen histológica de una úlcera vulvar de la paciente 1. Se observa infiltrado inflamatorio difuso mixto. **A.** HE 10x. **B.** HE 40x.

**Tratamiento.** Se estableció el diagnóstico de aftosis compleja y se prescribió prednisona a dosis de 0.5 mg/kg/día durante un mes con esquema de reducción posterior, así como clobetasol ungüento cada 12 h sobre las lesiones inicialmente y mometasona en solución posteriormente, con lo que la paciente tuvo mejoría significativa a las dos semanas, con desaparición de las lesiones en la región vulvar y acortamiento en la cantidad y duración de las aftas en la mucosa oral de un máximo de cinco días, sin recurrencia de las mismas (Figura 3). Se continuó el esquema de reducción de esteroide hasta comprobar la estabilidad clínica durante los siguientes cuatro meses.

## Caso 2

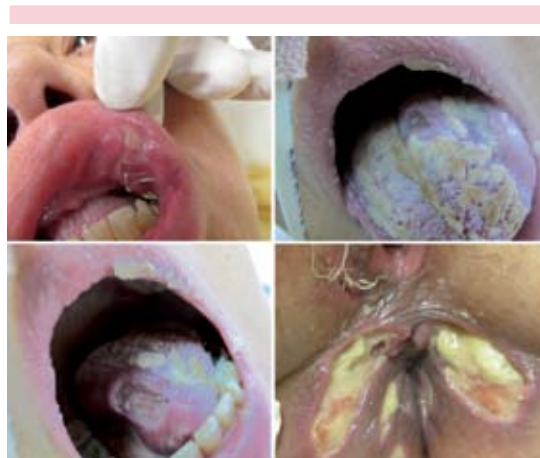
Paciente femenina de 47 años de edad, ama de casa, que fue valorada en el Instituto Nacional



**Figura 3.** Mucosa oral y genital. Mejoría clínica de la paciente 1 después de la administración de esteroide sistémico.

de Cardiología Ignacio Chávez por padecer una dermatosis de 18 meses de evolución diseminada, que afectaba la mucosa oral y vaginal; se distinguía por úlceras de tamaño variable, la más grande era de 1.5 cm en su diámetro mayor, de bordes regulares y elevados, de lecho con fibrina en toda su superficie. En la cavidad oral tenía úlceras en el dorso y la cara lateral derecha de la lengua, así como cicatrices por úlceras previas. Tenía úlceras de mayor tamaño en la mucosa vaginal y el periné con predominio en la región perianal, con diámetro aproximado de 4 x 2 cm en sus diámetros mayores, con lecho cubierto por fibrina en 90% y el resto con tejido de granulación, de bordes socavados en su porción superior, muy dolorosas a la palpación (Figura 4). La paciente refirió sus cuadros como intermitentes e incapacitantes debido al dolor, en una ocasión requirió alimentación por sonda orogástrica.

Como antecedentes de importancia, la paciente se sometió a trasplante renal de donador cadavérico dos años previos por insuficiencia renal en fase terminal secundaria a síndrome de Goodpasture; al momento de la atención la paciente recibía tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo. Además, tenía antecedente de mielosupresión por fármacos, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, hipotiroidi-



**Figura 4.** Apariencia clínica previa al tratamiento de las aftas orales y úlceras vulvares en la paciente 2.

dismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina, antecedente de sangrado de tubo digestivo alto secundario a gastritis erosiva y úlcera gástrica, así como antecedente de cuadro de celulitis del miembro pélvico derecho que fue tratado con tigeciclina que posteriormente dio origen a un cuadro de pancreatitis. Además, la paciente recibía en ese momento tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol y valganciclovir.

Los estudios de laboratorio mostraron negatividad en los parámetros reumatológicos (Cuadro 4). La biometría hemática mostró pancitopenia asociada con el síndrome de mielosupresión por fármacos y con enfermedad renal crónica, además de hiperglucemia (Cuadro 5).

