

Hombre Joven con Déficit Motor y Lesiones Inflamatorias Intracerebrales: Reporte de un caso clínico de Neuro-Behçet

Verónica Wolff C.,¹ Lidia Hernández R.,² Lilian Jara B.,² Óscar Neira Q.¹

¹Sección de Reumatología, Hospital del Salvador, ²Residentes de Reumatología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile

Resumen

La enfermedad de Behçet (EB) es una patología inflamatoria vascular, multisistémica y recurrente. El fenómeno subyacente es una perivasculitis que afecta el territorio arterial y venoso.

La mayor prevalencia de la enfermedad se encuentra en el Oriente y cuenca del Mediterráneo, en la llamada "Ruta de la Seda". La prevalencia en Chile es desconocida.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son úlceras orales y genitales recurrentes, uveítis, artritis, compromiso de sistema nervioso y vascular. El compromiso de SNC (Neuro-Behçet) varía entre 5% y 13%, y se divide en dos tipos:

Intra-axial o parenquimatoso, más frecuente, más grave, con lesiones inflamatorias en tronco del encéfalo, en unión meso-diencefálica y región pontobulbar. Puede extenderse hacia diencefalo, bulbo y médula espinal. El compromiso hemisférico es menos frecuente.

Extra-axial, que se presenta como trombosis de senos venosos, y aneurismas, estenosis y disección arterial.

El tratamiento del Neuro-Behçet intra-axial se basa en esteroides en dosis altas asociados a inmunosupresores, entre ellos, y dependiendo de la severidad, Metotrexato, Azatioprina, Ciclofosfamida, Micofenolato, y Anti-TNF α en casos refractarios o severos.

Palabras clave: Síndrome de Behçet, Neuro-Behçet, lesiones de tronco encefálico.

Young man with motor deficit and intracerebral inflammatory lesions: a Neuro-Behçet case report

Summary

Behçet's Disease (EB) is a multisystemic and relapsing inflammatory vascular disorder. The underlying phenomenon is a perivasculitis that involves both the arterial and venous territories.

The highest prevalence of the disease is found in the East and the Mediterranean basin, in the so called "Silk Road". The prevalence in Chile is unknown.

The most frequent clinical manifestations are recurrent oral and genital ulcers, uveitis, arthritis, and CNS involvement (Neuro-Behçet). Neurological disease varies between 5% and 13%, and it can be divided into two types:

Intra-axial or parenchymatous: more frequent, more severe, with inflammatory lesions involving the brainstem, midbrain, diencephalon and pontobulbar regions. It may extend into the spinal cord. Involvement of the brain hemispheres is less common.

Extra-axial: also called "Neurovasculo Behçet", less common and with better prognosis. It can manifest as venous sinus thrombosis, and aneurysm, stenosis, or arterial dissection of intracerebral or extracranial arteries.

Treatment of Intra-axial Neuro-Behçet is based on high-dose steroids associated with immunosuppressive agents like: Methotrexate, Azathioprine, Cyclophosphamide, Mycophenolate, and anti α -TNF in refractory or severe disease.

Key words: Behçet's Syndrome, Neuro-Behçet; brainstem lesions.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es una patología inflamatoria vascular crónica, multisistémica y recurrente, de causa desconocida. El fenómeno patológico subyacente es una perivasculitis que se puede encontrar virtualmente en todo órgano o tejido, y que afecta tanto el territorio arterial como venoso.⁽¹⁾

Lleva el nombre del dermatólogo turco Hulusi Behçet, quien en 1937 describió la triada de úlceras orales y genitales recurrentes y uveítis.⁽¹⁾

La enfermedad es más frecuente en el Medio Oriente, cuenca del Mediterráneo y Lejano Oriente, en la región llamada “Ruta de la Seda”, con una prevalencia en Turquía de 1/1.000 habitantes, 1/10.000 hab. en Japón, Corea, China, Irán, Irak y Arabia Saudita, y 1/500.000 a 1/1.000.000 en Europa del Norte y Estados Unidos.⁽⁷⁾ La prevalencia en nuestro país es desconocida.

Dentro de los factores predisponentes se han descrito la asociación con el alelo HLA-B51, especialmente en las regiones con mayor prevalencia, y gatillantes ambientales en huéspedes genéticamente predispuestos.⁽⁵⁾

La relación hombre/mujer es de 1:1; sin embargo, en hombres parece tener una presentación clínica más severa.⁽⁷⁾

Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes encontramos: úlceras orales y genitales recurrentes y otras lesiones cutáneas, como eritema nodoso, lesiones pápulo-pustulares, reacción de Patergia; compromiso oftalmológico con uveítis recurrente; artritis periférica; compromiso vascular con trombosis venosa, arterial y aneurismas arteriales; compromiso gastrointestinal y neurológico.

