

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Casuística

## Neuro-Behçet asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Matías Javier Alet<sup>a,\*</sup>, Lucía Derosa<sup>a</sup>, Eliana Garino<sup>a</sup>, Natalia Larripa<sup>a</sup>, Sergio Scollo<sup>a</sup>, Ricardo Alonso<sup>a</sup>, Antonio Colobrero<sup>b</sup> y Raúl Carlos Rey<sup>a</sup>

<sup>a</sup> División Neurología, Hospital JM Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Centro Universitario de Neurología «José María Ramos Mejía», Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital JM Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de marzo de 2014

Aceptado el 11 de agosto de 2014

Palabras clave:

Neuro-Behçet

HIV

Anatomía patológica

Lesión ocupante

Vasculitis

### R E S U M E N

**Introducción:** Pacientes portadores del VIH pueden presentar úlceras orales, úlceras genitales y uveítis, simulando la enfermedad de Behçet. El compromiso del sistema nervioso puede verse en ambas enfermedades. Por dicho motivo es importante diferenciar si nos hallamos ante un pseudo-Behçet o la asociación fortuita o relacionada de 2 entidades.

**Caso clínico:** Varón de 34 años, positivo para el VIH con diagnóstico en 2009, en tratamiento antirretroviral. Uveítis en el ojo izquierdo con secuela visión luz. Úlceras orales dolorosas, recurrentes. Episodio de debilidad braquio-cubital derecha súbita, sin remisión clínica. CD4 688, carga viral indetectable, serología para toxoplasmosis y Chagas negativo, VDRL negativa, colagenograma normal, tomografía de tórax, abdomen y pelvis sin particularidades, test de patergia negativo. En la RMN de encéfalo con gadolinio se evidencia una lesión mesencéfalo-talámica izquierda. Se realiza biopsia estereotáxica, la cual mostró astrogliosis y vasocongestión, elementos linfocitarios maduros dispersos y perivascular. Se interpreta como proceso inflamatorio vasculítico del SNC, compatible con neuro-Behçet.

**Conclusión:** El hallazgo de lesiones ocupantes en pacientes positivos para el VIH obliga a descartar variadas etiologías. La asociación entre neuro-Behçet y el VIH es infrecuente y depende del estado inmunológico del huésped. Destacamos la importancia de la obtención de histología de la lesión, ya que es el primer caso con lesión del SNC documentada por anatomía patológica en la literatura revisada. La confirmación diagnóstica de esta etiología establece conductas terapéuticas diferentes.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [matias.alet@hotmail.com](mailto:matias.alet@hotmail.com) (M.J. Alet).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2014.08.001>

1853-0028/© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Neuro-Behçet associated with human immunodeficiency virus infection

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Neuro-Behçet

HIV

Anatomopathology

Occupying lesion

Vasculitis

**Introduction:** HIV patients may present oral ulcers, genital ulcers and uveitis, mimicking Behçet's disease. The nervous system involvement can be seen in both conditions. For this reason it is important to differentiate whether we are dealing with a pseudo-Behçet or the incidental or related association of both entities.

**Clinical case:** 34 year old male, HIV positive diagnosed in 2009, with antiretroviral treatment. He had an uveitis in the left eye with vision impairment. Also had painful and recurrent oral ulcers with spontaneous recovery. He presented an episode of right brachio-crural weakness without clinical remission. CD4 level of 688, viral load undetectable, negative serology for toxoplasmosis and Chagas, VDRL negative, normal collagenogram. Chest, abdomen and pelvis CT was normal. Pathergy test was negative. MRI of the brain with gadolinium evidenced a left midbrain-thalamic lesion. Stereotactic biopsy was performed, which showed vasocongestion, astrogliosis and scattered and perivascular mature lymphocytic elements. It was interpreted as vasculitic CNS inflammatory process, supporting neuro-Behçet diagnostic.

**Conclusion:** When a mass lesion in HIV positive patients is discovered, multiple etiologies must be ruled out. The association between neuro-Behçet and HIV is rare and it depends on the immune status of the host. We remark the importance of the histology obtaining of the lesion, as it is the first case with CNS injury pathologically documented in the literature we have reviewed. The diagnostic confirmation establishes different therapeutic approaches.