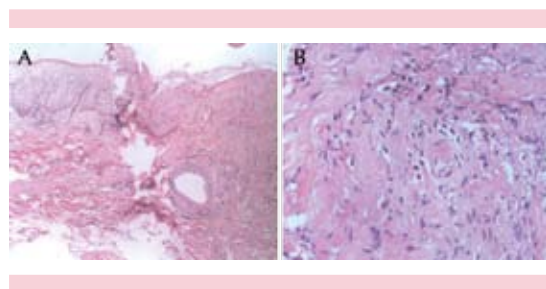
La biopsia translesional (Figura 5) de la mucosa oral mostró una úlcera epitelial cubierta por fibrina, restos celulares y escasos neutrófilos. Se observó discreto infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, histiocitos y algunas células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño. Había numerosos vasos sanguíneos congestivos. Los haces de colágena se encontraron gruesos y compactos. Focalmente había áreas de necrosis grasa. La tinción de Grocott

**Cuadro 4.** Panel reumatológico de la paciente 2

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Anticuerpos anti SSA	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti SSB	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti Sm/RNP	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti Scl-70	31 mmHg	Negativo
Anticuerpos anti-centrómero	0.7	Negativo
VDRL	Negativo	Negativo

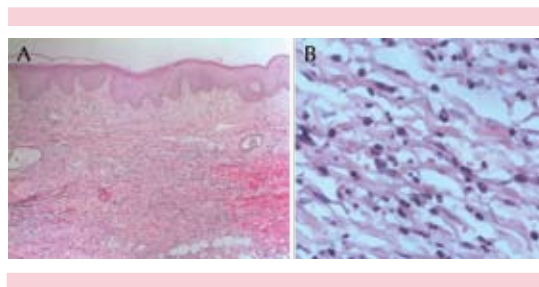
**Cuadro 5.** Resultados de química sanguínea y biometría hemática de la paciente 2

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Glucosa (mg/dL)	162	74-118
Nitrógeno de la urea (mg/dL)	21.2	8-20
Creatinina (mg/dL)	0.98	0.4-1
Hemoglobina (g/dL)	6.6	12-15
Hematócrito (%)	19.8	42-48
Plaquetas	67x10 <sup>3</sup> /mL	150-450x10 <sup>3</sup> /mL
Leucocitos	2.2x10 <sup>3</sup> /mL	4.5-11.0x10 <sup>3</sup> /mL

**Figura 5.** Imagen histológica de un afta de la mucosa oral de la paciente 2. Se observa un intenso infiltrado por neutrófilos. **A.** HE 10x. **B.** HE 40x.

resaltó en la dermis reticular profunda escasas levaduras, las tinciones de Gram y PAS fueron negativas a agentes infecciosos. El diagnóstico histológico fue úlcera superficial de la mucosa oral con infiltrado linfocitario.

También se realizó una biopsia translesional de la mucosa de vulva (Figura 6), que en un extremo mostró epitelio plano estratificado paraquerati-

**Figura 6.** Imagen histológica de una úlcera vulvar de la paciente 2. Nótese la úlcera central y el daño de interfaz vacuolar de la capa basal. **A.** HE 10x. **B.** HE 40x.

nizado, con focos de espongirosis, excitosis de neutrófilos y áreas de vacuolización de la capa basal. Del corion superficial al tejido celular subcutáneo se observó un denso infiltrado inflamatorio difuso compuesto por neutrófilos y escasos linfocitos, áreas con necrobiosis de las fibras de colágena y de glándulas. Al centro se apreció una pequeña úlcera epitelial cubierta por fibrina, restos celulares y neutrófilos. Las tinciones de PAS, Grocott y Gram fueron negativas a agentes infecciosos.

Se hizo el diagnóstico de aftosis bipolar, se prescribió tratamiento tópico con mometasona en la mucosa oral y colutorios con difenhidramina e hidróxido de aluminio y clobetasol tópico en la mucosa vulvar. Después de un mes de tratamiento se logró la reducción de 60% en las dimensiones de las úlceras con alivio de los síntomas; sin embargo, se desconoce la evolución posterior.

## DISCUSIÓN

Algunos autores consideran que la estomatitis aftosa recurrente es la condición inflamatoria ulcerativa más común de la mucosa oral.<sup>3</sup> Se le conoce con muchos sinónimos, entre ellos, aftosis, úlceras aftosas, úlceras orales recurrentes y estomatitis aftosa.<sup>4</sup> Su origen y patogenia no están completamente determinados. Se distin-

que por episodios intermitentes de aftas orales dolorosas, puede ser simple o compleja. La primera corresponde a la mayoría de los casos, se manifiesta con episodios intermitentes de aftas orales dolorosas con periodos libres de enfermedad. La aftosis compleja, motivo de este trabajo, incluye la existencia casi constante de úlceras o aftas orales y genitales recurrentes, una vez excluida la enfermedad de Behçet, que incluye la manifestación de úlceras orales y genitales, así como afección ocular, neurológica y cutánea, de origen autoinmunitario.

