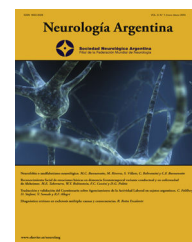




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



CrossMark

Casuística

Enfermedad de Behçet: otra gran simuladora

Fernando Lorefice^{a,*}, María Sol Alvarez^a, María Laura Menichini^{a,c}, Clarisa Cea^a,
Bruno Caffaratti^b y Reynaldo Menichini^{a,b,c}

^a Servicio de Neurología, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina

^b Servicio de Neurocirugía, Sanatorio Británico, Rosario, Argentina

^c Servicio de Neurología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de diciembre de 2015

Aceptado el 18 de marzo de 2016

On-line el 2 de mayo de 2016

Palabras clave:

Enfermedad de Behçet

Mielitis longitudinalmente extensa

Neuro-Behçet

Rombencefalitis

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad autoinflamatoria, multisistémica, de origen desconocido, crónica y recurrente, que afecta en ocasiones el sistema nervioso central. Existen formas parenquimatosas y no parenquimatosas.

Presentamos 2 casos de neuro-Behçet (NB) que inicialmente fueron tratadas como infecciones de sistema nervioso central.

Caso 1: Varón de 40 años internado en 2014 por rombencefalitis y mielitis longitudinalmente extensa acompañada de fiebre. LCR inflamatorio. Con diagnóstico presuntivo de listeriosis, comienza tratamiento empírico con antibiótico y corticoides. Evoluciona favorablemente. A los 4 meses reingresa por deterioro del sensorio, úlceras orales y fiebre. Se comprometen múltiples órganos. Se diagnostica EB. Recibe tratamiento con corticoides y ciclofosfamida. Sin recaídas hasta la fecha.

Caso 2: Mujer de 36 años, presenta desde 2001 diferentes consultas ambulatorias por artralgias, úlceras orales y lesiones cutáneas. A partir de 2005 estuvo internada por rombencefalitis y encefalitis acompañadas de fiebre, úlceras orales y genitales. Fue tratada empíricamente con antibióticos y antivirales. Se diagnostica luego EB. Recibe tratamiento con corticoides y ciclofosfamida. Sin recaídas hasta la fecha.

Conclusión: La EB puede simular diversas enfermedades; la presencia de fiebre y LCR inflamatorio pueden confundir, haciendo sospechar causas infecciosas. Además, deberíamos considerarla dentro de los diagnósticos diferenciales ante una mielopatía longitudinalmente extensa. El interrogatorio dirigido en busca del antecedente de úlceras orales y genitales, los síntomas sistémicos y recurrentes, sumado a la exclusión de otras enfermedades, es fundamental para un diagnóstico temprano.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferlorefice@hotmail.com (F. Lorefice).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.03.002>

1853-0028/© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Behçet's disease: Another great pretender

A B S T R A C T

Keywords:

Behçet's disease
Longitudinally extensive myelitis
Neuro-Behçet
Rhombencephalitis

Introduction: Behçet's disease (BD) is an autoinflammatory, multi-systemic disease of unknown origin, chronic and recurring, which occasionally involves the central nervous system. There are parenchymal and non-parenchymal presentations. In this paper, we report 2 cases of neuro-Behçet (NB) that were treated initially as central nervous system infections.

Clinical case 1: A 40-year-old male subject hospitalized in 2014 due to rhombencephalitis and longitudinally extensive myelitis with fever; inflammatory CSF; and presumptive diagnosis of listeriosis. The patient was placed on empiric therapy with antibiotics and corticosteroids with favorable progress. Four months later, he returned with damaged sensorium, mouth ulcers and fever. Multiple organs were involved. Patient was diagnosed with BD. Treatment included corticosteroids and cyclophosphamide. No relapses until now.

Clinical case 2: A 36-year-old female individual with various outpatient visits for arthralgia, mouth ulcers and skin damage. She was hospitalized since 2005 due to rhombencephalitis and encephalitis with fever and mouth and genital ulcers. Empiric therapy with antibiotics and antivirals was started. Later on, the patient was diagnosed with BD. Treatment includes corticosteroids and cyclophosphamide. No relapses until now.

Conclusion: BD may be confused with other illnesses. Fever and CSF may mislead diagnosis in favor of an infectious origin. BD should be considered as a differential diagnosis of longitudinally extensive myelopathy. Specific questioning about previous mouth and genital ulcers as well as systemic and recurring symptoms along with the exclusion of other illnesses are key to early diagnosis.

