

NEUROBEHCET: A PROPÓSITO DE UN CASO

María Zaldívar-Villón*, Armando Calvo Quiroz**, Alfredo Berrocal Kasay**, Yanett Mendoza Quispe**, Roberto Huamanchumo Guzmán**.

*Residente de cuarto año Inmuno-Reumatología, Servicio de Inmuno-reumatología del Hospital Cayetano Heredia; Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Médico asistente del Servicio de Inmuno-Reumatología del Hospital Cayetano Heredia, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú .

RESUMEN:

La enfermedad de Behcet es una enfermedad inflamatoria multisistémica cuya etiología es desconocida. Los síntomas clásicos y frecuentes son úlceras genitales y orales recurrentes, uveítis y artritis. Sin embargo, el compromiso del sistema nervioso central en enfermedad de Behcet representa una de las complicaciones más serias desde que se realizó el primer reporte en 1942 por Knapp. Presentamos el caso de un joven de 25 años con manifestaciones clínicas propias de este compromiso, el estudio clínico, de imágenes y de laboratorio con el diagnóstico diferencial de otras patologías; asimismo el abordaje terapéutico con pulsos de ciclofosfamida y corticoterapia a altas dosis continuado con un esquema de mantenimiento.

ABSTRACT:

Behcet's disease is a multisystemic inflammatory disease whose etiology is unknown. The classic and frequent symptoms are recurrent genital and oral ulcers, uveitis and arthritis. However, the involvement of the central nervous system in Behcet's disease represents one of the most serious complications since the first report was made in 1942 by Knapp. We present the case of a 25-year-old man with clinical manifestations of this compromise, the clinical, imaging and laboratory studies with the differential diagnosis of other pathologies; also the therapeutic approach with pulses of cyclophosphamide and corticosteroid therapy at high doses continued with a maintenance scheme.

Palabras clave: neurobehcet, úlceras orales, monoparesia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behcet llamada así por Hulusi Behcet quien describió por primera vez la enfermedad, es un tipo de vasculitis que ocasiona lesiones inflamatorias en múltiples órganos como la piel, las articulaciones y en los sistemas gastrointestinal, renal, cardiopulmonar y neurológico. (1)

Clásicamente se han reportado la mayoría de los casos a nivel mundial a lo largo de la llamada Ruta de la Seda, que va desde la región mediterránea hasta Japón. Se presenta sobre todo en la tercera década de la vida, afectando más a hombres que mujeres (4:1) reportándose una mayor incidencia de complicaciones sistémicas graves en los hombres jóvenes. (1). Se ha reconocido que esta afectación aumenta la mortalidad y morbilidad de los pacientes con esta enfermedad. (2)

En países de América su incidencia es mucho más baja, llegando a catalogarse como una enfermedad rara. La frecuencia reportada de afectación neurológica, oscila entre 5-13%. (3)

En el año 1990 surgen los primeros criterios diagnósticos de la enfermedad de Behcet por el Grupo de Estudio Internacional (Úlceras orales recurrentes observadas por el médico o el paciente, con al menos 3 episodios en 12 meses; y dos o más de los siguientes criterios: úlceras genitales recurrentes Úlceras o cicatrices, observadas por el médico o el paciente. Lesiones oculares Uveítis anterior, uveítis posterior o células en el vítreo en la exploración con lámpara de hendidura; o vasculitis retiniana observada por un oftalmólogo. Lesiones cutáneas Eritema nodoso observado por el médico o el paciente, pseudofoliculitis o lesiones papulopustulosas; o nódulos acneiformes observados por el médico en pacientes tras la adolescencia sin tratamiento con corticoides. Test de patergia positivo leído por un médico a las 24-48 horas). Recientemente se han revisado estos criterios por presentar baja sensibilidad. Asimismo, se han establecido nuevos criterios internacionales para la enfermedad de Behcet mediante una escala de 10 puntos, donde un puntaje mayor de 4 confirma el diagnóstico. En esta puntuación se agrega a los criterios anteriores, las manifestaciones neurológicas y manifestaciones vasculares (trombosis arterial, venosa o flebitis). Además, es el test de patergia es un punto adicional que se agregará cuando este sea realizado. (4)

Los reportes de compromiso neurológico en enfermedad de Behcet en el Perú son escasos. Existiendo solo 7 casos de neurobehcet documentados en los últimos 25 años. (3)

REPORTE DEL CASO:

Paciente varón de 25 años conocido por nuestro servicio con diagnóstico de enfermedad de Behcet desde los 17 años por cuadro de úlceras orales dolorosas, foliculitis, lesiones

sugestivas de eritema nodoso y test de patergia positiva. En tratamiento habitual con colchicina 0.5 mg bid.