En relación al compromiso neurológico, llamado “Neuro-Behçet” (NB), lo más frecuente es la afección del Sistema Nervioso Central (SNC), y en menor proporción, compromiso del Sistema Nervioso Periférico (SNP) y otras manifestaciones misceláneas (Tabla 1).

A continuación presentamos el caso de un hombre joven que presentó un cuadro clínico compatible con EB con compromiso neurológico.

TABLA 1.
CLASIFICACIÓN DE NEURO-BEHÇET
(Adaptado de Lancet Neurol 2009; 8:192-204)

SNC

Intra-Axial-Parenquimatoso

- Tronco Encefálico
- Difuso (Tronco y Hemisferios)
- Médula Espinal
- Cerebral
- Silente

Extra-Axial-Neurovascular

- Trombosis Venosa + Hipertensión Intracraneana
- Aneurismas Intracraneanos
- Aneurismas – Disección Extracraneana

SNP y Otros

- Neuropatía Periférica
- Miopatía
- Sd. Meningeo Agudo
- Pseudo Tumor Cerebral
- Neuropatía Óptica
- Síntomas Psiquiátricos

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 34 años, con antecedentes de retardo mental leve desde la infancia. Ingresa a Hospital del Salvador por cuadro agudo de vértigo, náuseas y vómitos asociado a hemiparesia braquiocrural izquierda.

Al examen físico destacaban el déficit motor ya mencionado y la presencia de una úlcera dolorosa en el borde de la lengua y otra en paladar (Figura 1). Dirigidamente el paciente manifestó presentar úlceras orales (no genitales) recurrentes y dolorosas de seis meses de evolución previo al ingreso. Además, se constató la presencia de lesiones hiperpigmentadas de color violáceo en la cara anterior de ambas piernas, zona donde el paciente refería haber tenido nódulos dolorosos y eritematosos en las semanas previas al ingreso.

Se realizó TAC cerebral que mostró hipodensidad en región posterolateral mesencefálica derecha e hipodensidad talamocapsular derecha. Se complementa estudio con resonancia nuclear magnética (RNM) de encéfalo, que mostró una lesión inflamatoria hiperintensa en T2 y FLAIR que comprometía la región capsular mesencefálica y protuberancial derecha y región capsular izquierda (Figura 2).

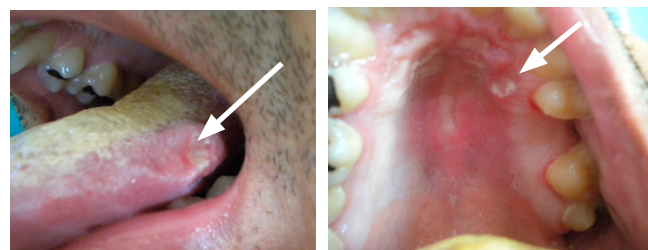


Figura 1. Úlceras orales.

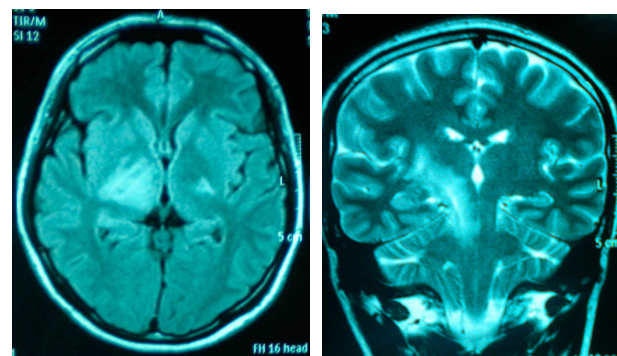


Figura 2. Secuencia T2 de RNM de ingreso.

Dentro de los exámenes de laboratorio destacaron hemograma normal con VHS entre 46 y 81, orina completa normal, perfil bioquímico normal y función renal conservada.

El paciente evolucionó febril por sobre 38 °C y se agregó diplopía con paresia del VI y VII par izquierdos.

Se tomaron dos series de hemocultivos que resultaron negativos, un urocultivo que fue negativo, TAC de tórax, abdomen y pelvis y ecocardiograma transtorácico que resultaron normales.

