

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen XVII, Número 3; 2015 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neurobehçet

Neurobehçet

Alexis Alejandro García-Rivero ^I, Javier Gonzalez-Argote ^{II}, José Pedro Martínez Larrarte ^{III}

^I Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

^{III} Laboratorio Central del Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). Facultad de Ciencias Médicas Dr. Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la enfermedad de Behçet es un trastorno inflamatorio multisistémico, de etiología desconocida caracterizado por úlceras orales, genitales y uveítis.

Objetivo: describir las manifestaciones neurológicas en la Enfermedad de Behçet.

Desarrollo: las manifestaciones neurológicas se dividen en parenquimatosas y extraparenquimatosas. Las formas de presentación más frecuentes son los trastornos piramidales, signos de lesión cortical y los trastornos cognitivos y/o de la conducta. Los diagnósticos diferenciales son esclerosis múltiple, enfermedad cerebrovascular del adulto joven, meningitis y otras enfermedades del sistema nervioso. Es de vital importancia para el diagnóstico certero el uso de medios de neuroimagen, los cuales demuestran la correlación entre síntomas y hallazgos radiológicos. La concentración de interleuquina-6 en el líquido cefalorraquídeo se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Teóricamente cualquier agente usado para el tratamiento de la enfermedad de Behçet, puede administrarse en el neurobehçet. Pero las diferencias fisiopatológicas y el pronóstico de este síndrome necesitan una selección y ajuste de la terapia inmunosupresora.

Conclusiones: ha sido un reto para la medicina actual el hallazgo de características comunes para el estudio de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet.

Palabras clave: Behçet, enfermedad de Behçet, neurobehçet.

ABSTRACT

Introduction: Behcet's disease is a multisystem inflammatory disorder of unknown etiology characterized by oral, genital ulcers and uveitis.

Objective: To describe the neurological manifestations in Behcet's disease.

Development: the neurological manifestations are divided intra-axial and extra-axial. The most common forms of presentation are the pyramidal disorders, signs of brainstem involvement and cognitive and/or behavioral disorders. Differential diagnoses are multiple sclerosis, cerebrovascular disease adult, meningitis and other neurological diseases. It is vital for accurate diagnosis means the use of neuroimaging, which demonstrate the correlation between symptoms and radiological findings. The concentration of IL-6 in cerebral spinal fluid is correlated with disease activity. Theoretically, any drug used for treatment of Behcet's disease, may be administered in the neurobehçet. But the pathophysiological differences and prognosis of this syndrome need a selection and adjustment of immunosuppressive therapy.

Conclusions: it was a challenge for modern medicine finding common features for the study of neurological manifestations of Behcet's disease.

Keywords: Behçet, Behcet's disease, neurobehçet.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB) es un trastorno inflamatorio multisistémico, de etiología desconocida caracterizado por úlceras orales, genitales y uveítis. Existen diferencias entre autores respecto al primer reporte de manifestaciones neurológicas de esta entidad, la descripción más antigua data de 1941 hecha por Knapp y en 1954 Cavara y D'Ermo acuñaron el término Neuro-Behçet (NB). Se afirma que entre 5-30 % de los pacientes con EB desarrollan manifestaciones neurológicas y en un 5 % constituye la manifestación inicial, cifras que van en aumento debido al avance de las técnicas de neuroimagen. El síndrome Neuro-Behçet se presenta con mayor incidencia en la juventud (26-27 años) y en sexo masculino, con una prevalencia del 13.0 % en hombres y 5.6 % en mujeres, a una relación 4:1.^{1,2}

El objetivo de esta revisión consiste en la descripción y actualización de los avances que se han realizado los últimos años, relacionados con el estudio y tratamiento de las manifestaciones neurológicas en la EB.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y SciELO. Se utilizaron los descriptores enfermedad de Behçet, síndrome de Behçet, neuro-Behçet y neuro Behçet; encontrándose 9071 artículos; se seleccionó el 80 % de los que estaban publicados entre 2008 y 2015, el resto estuvo relacionado con aspectos históricos y locales de nuestra área geográfica. En una segunda etapa se escogieron los que trataban aspectos de la fisiopatología, hallazgos anatomopatológicos, criterios diagnósticos, clasificación, manifestaciones clínicas, exámenes complementarios e imagenológicos, pronóstico y tratamiento. Se eliminaron los duplicados y finalmente se incluyeron 40 artículos útiles para nuestro objetivo.

DESARROLLO

Las manifestaciones neurológicas del Behçet se deben a tres grandes causas:

La afectación primaria de por vasculitis en el sistema nervioso como la trombosis de los senos venosos.

Las complicaciones neurológicas de las manifestaciones sistémicas como los accidente cerebrovascular cardioembólico secundario a cardiopatía por Behçet.

Las complicaciones del tratamiento de la enfermedad como la neurotoxicidad inducida por la ciclosporina.

Neuropatología de NB^{2,3}

Las lesiones intraparenquimatosas, se caracterizan, en su fase aguda, por una infiltración de células mononucleares (linfocitos T, monocitos y pocos linfocitos B) alrededor de los pequeños vasos, con muerte neuronal. No se observan signos de necrosis fibrinoide, ni presencia de células inflamatorias en la pared vascular, indicativo de que NB no es estrictamente una vasculitis cerebral, mejor definida como una perivasculitis.

Las lesiones crónicas y progresivas presentan similitud en las características histopatológicas, con respecto a las lesiones agudas, los cambios son notables en estructuras como: puente, cerebelo, médula, cápsula interna y mesencéfalo; sin embargo la presencia de infiltración mononuclear tiene un comportamiento discreto. Se puede observar la presencia de cuerpos neuronales libres, expresando apoptosis celular y formación de neuronas binucleadas.