Acude al Hospital Cayetano Heredia con un tiempo de enfermedad de 13 días caracterizado por cefalea bitemporal tipo punzada sin irradiación 8/10, que calma parcialmente con medicación sintomática seguida por pico febril de 39°C agregándose tenesmo vesical y polaquiuria, niega disuria. Se solicitan exámenes e inicia tratamiento antibiótico con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas, el cual se suspende en tres días por resultado de urocultivo negativo. Cuatro días antes de la consulta presenta bruscamente disminución de fuerza muscular en miembro inferior derecho al despertar a predominio distal, no puede caminar en puntas de pie ni en talones, niega cambios en la sensibilidad, niega parestesias. Un día antes del ingreso presenta disminución más marcada de la fuerza muscular en miembro inferior derecho con limitación funcional parcial.

Se le realizaron imágenes de resonancia magnética nuclear de encéfalo evidenciándose en el FLAIR cerebral múltiples lesiones hiperintensas y con gadolinio: múltiples lesiones hipercaptadoras (figura 1); y en médula espinal múltiples lesiones hiperintensas que captaban contraste a diferentes niveles (figura 2).

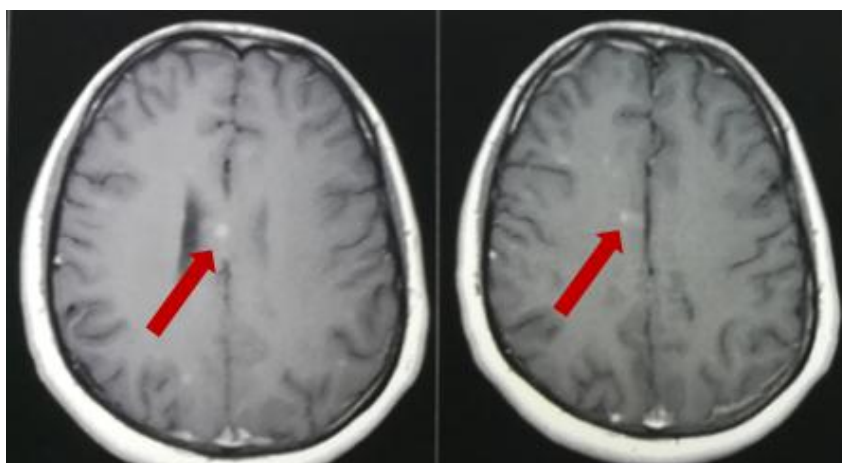


Figura 1

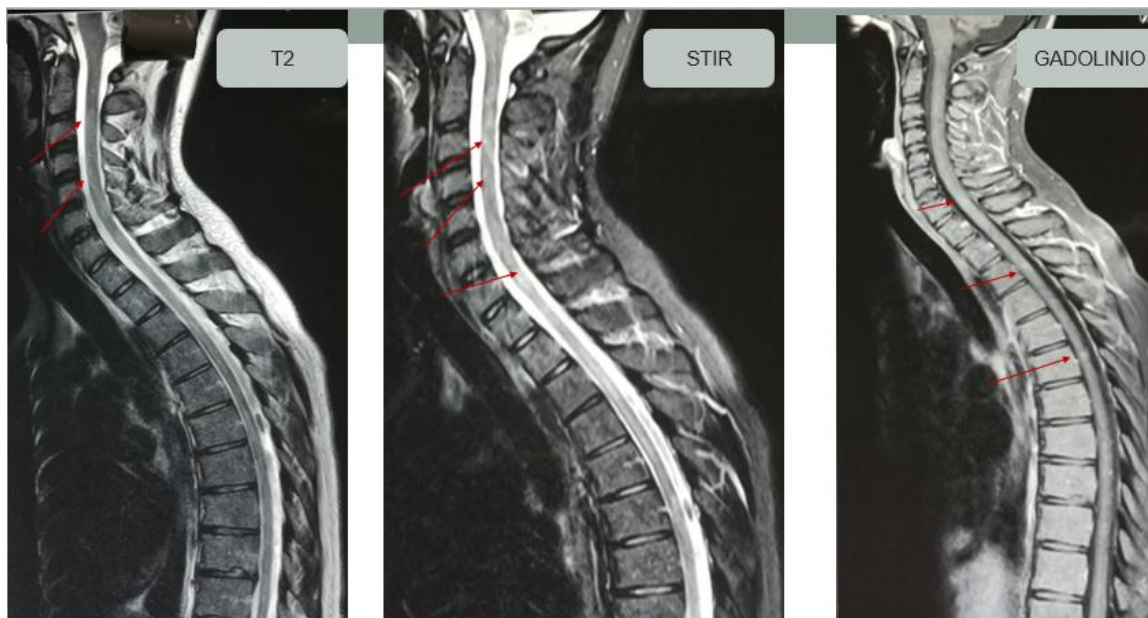


Figura 2

Se obtuvieron los siguientes exámenes de laboratorio: hemoglobina 11 mg/dL, leucocitos 10400/mm³, plaquetas en 403000/ mm³, VSG: 44 mm/h, glucosa en 90 mg/dl, sodio en 143 mEq/L, potasio en 3.7 mEq/L y cloro en 100 mEq/L, urea en 100 mg/dl, creatinina en 0.7 mg/dl, calcio sérico en 8.7mg/dl, albúmina en 4g/dl, urocultivo y hemocultivos negativos. Aglutinaciones en lámina para brúcela, Rosa de bengala, aglutinaciones en tubo negativas, aglutinaciones para salmonela negativas, HBsAgno reactivo, Anti HVC no