Se realizó punción lumbar y el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) mostró aumento de la celularidad de predominio mononuclear, con proteínas elevadas y glucosa normal. Los cultivos corrientes para hongos y *Listeria* fueron negativos. La PCR para TBC, cultivo de Koch y VDRL en LCR resultaron negativos. No se detectó la presencia de bandas oligoclonales. El estudio de inmunofenotipo de los linfocitos B y T fue normal en LCR.

En sangre se solicitó serología para virus de hepatitis B y C, VIH, HTLV-1, así como VDRL, los que resultaron negativos. Se realizó también ANA, ANCA C y P por inmunofluorescencia indirecta, anti DNA, perfil ENA y Factor Reumatoideo, que resultaron negativos. Los niveles de complemento y de enzima convertidora de angiotensina fueron normales. HLA-B51 y test de Patergia resultaron negativos.

Se realizó una nueva RNM de encéfalo que evidenció aumento del compromiso inflamatorio a izquierda, desde puente caudal hasta corona radiada izquierda, puente medial izquierdo, globo pálido y corona radiada izquierda.

Considerando el cuadro inflamatorio sistémico sin evidencias de infección, los síntomas y signos extra neurológicos y las características de las lesiones de SNC, se plantea el diagnóstico de EB con compromiso neurológico parenquimatoso o NB Intra-axial. Se inicia terapia con pulsos de Metilprednisolona 1 g al día i.v. por tres días, seguido de Prednisona 1 mg/kg/día por cuatro semanas asociado a Ciclofosfamida en dosis de 150 mg/día.

El paciente presentó una excelente respuesta clínica con desaparición de la diplopía, recuperación casi completa del déficit motor, desaparición de la fiebre y de las úlceras orales. La velocidad de sedimentación bajó a menos de 10 mm/h en forma persistente.

El control con RNM a los seis y 12 meses mostró franca regresión de las lesiones inflamatorias, quedando sólo cambios regresivos de lesiones de NB sin nuevas lesiones (Figura 3).

Completó 12 meses con Ciclofosfamida y se cambió a Azatioprina 150 mg/día. Los esteroides se redujeron gradualmente hasta una dosis de mantención de 5 mg/día.

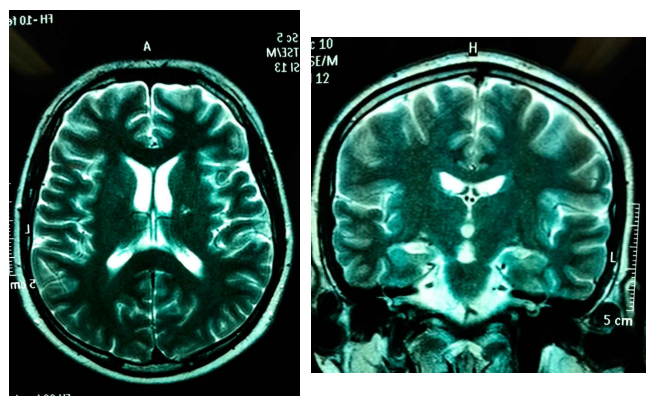


Figura 3. Secuencia T2 de última RNM.

DISCUSIÓN

El compromiso de SNC en EB se ha reportado entre un 5% y 13% de los casos, siendo más frecuente en hombres, y con una edad de aparición entre los 20 y 40 años.^(1,5)

Generalmente se manifiesta años después de la aparición de los síntomas sistémicos típicos de la enfermedad; sin embargo, en un porcentaje muy bajo de pacientes se ha descrito su aparición concomitante con los síntomas sistémicos o incluso como la primera manifestación de la enfermedad.^(1,2)

El NB de SNC se divide en dos grupos principales⁽¹⁻⁵⁾:

1. **Intra-axial o parenquimatoso**, más frecuente, más grave y de peor pronóstico, con lesiones de carácter inflamatorio que comprometen principalmente tronco del encéfalo en la región de la unión meso-diencefálica y región pontobulbar. Puede extenderse hacia diencefalo, bulbo raquídeo y médula espinal (Figura 1).