© 2014 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Behçet es un proceso patológico inflamatorio y multisistémico, de etiología aún desconocida. Dentro de las principales lesiones a las que se asocia se encuentran la afección mucosa, cutánea, ocular y musculoesquelética. También se ha descrito compromiso cardiológico, gastrointestinal, urológico y pulmonar. La concomitancia entre la enfermedad de Behçet y la afección en el sistema nervioso central (SNC) se puede encontrar entre el 5 al 15% de los casos. Se describen 2 formas clínico-radiológicas de presentación. En la forma más frecuente se reconoce el compromiso del parénquima del SNC, con predilección por regiones del tronco del encéfalo y del tálamo. Le sigue en frecuencia (aproximadamente del 20%) la trombosis de los senos venosos de la duramadre. En menor proporción han sido reportadas otras localizaciones, como el nervio óptico o la médula espinal y la presentación como meningitis aséptica o neuropatía periférica<sup>1</sup>.

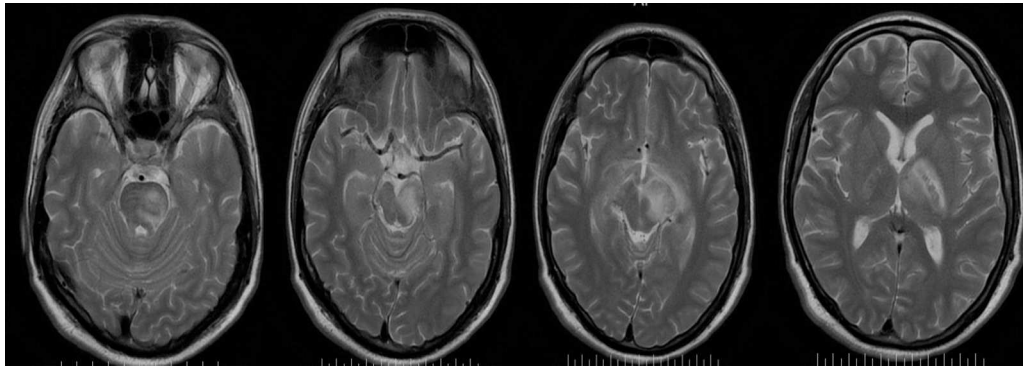
Los pacientes portadores de VIH pueden presentar un cuadro que simula la enfermedad de Behçet<sup>2</sup> junto a compromiso del sistema nervioso, por lo que es importante diferenciar si nos hallamos ante este cuadro descrito como un «pseudo-Behçet», o ante la asociación fortuita de las 2 entidades. El diagnóstico temprano y diferencial es muy importante, ya que la enfermedad de Behçet sin tratamiento puede evolucionar hacia una discapacidad severa y/o la muerte del paciente. El tratamiento se realiza con fármacos inmunosupresores a altas dosis y por tiempo prolongado. Hallamos solo 9 reportes en la bibliografía en donde se asocian ambas enfermedades. Mostramos un caso de neuro-Behçet apoyado por anatomía patológica en un paciente portador del VIH.

## Caso

Se presenta un paciente de 34 años de edad, con antecedente de VIH diagnosticado en el año 2009, sin enfermedades marcadoras, en tratamiento antirretroviral y con controles periódicos. Presenta un episodio de uveítis en el ojo izquierdo en el año 2010, dejando como secuela visión luz en dicho ojo, además de un episodio aislado de artritis en la rodilla izquierda en 2011. Refiere también antecedente de úlceras orales dolorosas, recurrentes y con recuperación espontánea. Presenta en el momento de la evaluación lesiones de similares características en la región genital (glande).

En diciembre de 2012 relata un episodio de debilidad braquio-crural derecha, de instauración súbita, con recuperación total en menos de 24 h, asociado a disartria. Consulta en nuestro servicio en marzo de 2013 por presentar un nuevo evento de similares características, sin remisión clínica. Como datos positivos al examen neurológico se constata una agudeza visual de 8/10 en el ojo derecho, con visión luz en el ojo izquierdo. La pupila izquierda estaba discórica hiporreactiva y la derecha eucórica reactiva. Se detectó paresia facial mínima y braquio-crural leve derecha e hiperreflexia en el hemisferio derecho.

Se realiza análisis sanguíneo que como único hallazgo evidencia una eritrosedimentación de 52 mm. Recuento de CD4 con valor de 688 y carga viral menor a 50 copias. Las serologías para toxoplasmosis y Chagas fueron negativas; VDRL no reactiva y collagenograma normal. Tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis sin particularidades. Se realiza test de patergia que se informa como negativo.