reactivo, HTLV-I no reactivo, HIV no reactivo, VDRL no reactivo, Bk de esputo por 2 negativo, radiografía de tórax sin alteraciones. Además ANA negativo, ANCA negativo; se le realizó una punción lumbar mostrando líquido claro transparente, hematíes:2/mm³, leucocitos:0/mm³, glucosa: 40mg/dl, proteínas: 6mg/dl, gram: no gérmenes, presión de apertura de 11 cmH₂O, ADA:2U/L, tinta china negativo, batería serológica para herpes virus tipo 1, 2, 6, 7 y 8, enterovirus, citomegalovirus, herpes zóster, Epstein Barr virus y cultivo negativos.

Lo positivo en el examen físico: cinco úlceras dolorosas en cavidad oral: 2 en carrillos y tres en lengua, no en paladar duro ni blando. En piel: lesiones hiperpigmentadas no dolorosas a la palpación en miembros inferiores.

Al examen neurológico: reflejos osteotendinosos incrementados a predominio de miembros inferiores 4/4, disminución de la fuerza muscular 4/5 en miembro inferior derecha, sensibilidad dolorosa: conservada, tacto superficial: conservado, sensación vibratoria: conservada, sensación propioceptiva: conservada, nivel sensitivo: ausente, reflejo palmomentoniano (+) bilateral. Hoffman (+) bilateral, Babinski (+) derecho, sucedáneos (-).

Durante la hospitalización: recibe 3 pulsos de 1 gramo de metilprednisolona: presentando mejoría clínica evidente, recuperación de la fuerza muscular en miembro inferior derecho. Luego se inicia Prednisona 1mg/kg/día y se coloca 1° pulso de Ciclofosfamida. Al momento ha recibido 6 pulsos mensuales con 1 g de Ciclofosfamida

y disminución progresiva de Corticoterapia. Al terminar pulsos de ciclofosfamida se inició Azatioprina 50 mg/día. El paciente ha mejorado evidentemente clínicamente y radiológicamente también (figura 3 y 4) y hasta el momento no ha vuelto a presentar nuevos síntomas.