© 2016 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Adamantiades-Behçet es una enfermedad autoinflamatoria, de origen desconocido, que ocurre en pacientes genéticamente predispuestos, entre los 20 y 40 años, crónica, habitualmente con una evolución a brotes y remisiones.

Es más común en los países de la cuenca mediterránea oriental y Asia (antigua ruta de la seda) y muy frecuente en Turquía¹.

Existe una forma generalizada, con compromiso de múltiples órganos y otra predominantemente del sistema nervioso central (SNC), conocida como neuro-Behçet (NB). Comúnmente se desarrolla de 3 a 6 años después de los síntomas sistémicos, aunque puede preceder o coincidir con ellos.

A su vez, la NB se puede presentar de 2 formas: una parenquimatosa, que afecta fundamentalmente a pequeños vasos del rombencéfalo, vías piramidales y, a veces, se presenta como una mielitis longitudinalmente extensa; y otra no parenquimatosa, que afecta a grandes vasos con oclusión de senos duros o de grandes venas corticales. Estas 2 expresiones clínicas habitualmente no coexisten².

Se comporta como una gran simuladora de otras enfermedades del SNC y se llega al diagnóstico por exclusión, teniendo en cuenta, además, que la característica tríada de úlceras orales, úlceras genitales y uveítis suele estar presente solo en el 25% de los casos al inicio de la enfermedad³.

Presentamos 2 casos de NB que demuestran las dificultades que muchas veces enfrentamos para llegar al diagnóstico,

haciendo hincapié en la necesidad del estudio multidisciplinario de esta enfermedad.

Caso 1

Varón de 40 años que comienza en 2013 con poliartralgias que se autolimitan en 2 meses (fig. 1).

Ingresa en julio de 2014 por fiebre y cefalea asociada a signos meníngeos, diplopía y parestesias en ambas manos.

Examen físico: febril, rigidez de nuca, paresia del 6.º par izquierdo. Nistagmo a derecha. Paraparesia leve. Sin nivel sensitivo.

Horas más tarde, se deteriora el sensorio y requiere asistencia respiratoria mecánica.

La resonancia magnética nuclear (RMN) de encéfalo, columna cervical y dorsal evidencia lesiones hiperintensas en flair y T2 a nivel del tronco encefálico y mielopatía longitudinalmente extensa cervical, que realzan parcialmente con contraste intravenoso.

El laboratorio general muestra leucocitosis polimorfonuclear (PMN).

La punción lumbar presenta líquido cefalorraquídeo (LCR) inflamatorio (con leucocitosis PMN, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia) y examen directo bacteriológico sin gérmenes.

Con diagnóstico presuntivo de rombencefalomielitis infecciosa, se inicia empíricamente tratamiento con ceftriaxona, ampicilina, aciclovir y dexametasona.

Los cultivos de sangre y LCR fueron negativos, al igual que las serologías y PCR virales en LCR. Los datos de laboratorio

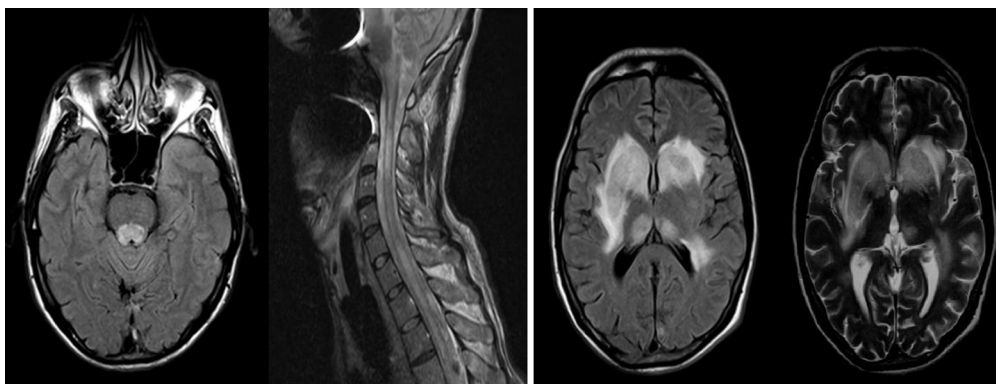


Figura 1 – Caso 1: RMN encefálica y cervical: lesión en tronco encefálico, mielopatía cervical longitudinalmente extensa, lesiones gangliobasales, talámicas y temporales bilaterales.

inmunológico, dentro de parámetros normales. Anticuerpos NMO negativos.