El compromiso hemisférico existe, aunque es menos frecuente, y en general se asocia al compromiso de tronco.⁽⁵⁾ Las lesiones se ubican en la sustancia blanca subcortical y con menor frecuencia en la región periventricular, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias del SNC, como la Esclerosis Múltiple.^(1,2,5)

Clínicamente se puede manifestar como un síndrome piramidal con hemiplejía o hemiparesia, síndrome cerebeloso, compromiso de pares craneanos, sintomatología extrapiramidal, a veces asociado a trastornos esfinterianos, cambios conductuales o convulsiones.^(1,2,4,5) La coexistencia con NB Extra-axial es infrecuente.^(2,5)

2. **Extra-axial o Neurovascular**, menos frecuente y de mejor pronóstico. Compromete territorio venoso y arterial, aunque este último es menos frecuente. Puede presentarse como trombosis de senos venosos con hiper-

tensión intracraneana secundaria y/o compromiso arterial, con trombosis, aneurismas, estenosis y/o disección de arterias cerebrales y extracraneanas. El compromiso arterial tiene predilección por arterias de gran y mediano calibre (vertebrales, carótidas internas, aneurismas intracraneanos).^(1, 2, 4)

En cuanto a la patología, en el NB parenquimatoso o Intra-axial se describe una fase aguda de meningoencefalitis con intensa inflamación pleomórfica que incluye mononucleares y polimorfonucleares, asociado a áreas de necrosis y pérdida neuronal.⁽¹⁾ Existe infiltrado inflamatorio perivascular de pequeño vaso o “perivasculitis”, que predomina en vénulas postcapilares.^(1, 5) La necrosis fibrinoide no es un hallazgo frecuente como en otras vasculitis de vaso pequeño.⁽¹⁾

En fases más tardías se produce pérdida axonal, gliosis, atrofia cerebral e inflamación crónica de leptomeninges.⁽¹⁾ El compromiso arterial es secundario a compromiso inflamatorio de los vasa vasorum.^(1, 4)

El diagnóstico de NB es principalmente clínico, apoyado por imágenes sugerentes y estudios de laboratorio que ayuden a descartar otras causas que expliquen el cuadro clínico. No existe un examen específico para el diagnóstico de NB.⁽¹⁾

Generalmente el debut del compromiso neurológico se produce asociado a un síndrome inflamatorio sistémico, en el contexto de un paciente con síntomas previos sugerentes de EB.^(1, 2, 4)

En los análisis de sangre se pueden encontrar parámetros inflamatorios elevados (VHS y PCR). El líquido céfalo-raquídeo (LCR) está alterado en la mayoría de los casos de NB parenquimatoso, y se puede observar crecimiento moderado de proteínas, glucosa normal y pleocitosis, con aumento de células de predominio polimorfonuclear en fases iniciales. La presencia de bandas oligoclonales es rara.^(1, 4)

La determinación de HLA-B51 puede ser útil; sin embargo, suele ser negativo en zonas de baja prevalencia de la enfermedad.⁽¹⁾

En cuanto a las imágenes, la resonancia nuclear magnética (RNM) y angio RNM han demostrado ser los mejores exámenes para demostrar las típicas lesiones parenquimatosas inflamatorias localizadas en las zonas previamente mencionadas, y el compromiso vascular tanto venoso como arterial.^(1, 5) Las lesiones inflamatorias intracerebrales suelen ser unilaterales, son iso o hipointensas en T1, e hiperintensas en T2 y FLAIR. Presentan refuerzo con gadolinio y no brillan en la difusión, lo que ayuda a descartar la etiología isquémica de las lesiones encontradas.^(1, 2, 4, 5)

En fases más avanzadas, las lesiones pueden ser múltiples y bilaterales, lo que puede hacer difícil su diferenciación de otras enfermedades, como la Esclerosis Múltiple. La presencia de atrofia cerebral, hallazgo frecuente en NB de evolución crónica, puede ser útil para hacer el diagnóstico diferencial.^(1, 5)

En el caso de las lesiones inflamatorias de médula espinal, éstas se comportan en la RNM igual que las lesiones intracerebrales. Habitualmente comprometen más de un segmento medular adyacente, lo que también ayuda en el diagnóstico diferencial con Esclerosis Múltiple, que suele presentar lesiones medulares de un solo segmento.⁽¹⁾

Otros estudios útiles en el diagnóstico son los Potenciales Evocados y SPECT, especialmente en casos sospechosos con imágenes dudosas.^(1, 2, 4, 5)

El diagnóstico diferencial es amplio, e incluye (1, 2, 4, 5):

- Patología isquémica cerebrovascular.
- Lesiones inflamatorias de otro origen, como Esclerosis Múltiple, compromiso de SNC de otras enfermedades del mesénquima (Lupus Sistémico, Sd. de Sjögren, Sd. Antifosfolípidos, Sarcoidosis, Vasculitis sistémicas o aisladas de SNC, etc.).
- Lesiones infecciosas (VIH, Sífilis, Listeriosis, Tuberculosis, Virus Herpes, Leucoencefalopatía multifocal progresiva por virus JC, etc.).
- Lesiones de origen tumoral (Linfoma, Glioma, etc.).