**Figura 1 – RMN de cerebro. Axial T2. Imagen hiperintensa que se extiende desde la protuberancia hasta el diencefalo, con leve efecto de masa.**

Se realiza resonancia magnética de encéfalo con gadolinio, en donde se observan lesiones focales, hiperintensas en T2 y FLAIR, de señal heterogénea, en proyección mesencefálica y tálamo-capsular izquierda, con edema perilesional y ligero efecto de masa, con colapso parcial del tercer ventrículo. En menor medida se evidencian lesiones similares en el hemisferio contralateral. Con administración de contraste se observa realce nodular de la lesión izquierda (fig. 1).

Debido a los antecedentes clínicos y a los hallazgos en el examen del paciente se interpreta el cuadro como enfermedad de Behçet. Con respecto a las manifestaciones en el SNC se planteó si las mismas podrían estar asociadas a esta enfermedad. Por los antecedentes del paciente no se descarta que esta lesión sea secundaria a otras etiologías potencialmente graves y con tratamientos específicos (como por ejemplo: linfoma, sarcoidosis, infección crónica, etc.). Por dicho motivo se decide realizar biopsia estereotáxica de la lesión talámica izquierda. Se envían muestras para cultivos de gérmenes comunes, hongos y parásitos, los cuales son negativos. La anatomía patológica describe la presencia de astrogliosis leve y vasocongestión, junto a aislados elementos linfocitarios maduros dispersos y perivasculares, interpretado como proceso inflamatorio vasculítico del SNC (fig. 2). Dicho hallazgo, sumado a la presentación clínica del paciente, permiten establecer un cuadro compatible con Neuro-Behçet.

Diez días después de la biopsia el paciente presenta fiebre y cefalea sin signos de infección sistémica, por lo cual se realiza RMN de encéfalo, en donde se evidencia imagen compatible con absceso cerebral en trayecto de biopsia

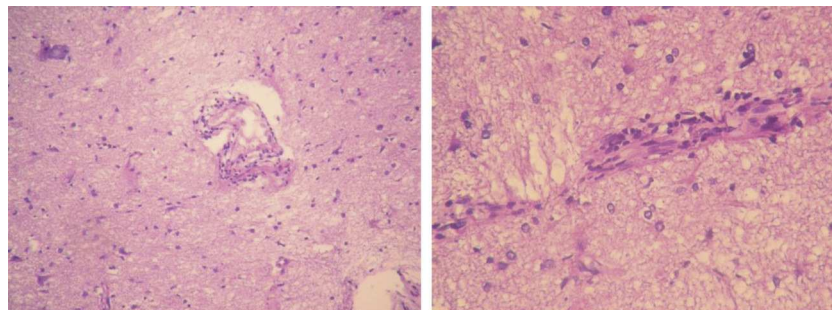
estereotáxica. Se completa tratamiento antibiótico durante 6 semanas, evolucionando en forma favorable tanto clínica como imagenológicamente. Habiendo finalizado este proceso infeccioso se decide iniciar inmunosupresión con corticoides a altas dosis y azatioprina, llevando hasta la fecha aproximadamente un año de tratamiento. Actualmente el paciente evoluciona de forma favorable, presentando franca mejoría del foco motor derecho y sin nuevos eventos compatibles con la enfermedad de base.

## Discusión

En el caso presentado el diagnóstico de enfermedad de Behçet se llevó a cabo siguiendo los criterios diagnósticos del *International Study Group for Behçet's Disease* (ISG), siendo estos los más ampliamente aceptados en la actualidad (tabla 1)<sup>1</sup>.

Según estos criterios nuestro paciente presenta la condición definida como necesaria, agregando también 2 de las otras 4 características. Se descartaron otras causas que pudieran simular el cuadro clínico. Epidemiológicamente se presenta entre los 20 y los 40 años de edad, con un franco predominio en el sexo masculino<sup>5</sup>.

El compromiso neurológico es una rara manifestación de la enfermedad, descrita entre el 5 al 15% de los casos, y es una de las causas más importantes de morbilidad en esta enfermedad. Lo más frecuente es que las manifestaciones se presenten de 3 a 6 años después del inicio de la clínica<sup>5</sup>. En nuestro paciente opinamos que la primera manifestación



**Figura 2 – Fotografía microscópica de anatomía patológica donde se evidencia la presencia de astrogliosis leve y vasocongestión, junto a aislados elementos linfocitarios maduros dispersos y perivasculares.**