Por referir úlceras orales y genitales en el interrogatorio dirigido, se realiza prueba de patergia, que resulta negativa.

Evolucionó favorablemente, completó 6 semanas de tratamiento con ampicilina intravenosa, y luego fue derivado a centro de neurorrehabilitación.

En diciembre de 2014 reingresa por fiebre, úlceras dolorosas superficiales en paladar duro, encías, mucosa yugal y labios y depresión del sensorio con rigidez de nuca.

Laboratorio general con leucocitopenia y anemia.

La RMN de encéfalo muestra lesiones hiperintensas en flair y T2 gangliobasales, talámicas y temporales bilaterales, con restricción en difusión y realce parcial con la administración de contraste intravenoso.

La punción lumbar muestra LCR con hiperproteinorraquia.

Electrocardiograma con signos de miocarditis. Ecocardiograma: hipoquinesia global con fracción de eyección del 22%.

El examen oftalmológico muestra exudados algodonosos en retina. Sin signos de uveítis ni vitreítis.

Se repiten el colagenograma y el test de patergia, nuevamente negativos.

HLA B51, negativo.

Por el antecedente de rombencefalomielitis sin rescate de gérmenes, afección multisistémica, úlceras orales y recurrencia de lesiones en SNC se sospecha EB, por lo que se decide realizar pulsos con metilprednisolona.

Mejora clínica e imagenológica.

Se indica luego ciclofosfamida intravenosa y, al mes de internación, se deriva a centro de rehabilitación.

No presenta recaídas hasta la fecha.

Caso 2

Mujer de 36 años que comienza en 2001 con episodios de artralgias en codos y articulaciones metacarpofalángicas; junto con ello, úlceras orales dolorosas y recurrentes en mucosa yugal y labio inferior. En 2004, refiere pápulas eritematosas en tórax y cuello que desaparecen espontáneamente (figs. 2-3).

En 2005, se interna por primera vez por cefalea, fiebre, úlceras orales, parálisis izquierda de 6.º y 7.º pares craneales. El laboratorio general presenta anemia, leucocitosis PMN, con reactantes de fase aguda elevados. La RMN evidencia lesión hiperintensa en flair y T2, hipointensa en T1 en pedúnculo cerebeloso medio e inferior izquierdo, que refuerza con contraste intravenoso. La punción lumbar muestra LCR inflamatorio (leucocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia). Realiza tratamiento empírico con ampicilina y aciclovir, por sospecha de rombencefalitis infecciosa. Los exámenes complementarios de sangre y LCR, a fin de investigar causas infecciosas, inmunológicas y neoplásicas, fueron negativos. Luego de un mes de internación, se externa con notable mejoría clínica.

A comienzos del 2006, reingresa por mismos síntomas y, además, disglusia.

En el examen ginecológico se observa úlcera vulvar.

La angio-RMN manifiesta lesiones similares, pero de mayor extensión. LCR inflamatorio (leucocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia).

Se presume recaída de rombencefalitis posiblemente por listeria. Es tratada empíricamente con ampicilina y

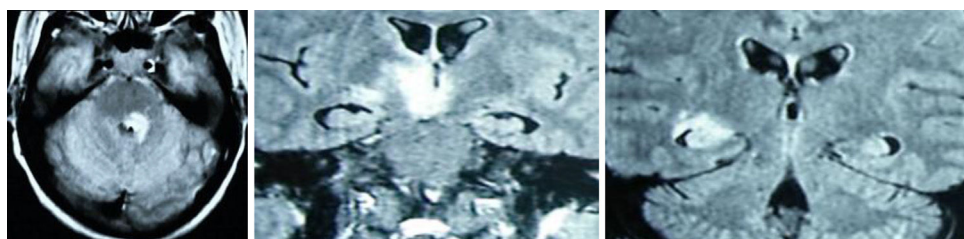


Figura 2 – Caso 2: RMN encefálica: lesión en tronco encefálico, mesencéfalo, tálamo e hipocampo derecho.