Los casos comunicados corresponden al sexo femenino. La paciente del caso 1 exhibía úlceras en la cavidad oral de tamaño menor a 10 mm y la paciente del segundo caso tenía úlceras en esta topografía que en su mayor parte excedían esta dimensión. En diversos estudios efectuados en poblaciones occidentales la prevalencia de úlceras aftosas es de 1 a 2% y la incidencia durante la vida es de 60%.<sup>1</sup> El subtipo más frecuente de estomatitis incluye las úlceras aftosas menores, con predominio en el sexo femenino en 56%, con pico de aparición entre 10 y 19 años, menores a 10 mm y localizadas en la región anterior de la cavidad oral.<sup>4</sup>

Ambas pacientes superaban la segunda década de la vida y es característica la duración prolongada con periodos cortos libres de síntomas. La variedad simple es más común, episódica, con lesiones de corta duración, en número escaso, de rápida curación, levemente sintomáticas y limitadas a la cavidad oral, mientras que la aftosis compleja se manifiesta con menos frecuencia, de forma episódica o continua, de duración persistente y en mayor cantidad que la simple, de curación lenta, asociada con dolor marcado, incapacitante y concomitante con lesiones en el área genital.<sup>4</sup> La variedad simple afecta a 20-50% de la población joven.<sup>5,6</sup>

Los factores de riesgo identificados de padecer úlceras aftosas son: antecedente familiar, raza

blanca, estado socioeconómico alto y factores de estrés psicológico;<sup>1</sup> de los anteriores, una de las pacientes era de raza blanca y en ambos casos el antecedente familiar de este padecimiento fue negativo.

### Cuadro clínico

En ambos casos las lesiones eran sumamente sintomáticas, las de la cavidad oral restringían la alimentación y las genitales provocaban gran dolor. En la paciente 1 había afectación de las encías y ambas pacientes tenían lesiones en la lengua. Las lesiones compartían de manera característica un lecho fibromembranoso con halo eritematoso periférico. En la mucosa oral las lesiones individuales inician como úlceras redondas u ovals, pero la coalescencia de lesiones vecinas puede formar úlceras de mayor tamaño con bordes serpinginosos. Se observa un halo de eritema de 2-3 mm, cubierto por una capa fibromembranosa grisácea y en la base de las úlceras hay tejido necrótico. Las úlceras son muy dolorosas y se acompañan de adenopatía regional, la curación requiere dos a tres semanas. Puede ocurrir cicatrización, pero aparece con menor severidad de lo esperado para el tamaño y profundidad de las lesiones. Los sitios de predilección incluyen la mucosa bucal y labial, la cara lateral y ventral de la lengua, el piso de la boca y el paladar blando. Las lesiones de la mucosa masticatoria del paladar duro y las encías mandibular y maxilar son poco frecuentes.<sup>1,4</sup>

Las úlceras en la región genital en ambos casos se localizaban de manera predominante en los labios mayores y menores. Similar a las orales, su lecho se cubre por una capa fibromembranosa con escaso exudado seroso, cuyos bordes se hallan bien delimitados con un halo eritematoso. En el caso de las aftas vulvares, hay daño de la piel queratinizada, vellosa y mucosa. Existe afección a la vagina, el introito, los labios menores y mayores y el cuerpo peri-

neal. La localización más común es la región medial de los labios menores, de manera bilateral en superficies opuestas en forma de "aftas besándose".<sup>7</sup> Su profundidad es de 1 a 2 mm, de bordes bien definidos que pueden encontrarse elevados, con lecho que muestra tejido necrótico o exudado amarillo grisáceo. La piel perilesional se observa eritematosa, edematosa, con aumento de calor local e importante dolor y es frecuente la asociación con linfadenopatía regional o celulitis.<sup>8</sup>

En el primer caso, la paciente tuvo síntomas generales concomitantes: escalofríos, malestar general y artralgias, sin encontrarse una enfermedad sistémica asociada. En la aftosis bipolar, el cuadro clínico puede acompañarse de síntomas y signos sistémicos, como fiebre, malestar general, cefalea, molestias gastrointestinales, faringitis, mialgias y visión borrosa en muchas pacientes; sin embargo, generalmente son leves, limitados y no debilitantes.<sup>7</sup>