En relación al tratamiento, no existen estudios randomizados y controlados en NB. La mayoría de los esquemas terapéuticos se basan en la experiencia práctica o en estudios retrospectivos.^(1, 2, 4-6)

Se han descrito factores de mal pronóstico que sugieren un manejo más agresivo desde el principio.^(1, 2, 4-6) Entre ellos encontramos el debut de NB en pacientes jóvenes, ataques frecuentes (más de dos anuales), compromiso combinado de tronco encefálico, hemisferios cerebrales y/o médula espinal, LCR muy inflamatorio al debut (proteínorraquia importante y pleocitosis), curso progresivo y dependencia de esteroides.^(1, 2, 4-6)

Existe consenso que la primera línea de tratamiento para NB Parenquimatoso incluye esteroides en dosis altas, como pulsos de Metilprednisolona, seguidos de Prednisona 1 mg/kg/día por cuatro a seis semanas, con disminución gradual lenta, para evitar rebote de la sintomatología.^(1, 2, 4-6)

En pacientes con factores de mal pronóstico se sugiere agregar inmunosupresores citotóxicos, como Ciclofosfamida.^(1, 2, 4-6) En pacientes que cursan su primer ataque y no tienen factores de mal pronóstico, hay grupos que administran esteroides y observan la evolución,⁽¹⁾ y otros que

sugieren agregar algún inmunosupresor de menor potencia, como Azatioprina, Metotrexato o Micofenolato.^(2, 4-6)

En enfermedad refractaria, recurrente o extremadamente grave al debut, se aconseja el uso de anti-TNF α (Infliximab o Etanercept), asociado a otro inmunosupresor y esteroides.^(1, 2, 5, 6)

El uso de Ciclosporina - A, inmunosupresor con un rol importante en el compromiso ocular de la EB, está contraindicado en NB, ya que se ha observado mayor compromiso neurológico en pacientes con EB que han recibido este fármaco.^(1, 2, 4-6)

El relación al NB Neurovascular, se trata de una forma de mejor pronóstico.^(1, 2, 4-6) Tampoco se dispone de estudios randomizados y controlados que guíen la terapia en este grupo.

En el caso de trombosis venosa, en general se recomienda el uso de anticoagulantes una vez descartada la presencia de aneurismas en territorio arterial pulmonar u otro. Esto asociado a terapia inmunosupresora para tratar el componente inflamatorio endotelial causante de la trombosis.^(1, 2, 4, 6)

Las estenosis arteriales y aneurismas requieren también tratamiento inmunosupresor, y se debe hacer una evaluación cuidadosa en relación a la necesidad de tratamiento quirúrgico abierto o endovascular.⁽⁶⁾

En cuanto al pronóstico, se ha descrito en base a estudios retrospectivos que alrededor de un 30% de los pacientes presentará sólo un episodio de compromiso neurológico, un 30% presentará un curso recurrente de la enfermedad y otro 30% presentará una enfermedad progresiva e invalidante.⁽¹⁾

CONCLUSIÓN

El caso que hemos presentado ilustra que si bien la EB no es una patología frecuente en nuestro país, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de lesiones neurológicas de carácter inflamatorio, especialmente en hombres jóvenes.

Al no existir un examen diagnóstico específico para EB, y particularmente NB, se debe hacer un esfuerzo por descartar las causas infecciosas, neoplásicas y autoinmunes que expliquen el cuadro clínico.

Nuestro paciente presentaba algunos de los factores de mal pronóstico antes mencionados, por lo que a pesar de la buena respuesta al tratamiento, debe mantenerse en control en forma permanente para detectar a tiempo cualquier indicio de recaída.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al Araj A, Kidd D. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics and management. *Lancet Neurol* 2009; 8:192-204.
2. Diri E, Espinoza L. Neuro-Behçet's Syndrome: Differential Diagnosis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2006; 8:317-322.
3. Greer D, Friday R. Case 17-2009: A 30-year old man with progressive neurologic deficits. *N Engl J Med* 2009; 360:2341-51.
4. Borhani A. Neuro-Behçet Disease - a Review. *The Neurologist* 2005; 11:80-89.
5. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's Syndrome and its differential diagnosis. *J Neurol* 2009; 256:513-529.
6. Borhani A, Safari A. Proposing an algorithm for treatment of different manifestations of Neuro-Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29:683-686.
7. Susuki M, Susuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 3:10-20.