**Tabla 1 – Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet<sup>a</sup>**

| Hallazgo                               | Definición                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Úlceras orales recurrentes             | Aftas menores, aftas mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o relatadas por el paciente, que hayan recurrido al menos 3 veces en el período de 12 meses |
| Úlceras genitales recurrentes          | Ulceraciones aftosas o cicatrices observadas por el médico o relatadas por el paciente                                                                                    |
| Lesiones oculares                      | Uveítis anterior o posterior o células en el cuerpo vítreo en el examen con lámpara de hendidura; o vasculitis retiniana detectada por un oftalmólogo                     |
| Lesiones cutáneas                      | Eritema nudoso, pseudofoliculitis, lesiones pápulo-pustulosas o nódulos acneiformes, sin relación con tratamiento con corticoides o la adolescencia                       |
| Test de patergia positivo <sup>b</sup> | Interpretado como positivo por el médico a las 24-48 h                                                                                                                    |

Fuente: Gulsen et al.<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Para un diagnóstico definitivo de enfermedad de Behçet el paciente debe tener las úlceras orales recurrentes y al menos 2 de los otros hallazgos, en ausencia de cualquier otra explicación clínica.

<sup>b</sup> El fenómeno de patergia es una reacción de hipersensibilidad no específica que es casi específica para la enfermedad de Behçet. Se realiza insertando una aguja 18 G en la dermis del antebrazo. La reacción se considera positiva si se forma una pápula o una pústula en el sitio de punción dentro de las siguientes 48 h. La presencia de eritema aislado se considera negativa.

sistémica del Behçet fue la uveítis, ocurrida en el año 2010, no pudiendo ser correlacionada con compromiso directamente neurológico. La primera manifestación en el SNC fue evidenciada en el año 2012 con disartria y paresia derecha. Esta evolución se adapta al patrón de instauración temporal descrito. Es importante destacar que hasta en un 6% de los casos el compromiso puede existir junto al inicio de la sintomatología general, o inclusive ser el SNC el primer sitio afectado<sup>3</sup>.

No existen hasta el momento criterios formalmente establecidos para llegar al diagnóstico de neuro-Behçet. Se puede definir como la presencia de síntomas neuropsiquiátricos, junto a alteraciones en la RMN o el LCR (proteinorraquia y/o pleocitosis), en el contexto clínico de Behçet y sin otra explicación posible para los síntomas<sup>3,4</sup>. Específicamente dentro del compromiso neurológico la forma más frecuente de presentación son las lesiones focales en la región del tronco y del tálamo<sup>4</sup>, similares a las presentadas en nuestro paciente.

Dentro de la búsqueda bibliográfica realizada hemos hallado varios reportes de casos, en donde se sugiere que muchos de los signos y síntomas compatibles con Behçet podrían estar en realidad relacionados directamente con la afección por el retrovirus a nivel de la piel, las mucosas o el ojo. Sin embargo, en todos los pacientes descritos este hallazgo está directamente relacionado con un mal estado inmunológico, bajo recuento de CD4 y alta carga viral<sup>2,6-9</sup>. En ningún paciente se presentó dicha clínica junto a un recuento de CD4 mayor a 200 y carga viral indetectable. Por lo tanto, podemos presumir que en nuestro paciente la clínica se relaciona con

la afección autoinmunitaria, y no con el compromiso por el VIH. Hemos encontrado escasos reportes en donde se relacione neuro-Behçet junto al VIH<sup>2</sup>.

Debido a los antecedentes del paciente no fue posible descartar que la lesión en el SNC estuviese relacionada con otras entidades. Basándonos en las características de las pruebas de imagen, los 3 principales diagnósticos diferenciales planteados fueron el linfoma primario del SNC, la infección crónica por TBC y la infección fúngica.

En el linfoma primario del SNC se evidencia una lesión isointensa en T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, que tiende a realzar de forma homogénea, aunque en pacientes en donde se asocia VIH se halla con mayor frecuencia un realce en anillo. Se encuentran lesiones solitarias en el 65% de los casos, con localización más frecuente en los hemisferios cerebrales (38%), seguida por el tálamo y los ganglios basales (16%), el cuerpo calloso (14%), la región periventricular (12%) y el cerebelo (9%)<sup>10,11</sup>.

Del total del compromiso de la tuberculosis en el SNC solo el 2 al 5% corresponde a los tuberculomas. Estos pueden ser hallados en el cerebro, la médula espinal y el espacio subaracnoideo, subdural o epidural. Más a menudo son múltiples con compromiso periventricular y acompañados de leve edema circundante y escaso realce en anillo<sup>11,12</sup>. Con respecto a los abscesos de causas fúngicas (aspergilosis, cryptococosis, mucormicosis, candidiasis, coccidioidomicosis) o causas fúngicas se describen imágenes de diversas características, pudiendo tener múltiples localizaciones, efecto de masa y realce con contraste, siendo difícil su caracterización en muchos casos<sup>11,13</sup>.