### Patogénesis

La apariencia de estas úlceras aftosas en asociación con el antecedente de recurrencia en los casos comunicados hizo posible establecer el diagnóstico clínico. No se han determinado las características microscópicas o de laboratorio que identifiquen la enfermedad, la única forma de confirmar un diagnóstico clínico es descartar otras afecciones que la simulan, como herpes simple en pacientes inmunodeprimidos, enfermedad de Crohn y sífilis primaria.<sup>4</sup> Las aftas orales pueden observarse en otras enfermedades, como aftosis idiopática familiar recurrente, lupus eritematoso sistémico, enfermedad asociada con VIH, erupciones por fármacos, herpangina y causas de lesiones de apariencia distinta, como liquen plano, eritema multiforme, pénfigoide ampollosa, pénfigo vulgar y trastornos hematológicos, entre otros.<sup>9</sup> A diferencia de la aftosis compleja, el herpes simple muestra vesículas

confluentes que dejan grupos de úlceras pequeñas.<sup>10</sup> La herpangina también se manifiesta como grupos de vesículas milimétricas que predominan en el paladar y los pilares amigdalinos. Asimismo, en el pénfigo vulgar las lesiones elementales son ampollas que se rompen dejando erosiones superficiales.<sup>11</sup> El liquen plano en su variedad erosiva tiene como distintivas lesiones eritematosas atróficas.<sup>12</sup> Las aftas orales persistentes durante más de tres semanas requieren biopsia para excluir las enfermedades de la cavidad oral mencionadas.

La búsqueda de la causa de la aftosis incluye la investigación de fármacos asociados. La paciente del caso 2 recibía un estricto régimen inmunosupresor después del trasplante renal con tacrolimus y prednisona. En diversos reportes se ha asociado la exacerbación de estomatitis aftosa recurrente o la aparición de una forma grave con la administración de tacrolimus, con tendencia al alivio de las úlceras orales tras la reducción de la dosis del fármaco.<sup>13-16</sup> Se han reportado casos relacionados con la ingestión de corticoesteroides, antivirales, antifúngicos, nicorandil, inotrópicos y antituberculosos, entre otros.<sup>17</sup> Se ha demostrado una clara asociación con piroxicam en el caso de antiinflamatorios no esteroides y con beta-bloqueadores en el grupo de antihipertensivos.<sup>18</sup> Aunque inicialmente se consideró que la ingestión de fármacos era la causa de la aftosis bipolar en el segundo caso, se descartó al observar que la paciente mostró mejoría clínica sin haber suspendido los fármacos inmunosupresores.

Los parámetros del estado inmunológico de los pacientes durante los periodos de exacerbación muestran disminución en la cantidad y actividad de CD3, CD4 y en la actividad citofagocítica, con concentraciones normales de CD8, CD72 e IgA, mientras que después del tratamiento hay incremento en CD3, CD4, NK y parámetros de fagocitosis.<sup>19</sup> Estudios recientes resaltan la

importancia de las células dendríticas, T reguladoras CD4 y CD5 como árbitros de la respuesta inmunitaria de esta enfermedad, que se encuentran afectados funcional y cuantitativamente.<sup>20</sup> También se han hallado alteraciones similares al comparar los tipos de estomatitis recurrente, con incremento en las concentraciones de CD8 en las aftas mayores y disminución en la relación CD4/CD8 en las aftas menores.<sup>21</sup>

Se ha propuesto que el factor hereditario implica la predisposición a padecer una respuesta inmunológica mediada por células más enérgica a antígenos no reconocidos; estos antígenos pueden corresponder a proteínas microbianas a través de mimetismo molecular, lo que inicia una respuesta autoinmunitaria.<sup>4</sup>

La aftosis compleja puede ser vista en casos de deficiencia de vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folatos, hierro y cinc que responden a terapia de reemplazo. Otras anormalidades hematológicas incluyen neutropenia cíclica y agranulocitosis. Las alergias a alimentos, como leche de vaca, gluten y preservadores se han implicado en lesiones de pacientes con aftas recurrentes, así como la reacción a antiinflamatorios no esteroides.<sup>22</sup> En el caso 1, las concentraciones de complejo vitamínico B y folatos estaban en límites normales. En el segundo caso, la pancitopenia inducida por fármacos en asociación con enfermedad renal avanzada pudo ser un factor determinante en la génesis de la enfermedad estudiada.