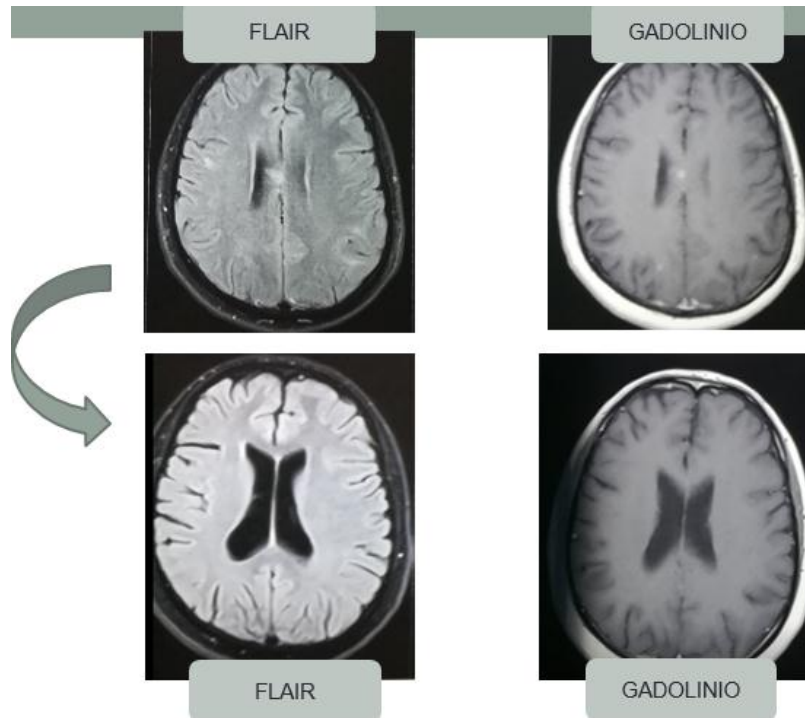


Figura 3: RMN cerebral antes y después de completar los 6 pulsos de ciclofosfamida.

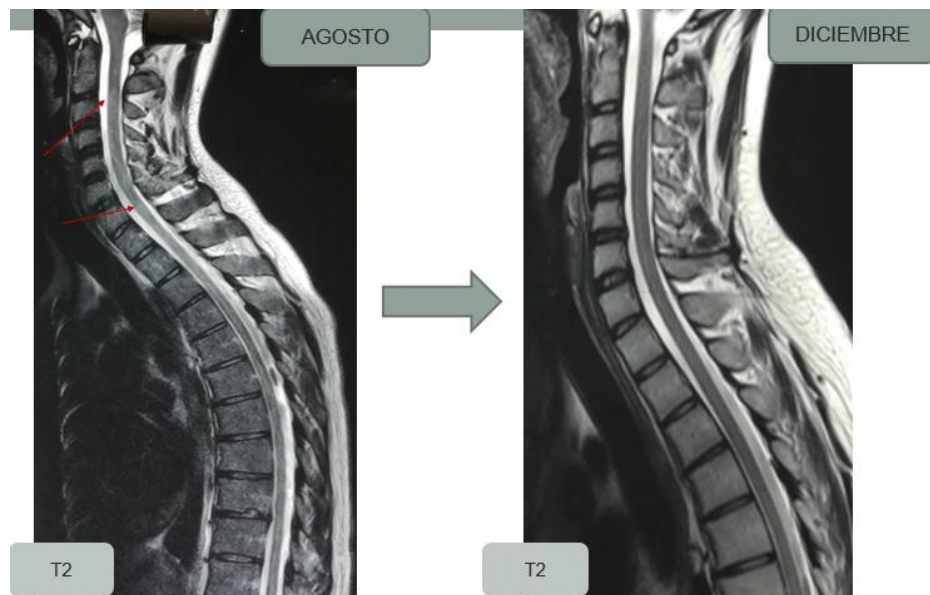


Figura 4: RMN de médula espinal antes y después de completar los 6 pulsos de ciclofosfamida.