En nuestro caso, debido a los antecedentes clínicos y los hallazgos en el examen del paciente, se interpretó el cuadro como enfermedad de Behçet. Al no poder descartar que la lesión presente en el SNC fuera secundaria a otras etiologías, se decidió realizar biopsia estereotáxica de la lesión talámica izquierda. Se descartaron procesos infecciosos asociados a través de cultivos para gérmenes comunes, hongos y parásitos. En la anatomía patológica se describe la presencia de astrogliosis leve y vasocongestión, junto a aislados elementos linfocitarios maduros dispersos y perivasculares, interpretado como proceso inflamatorio vasculítico del SNC. Dicho hallazgo, sumado a la presentación clínica del paciente, permitió establecer un cuadro compatible con neuro-Behçet.

En los estudios histopatológicos descritos en la bibliografía se muestra como característica prevalente una perivasculitis, con presencia temprana de infiltración por neutrófilos, edematización del endotelio celular y necrosis fibrinoide. Este correlato ha sido hallado en lesiones mucosas, cutáneas y también oculares<sup>14</sup>. No hemos hallado en la literatura casos de biopsias reportadas en neuro-Behçet, pero sí en necropsias. En un caso se describe en la toma de muestra del tronco del encéfalo vasos de pequeño y mediano calibre rodeados de una corona de linfocitos y neutrófilos, con intensa extravasación eritrocitaria perivascular<sup>15</sup>.

Ha sido descrito que pacientes portadores de VIH pueden presentar cuadros clínicos de tipo «pseudo-Behçet» y que el hallazgo concomitante de lesiones ocupantes de espacio en estos pacientes nos obliga a descartar variadas etiologías. La asociación entre neuro-Behçet y la infección por VIH es infrecuente y depende del estado inmunológico del huésped.



Destacamos en nuestro caso la importancia de la obtención de histología de la lesión, ya que nuestro paciente podría representar un caso con lesión del SNC documentada *in vivo* por anatomía patológica en la literatura. Esta confirmación diagnóstica establece conductas terapéuticas específicas para dicha etiología.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Gulsen AD, Sabahattin S, Aksel S. Behçet's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:290-310.
2. Marih L, Sodqi M, Marhoum K. Behçet's disease revealed by deep vein thrombosis in an HIV-1-infected patient. *J Mal Vasc*. 2012;37:320-2.
3. Peño IC, de las Heras Revilla V, Carbonell BP. Neuro-Behçet disease: Clinical and demographic characteristics. *Eur J Neurol*. 2012;19:1224-7.
4. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8:192-204.
5. Hirohata S, Kikuchi H, Ishigatsubo Y. Clinical characteristics of neuro-Behçet disease in Japan: A multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol*. 2012;22:405-13.
6. Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Miró JM. Behçet's disease in an HIV-1-infected patient treated with highly active antiretroviral therapy. *Isr Med Assoc J*. 2006;8:513-4.
7. Cicalini S, Gigli B, Palmieri F. Remission of Behçet's disease and keratoconjunctivitis sicca in an HIV-infected patient treated with HAART. *Int J STD AIDS*. 2004;15:139-40.
8. Olivé A, Fuente MJ, Veny A, Romeu J. Vasculitis and oral and genital ulcers: Behçet's syndrome or HIV infection? *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:124.
9. Buskila D, Gladman D, Gilmore J. Behçet's disease in a patient with immunodeficiency virus infection. *Ann Rheum Dis*. 1991;50:115-6.
10. Gerstner ER, Batchelor TT. Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol*. 2010;67:291-7.
11. Corti M, Villafañe MR, Palmieri O, Yampolsky C, Millet G. Aporte de las neuroimágenes al diagnóstico del compromiso del sistema nervioso central en la enfermedad HIV/SIDA. *Rev Arg Radiol*. 2007;71:37-44.
12. Nelson CA, Zunt JR. Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2011;53:915-26.
13. Mathur M, Johnson CE, Sze G. Fungal infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clin N Am*. 2012;22:609-32.
14. Kose O. Development of immunopathogenesis strategies to treat Behçet's disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:261989.
15. Landeyro J, Vidaur-Tello J, García-Fontgüivell JF, Elgue A. Neuro Behçet: hallazgos clinicopatológicos de un caso de autopsia. *Rev Neurol*. 2008;47:575-8.