Las lesiones de aftosis recurrente son decisivas para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet porque ésta se manifiesta típicamente con aftosis compleja. Varios autores han denominado a la aftosis bipolar como una forma frustrada de la enfermedad de Behçet o como una forma de seudoenfermedad de Behçet. La manifestación intermitente de estas dos entidades y su falta de respuesta al tratamiento implica

dificultades en la determinación etiológica. La patogénesis de la enfermedad de Behçet incluye la combinación de factores genéticos, de alteraciones inmunológicas, mediadores inflamatorios y respuesta inmunológica a agentes infecciosos, como herpes simple y especies de estreptococo.<sup>23</sup> Por su parte, la aftosis bipolar es de carácter multifactorial y relacionada con factores predisponentes. Puede ser desencadenada por factores genéticos, traumatismo, estrés emocional, factores hormonales, virus, bacterias, hipersensibilidad a alimentos e irregularidades inmunológicas.<sup>22</sup>

Los criterios para diagnosticar enfermedad de Behçet propuestos por O'Duffy y Goldstein requieren la existencia de aftas orales recurrentes más al menos dos de los siguientes signos: aftas genitales, sinovitis, uveítis posterior, vasculitis pustular cutánea o meningoencefalitis.<sup>24</sup> En 1990 el Grupo de Estudio Internacional de la Enfermedad de Behçet publicó criterios que requieren la existencia de aftas orales más dos de los siguientes signos: aftas genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas o prueba de patergia positiva. Entre los criterios anteriores, se requiere la confirmación histológica de que las lesiones pustulares cutáneas muestran daño cutáneo e infiltrado neutrofílico, así como la exclusión de enfermedad intestinal inflamatoria.<sup>25</sup> Estos últimos omiten sinovitis y meningoencefalitis, la mayor parte de los criterios restantes involucran variaciones de lesiones mucocutáneas similares. Los pacientes con ausencia de manifestaciones sistémicas del síndrome de Behçet, con recurrencia de aftas orales y genitales o con manifestación casi constante de aftas orales múltiples (más de tres) se sitúan en un espectro intermedio, conocido como aftosis bipolar.<sup>26</sup> En las pacientes estudiadas en este trabajo, los criterios clínicos correspondientes a la enfermedad de Behçet fueron las aftas orales y genitales. En ningún caso hubo daño ocular, neurológico o cutáneo.



### Diagnóstico

La aftosis puede ser resultado de la complicación de enfermedades sistémicas, entre las que se encuentran la enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Sweet e infección por VIH,<sup>22</sup> lo que hace necesaria la evaluación compleja en búsqueda de síntomas gastrointestinales, oculares, neurológicos y reumatológicos. Ninguna paciente tenía factores de riesgo o síntomas asociados con las enfermedades mencionadas.

En el abordaje de aftosis bipolar, deben descartarse entidades como sífilis, infección por citomegalovirus, virus de herpes simple y de Epstein-Barr, infección fúngica, bacteriana o viral, infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en mujeres sexualmente activas. En un reporte de 10 pacientes con edad promedio de 14 años, con úlceras vulvares dolorosas, se evidenció negatividad en cultivos virales, bacterianos y fúngicos tomados de las úlceras; también se descartaron: infección por virus de herpes simple y de Epstein-Barr, sífilis y citomegalovirus. Dos hermanas de las pacientes revisadas tuvieron síntomas similares, lo que sugirió el origen genético de trasfondo.<sup>27</sup>

Con base en lo anterior, la evaluación de la aftosis compleja, de acuerdo con varios autores, debe incluir: cultivo para virus de herpes simple, biometría hemática completa, concentraciones séricas de B<sub>12</sub> y folatos, examen general de orina, concentraciones de glucosa-6-fostato deshidrogenasa en pacientes que requieren tratamiento con dapsona, examen dermatológico completo con biopsia de las lesiones apropiadas, determinación de HLA-B27 y referencia a oftalmología, gastroenterología, neurología y reumatología, según el caso. Puede ser útil la toma de placas simples de rayos X para excluir artritis erosiva en pacientes con molestias articulares específicas. Debe considerarse también la evaluación del síndrome de Reiter.<sup>22</sup>