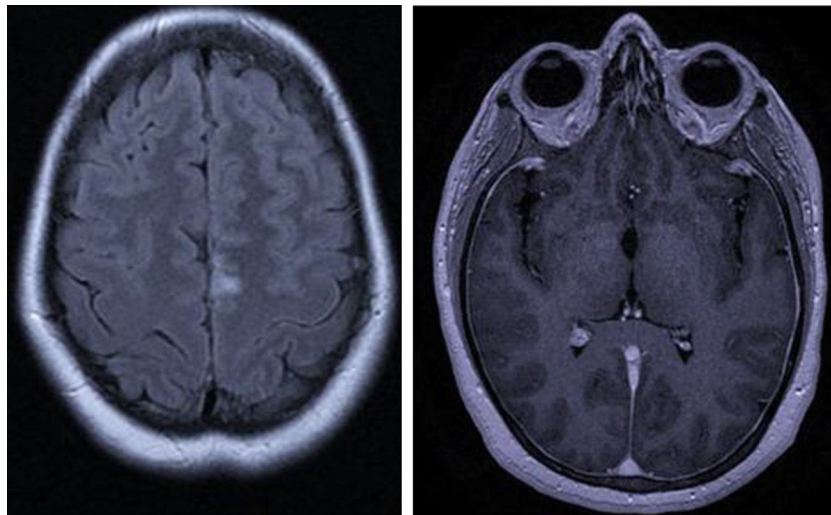


Figura 3 – Caso 2: RMN encefálica: lesión frontal izquierda. Refuerzo meníngeo.

gentamicina. Nuevamente los resultados de los exámenes complementarios son negativos (colagenograma, HLA B51, VHB, VHC, VIH, VDRL, Chagas, brucelosis, toxoplasmosis, cultivos bacteriológicos, micológicos, PCR virales, citología y citometría de flujo de LCR). Evaluación oftalmológica normal. Prueba de patergia negativa.

Habiendo mejoría clínica y radiológica, es dada de alta luego de 6 semanas, con profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol.

Por recurrencia de úlceras orales y artralgias, asiste a consultorio externo de dermatología y reumatología, en los que es medicada con dapsona, colchicina y prednisona.

En 2009, es hospitalizada nuevamente por cefalea, fiebre, confusión y alucinaciones. La angio-RMN muestra, en esta ocasión, lesión diencefalomesencefálica derecha e hipocampo homolateral con escaso refuerzo con contraste intravenoso. LCR inflamatorio (leucocitosis MN, hiperproteínorraquia, hipoglucoorraquia).

Es tratada empíricamente con ceftriaxona, aciclovir y ampicilina. Luego de conocer resultados negativos de cultivos y PCR virales de LCR, suspende dichos tratamientos y continúa con prednisona 50 mg/día con diagnóstico presuntivo de EB.

En consultorio externo de reumatología le indican, además, talidomida.

Luego de abandonar el tratamiento, la paciente vuelve en 2013, con cefalea, vómitos, fiebre, hemiparesia derecha y úlceras orales. En la angio-RMN, informan lesión parasagital cortical frontal izquierda. LCR con hiperproteínorraquia.

Es medicada con prednisona y ciclofosfamida. Sin recaídas hasta la fecha.

Comentarios

La combinación de fiebre, síndrome meníngeo, deterioro del sensorio y signos focales, junto con LCR inflamatorio y anormalidades en RMN, hacen sospechar etiología infecciosa, siendo esta una urgencia médica. Distinguir causas

infecciosas de autoinmunes es, desde el punto de vista terapéutico, relevante, pero dificultoso en la práctica clínica⁴.

La EB puede simular diversas enfermedades. Los diagnósticos diferenciales son numerosos y varían en función de las manifestaciones clínicas de cada paciente. Podemos confundirla con enfermedades sistémicas como Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca. Las infecciosas virales (herpes virus-JC-HIV), bacterianas (listeria monocitogenes, tuberculosis, espiroquetas) o fúngicas podrían asemejarse a la EB. Lo mismo ocurre con neoplasias como linfomas, glioblastoma cerebri, o enfermedades limitadas al SNC, entre ellas: esclerosis múltiple, desórdenes del espectro de neuromielitis óptica o vasculitis primaria del SNC^{1,5-9}.

Su baja prevalencia y la ausencia de una prueba confirmatoria de laboratorio, radiológica o histológica pueden retrasar su diagnóstico, incrementando la morbilidad. Los criterios diagnósticos con mayor aceptación son los del grupo internacional de EB (tabla 1).

El test de HLA puede apoyar el diagnóstico en poblaciones en donde la enfermedad se asocia al fenotipo B51 (Turquía y Japón), pero su modesta sensibilidad y especificidad limitan su valor¹⁰.