DISCUSION

Existen dos formas clínicas de compromiso neurológico en la enfermedad de Behcet, parenquimal (P-NBD) y no parenquimal (NP-NBD). La forma parenquimal representa la mayoría de los casos. Algunos expertos la llaman también intra-axial. En el otro lado está la forma no parenquimal que es causada por oclusión o hemorragia de las principales estructuras vasculares o por aneurismas del SNC, y es relativamente rara; también se le denomina neurobehcet vascular, extra-axial o secundaria y su frecuencia es menor aproximadamente 10-20% de todos los pacientes con enfermedad de Behcet y compromiso neurológico. Ambas formas son más frecuentes en varones que en mujeres. La forma parenquimal se caracteriza por síntomas de compromiso del tronco cerebral, encéfalo, nervio óptico y de la médula espinal dependiendo del lugar de afectación, típicamente se encuentra atrofia del tronco cerebral y señales anormales en el cerebro. Por otro lado trombosis venosa cerebral, pseudotumor cerebral, hipertensión endocraneana y síndrome meníngeo agudo son formas comunes de compromiso no parenquimal. Las localizaciones más frecuentes son: sustancia blanca (70 %), corteza cerebral (60 %) y ganglios basales y tálamo (40 %), a pesar de encontrarse en otras series de casos la corteza cerebral como localización de mayor incidencia. El análisis de LCR muestra pleocitosis a predominio linfocítico o neutrofílico. (5)

En nuestro paciente se determinó que el cuadro clínico correspondía a una enfermedad inflamatoria, sin evidencias de infección. Los síntomas y signos extra neurológicos las características de las lesiones del sistema nervioso central y el laboratorio permitieron excluir otras causas de lesiones inflamatorias en este sistema como de lupus eritematoso, artritis reumatoide, herpes, VIH, sífilis, esclerosis múltiple. El paciente tiene diagnóstico sólido de enfermedad de Behcet (úlceras orales recurrentes, lesiones en piel: eritema nodoso, test de patergia positivo y trombosis de miembro inferior izquierdo), el compromiso neurológico estuvo dado por signos de frontalización, disfunción de esfínteres y dificultad para la marcha habiéndose descartado otras posibles causas. En la RMN se apreciaban focos que captaban contraste en lóbulo frontal y en médula espinal a nivel dorsal y el líquido céfalo raquídeo no contributorio.

En relación al tratamiento las manifestaciones clínicas en las presentaciones agudas disminuyen en respuesta a una dosis moderada a alta de corticosteroides y la recaída se suprime significativamente con colchicina. (6)

Pocos estudios han mostrado efectos terapéuticos con corticosteroides y inmunosupresores convencionales en casos de larga data de compromiso neurológico, a excepción del metotrexato, se recomienda entonces metotrexato como primera línea según las pautas para el manejo de NBD del Comité de Investigación de Enfermedades de Behcet. (7) Se han obtenido resultados clínicos favorables con los inhibidores del factor de necrosis tumoral para ambos tipos de NBD en estudios prospectivos. (8)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Savey L, Resche-Rigon M, Wechsler B, Comarmond C, Piette JC, Cacoub P, et al. Ethnicity and association with disease manifestations and mortality in Behçet's disease. *Orphanet J RareDis*. 2014 Mar 27;9:42.
2. Yoon DL, Kim YJ, Koo BS, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Neuro-behçet's disease in South Korea: clinical characteristics and treatment response. *Int J RheumDis*. 2014 May;17(4):453-8.
3. Molina R, Huerta-Rosario A, Alva Díaz C, Mejía Rojas K, Mori N, Romero Sánchez R. Enfermedad de neuro-Behçet en Perú: reporte de caso y revisión de la literatura. *Medwave* 2017 Jun; 17(5):e6978.
4. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J EurAcadDermatolVenereol*. 2014 Mar;28(3):338-47.
5. Ishido M, Horita N, Takeuchi M, Shibuya E. Distinct clinical features between acute and chronic progressive parenchymal neuro-Behçet disease: meta-analysis. *Scientific reports* 7: 10196.
6. Hirohata, S. et al. Analysis of various factors on the relapse of acute neurological attacks in Behçet's disease. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association* 2014; 24: 961–965.
7. Hirohata, S. et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *Journal of the neurological sciences* 2015; 349: 143–148.
8. Hibi, T. et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study 2016; *Medicine* 95: e3863.