Los hallazgos histopatológicos en la mucosa vulvar del caso 1 y en la mucosa oral y vulvar del caso 2 comparten la manifestación de úlceras inespecíficas con infiltrado inflamatorio en el corion predominante por linfocitos y neutrófilos, edema vascular, áreas de necrosis de la colágena y ausencia de elementos infecciosos. El estudio histopatológico es decisivo para la exclusión de otras enfermedades. Las lesiones tempranas muestran infiltrado inflamatorio linfocitario predominantemente por linfocitos, mientras que lesiones de mayor antigüedad exhiben infiltrado linfocitario y área central de inflamación intensa por neutrófilos con destrucción de los vasos sanguíneos y necrosis del tejido implicado.<sup>4</sup> Asimismo, los hallazgos por microscopía electrónica han mostrado al menos un vaso sanguíneo trombosado sin evidencia de vasculitis, lo que puede sugerir lesiones isquémicas localizadas probablemente asociadas con microtrombos de vasos sanguíneos locales, sin lograr explicar el mecanismo etiológico de este fenómeno.<sup>7</sup> En la bibliografía no se reportan hallazgos histopatológicos característicos de aftosis asociada con fármacos.

### Tratamiento

El tratamiento con esteroide tópico y sistémico logró la remisión en el caso 1 y mejoría importante en el caso 2, aunque de este último se desconoce la evolución posterior. No hay un consenso del tratamiento de la aftosis bipolar y la respuesta en cada paciente es variable. Puede administrarse lidocaína o nitrato de plata para el tratamiento sintomático del dolor. Los esteroides tópicos o intralesionales son efectivos, la administración de esteroides sistémicos debe ser por tiempo corto. Pueden considerarse opciones alternas: dapsona, colchicina y talidomida.<sup>1</sup> Un estudio demostró que la colchicina es un ahorrador de corticoesteroides de primera línea; en 30 de 50 pacientes se logró alivio del cuadro e, incluso, una respuesta de 71% en los pacientes

que recibían tratamiento combinado con colchicina y dapsona.<sup>3</sup>

## REFERENCIAS

- Ambros-Rudolph C, Edwards L, Lynch P. Obstetric and gynecologic dermatology. 3<sup>rd</sup> ed. EUA: Elsevier, 2008;241-256.
- Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. Complex aphthosis: a form fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:80-84.
- Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsona. *Arch Dermatol* 2009;145:273-276.
- Rogers RS. Pseudo-Behçet's disease. *Dermatol Clin* 2003;21:49-61.
- Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:370-379.
- Rogers III RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J Invest Dermatol* 1977;69:499-509.
- Huppert JS, Gerber MA, Mortensen JE, Staat MA, et al. Vulvar ulcers in young females: a manifestation of aphthosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:195-204.
- Bandow GD. Diagnosis and management of vulvar ulcers. *Dermatol Clin* 2010;28:753-763.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1178.
- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2<sup>a</sup> ed. España: Mosby, 2004;211.
- Neville BW. Oral and Maxillofacial Pathology. 3<sup>a</sup> ed. St Louis Missouri: Saunders, 2009;765-769.
- Scully C. Handbook of oral diseases. Diagnosis and management. London: The Livery House, 2001;171-173.
- Macario-Barrel A, Tanasescu S, Courville P, et al. Mouth ulcers in patients receiving tacrolimus. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1327-1329.
- Hernandez G, Jimenez C, Arriba L, et al. Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:526-531.
- Habib N, Salaro C, Al-Ghaithi K, et al. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. *Int J Dermatol* 2010;49:91-94.
- Nico MM, Brito AE, Martins LE, Boggio P, Lourenço SV. Oral ulcers in an immunosuppressed 5-year-old boy. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:367-368.
- Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000;143:1261-1265.
- Siegel MA, Balciunas BA. Medication can induce severe ulcerations. *J Am Dent Assoc* 1991;122:75-77.
- Koridze KH, Ladashvili L, Taboridze I, Bakradze M. Immunological aspects of aphthous stomatitis. *Georgian Med News* 2007;151:37-39.
- Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, Kur B, et al. Dysfunction of CD4+CD25 high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2008;37:454-461.
- Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:75-79.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
- Jorizzo JL. Behçet's disease. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill, 1999;2161-2165.
- O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976;61:170-178.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1178.
- Letsinger JA, McCarthy MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:500-508.
- Lai K, Lambert E, Mercurio MG. Aphthous vulvar ulcers in adolescent girls: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2010;14:33-37.