Con respecto a la prueba de la patergia, si bien es uno de los criterios mayores para el diagnóstico de EB, su sensibilidad tiene una significativa variación geográfica y étnica (entre 20 y 80%), que es mayor en Extremo Oriente y Oriente Medio y menor en Occidente¹¹.

El interrogatorio dirigido a la presencia de úlceras orales y genitales, síntomas sistémicos y recurrentes, sumado a la exclusión de otras enfermedades, es fundamental para un diagnóstico temprano, inicio oportuno del tratamiento y mejor pronóstico para el paciente.

Debemos considerarla frente a una mielopatía longitudinalmente extensa⁹.

Debemos tener presente que las remisiones pueden ser espontáneas, sin uso de corticoides¹².

Tabla 1 – Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet. Grupo internacional para el estudio de la enfermedad de Behçet

Criterios mayores:	
Hallazgo	Definición
Úlceras orales recurrentes	Aftas menores, aftas mayores o úlceras herpetiformes observadas por el médico o relatadas por el paciente que hayan aparecido al menos 3 veces en el periodo 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 presencia de células en el vítreo en el examen con lámpara de hendidura o bien vasculitis retiniana diagnosticada por el oftalmólogo
Lesiones cutáneas	Eritema nudoso, pseudofoliculitis, lesiones pápulo-pustulosas o nódulos acneiformes sin relación con adolescencia o tratamiento con corticoides
Test de patergia positivo	Hipersensibilidad cutánea caracterizada por la aparición de una pústula estéril 24-48 h después de punción en la dermis del antebrazo con aguja 20 G interpretada por el médico
Criterios menores: artritis o artralgiás, trombosis venosa profunda, tromboflebitis subcutánea, epididimitis, historia familiar, compromiso gastrointestinal, sistema nervioso central o vascular Úlceras orales recurrentes más otros 2 criterios mayores se requieren para el diagnóstico de enfermedad de Behçet.	
Fuente: tabla tomada de ^{1,4,5,13,14} .	

Reafirmamos la necesidad del trabajo multidisciplinario en enfermedades sistémicas como esta.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Sabrina Ortica, ex residente de Neurología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario, quien nos facilitó las neuroimágenes.

En recuerdo del profesor Dr. Simón Palatnik, quien compartió con nosotros sus conocimientos acerca de la enfermedad de Behçet.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Palenzuela R, Graña Gil J, Varela Arias M, Tovar Bobo M. Actualización de la enfermedad de Behçet. A propósito de 2 casos en atención primaria. *Semerger*. 2012;38:33-9.
- Benediktos M. Adamantiades and his forgotten contributions to medicine. *Eur J Dermatol*. 2002;12:471-4.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P. Neuro-Behçet's disease: A practical approach to diagnosis and treatment. *Pract Neurol*. 2002;2:340-7.
- Siva A. Behçet disease. *Neurology Medlink*. 2014:1-24.
- Graña Gil J, Sanchez Meizoso MO. Criterios diagnósticos y diagnóstico diferencial de la enfermedad de Behçet. *Rev Clin Esp*. 2002;202:20-3.
- Moragas M, Martínez Yelamos S, Majos C, Fernandez-Viladrich P, Rubio F, Arbizu T. Rhombencephalitis. A series of 97 patients. *Medicine*. 2011;90:4.
- Alet MJ, Derosa L, Garino E, Larripa N, Scollo S, Alonso R, et al. Neuro-Behçet asociado a infección por VIH. *Neurol Arg*. 2014;6:225-9.
- Wengert O, Ghaeni L, Siebert E, Dreier JP. A case of neuro-Behçet's mimicking herpes encephalitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:721-4.
- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8:192-204.
- Fabiani G, De Almeida SM, Germiniani FM, Teive HA, Nývák EM, Scola RH, et al. Neuro-Behçet: Report of 3 clinically distinct cases. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59:250-4.
- Alet MJ, Derosa L, Garino E, Larripa N, Scollo S, Alonso R, et al. Neuro-Behçet asociado a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Neurol Argent*. 2014;6:225-9.
- Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK, et al. Longitudinal extensive transverse myelitis it's not all neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol*. 2011;688-98.
- Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu CS, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: International consensus recommendations. *J Neurol*. 2014;261:1662-76.
- Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: Evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain*. 1999;122:2171-82.