La característica más importante de NB con más de 15 años de evolución, es la atrofia de los ganglios basales y la formación de quistes en lesiones antiguas.

Criterios diagnósticos:

Debemos aclarar que el NB no es una nueva entidad clínica, sino las manifestaciones neurológicas de una enfermedad sistémica producida por lesiones a nivel de los vasos sanguíneos. Los criterios diagnósticos según el *International consensus recommendation (ICR)*⁴ se clasifican en dos

grupos: probables y definitivos, que se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Neuro-Behçet según Kalra et al (modificado)⁴

<p>Cumplir con los criterios del ICBD^{a(5)} o del ISG^{b(6)}.</p> <p>Síndrome neurológico reconocido como causa de la EB corroborado con estudios complementarios: neuroimagen y/o Líquido Ceforraquídeo (LCR).</p> <p>Hallazgos neurológicos sin una mejor explicación.</p>
<p>Diagnóstico definitivo (tiene que cumplirse los tres criterios):</p> <p>Diagnóstico probable (tiene que cumplirse uno de los dos criterios en ausencia de mejores explicaciones para los hallazgos neurológicos):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome neurológico característico del NB con afectaciones sistémicas de la EB que no satisfagan los criterios ICBD. 2. Síndrome neurológico no característico del NB con criterios ICBD diagnósticos de la EB.

^a *International Criteria for Behçet's Disease (ICBD).*

^b *International Study Group Criteria (ISG).*

Tabla 2. Principales características clínicas, imageneológicas y del LCR en el NB.⁴

<p>Síndrome neurológico reconocido</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parenquimatoso (uno o más de los siguientes aspectos como comienzo o secundario a un ataque o progresión): • Corticales: síntomas y signos de compromiso cortical incluido oftalmoparesia, neuropatía craneal y disfunción cerebelar o piramidal. • Multifocal (difusa): combinación de síntomas y signos corticales, cerebrales o espinales. • Mielopatías. • Cerebral: síntomas y signos sugestivos de compromiso hemisférico incluido encefalopatías, hemiparesia, pérdida sensitiva, ataques y disfasia. • Cefalea (migratriz y no estructurada) • Neuritis óptica. • Síndrome Neuro-Psico-Behçet. • No parenquimatosas: • Trombosis de los senos venosos. • Síndrome Hipertensión intracraneana. • Síndrome Meníngeo. • Afectación del Sistema Nervioso Periférico (SNP) • Neuropatía periférica y mononeuritis múltiple. • Miopatía y miositis.

Las manifestaciones neurológicas del Behçet se dividen en parenquimatosas y extraparenquimatosas, las que se muestran junto a los principales hallazgos imagenológicos y del LCR en la Tabla 2.

Manifestaciones Parenquimatosas:

Los síntomas y signos que expresan el compromiso parenquimatoso del SNC en el NB se presentan entre un 27-66 % de los casos y pueden ser focalizados o multifocales, con o sin cefalea, la que ha sido reportada como el síntoma más común.⁷ Las formas de presentación más frecuentes son los trastornos piramidales, signos de lesión cortical y los trastornos cognitivos y/o de la conducta; mientras la mielitis y el pseudotumor cerebral son manifestaciones raras pero muy severas.⁸

Las manifestaciones parenquimatosas pueden clasificarse en agudas y crónicas o progresivas. Las agudas se presentan del 60-67 %⁸ como síndrome neurológico que responde al tratamiento esteroideo y generalmente es autolimitado. Existe un número significativo de pacientes que tienen un único ataque, mientras un tercio sufre un nuevo ataque. Contrastando las manifestaciones crónicas se caracterizan por ser intratables, cambios conductuales lentos y ataxia, elevación persistente de la IL-6 en el LCR (por encima de 20 pg/ml). Estos pacientes cursan con un grado variable de deterioro neurológico, principal causa de discapacidad.⁹

Hallazgos en la resonancia magnética:**Parenquimatosas:**

- Naturaleza de las lesiones:
- Lesiones agudas/subagudas son hipodensas en las imágenes ponderadas en T1, comúnmente mejorado en imágenes contrastadas con Gadolinio, imágenes hiperdensas en T2 y las imágenes de recuperación de la inversión de atenuación de fluidos (en inglés FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery), imágenes hiperdensas en las de difusión ponderada, y muestran un restringido coeficiente de difusión aparente.
- En la fase crónica, pueden observarse lesiones más pequeñas, por lo general no potenciadas, pero podrían tener una resolución completa. Es posible que haya evidencia de atrofia especialmente en el tronco encefálico. Las lesiones de la sustancia blanca no específicas pueden observarse.
- Localización (depende de la presentación clínica):
- La corteza cerebral es el sitio típico de las lesiones, usualmente involucran el puente, pueden extenderse hacia arriba e involucrar el mesencéfalo, los ganglios basales y el diencéfalo.
- Con presentación cerebral: pueden observarse lesiones múltiples pequeñas en la sustancia blanca sin una clara predisposición por las regiones periventriculares.
- Pueden observarse lesiones hemisféricas aisladas, que deben diferenciarse de tumores, abscesos y quistes congénitos.
- Lesiones inflamatorias únicas o múltiples, de longitud variable que involucran las regiones cervical o torácica de médula espinal, sobre todo en presencia de lesiones corticales, de los ganglios basales o cerebrales. Las lesiones aisladas en la médula espinal son raras.

No parenquimatosas:

- La venografía por Resonancia Magnética (RM) o por Tomografía Computarizada muestra evidencias de trombosis en los senos cerebrales o venosos.
- En el síndrome hipertensión endocraneana se observa una apariencia normal.
- Se observa un realzo de las meninges en el síndrome meníngeo, especialmente en imágenes T1 contrastadas con Gadolinio.

Principales hallazgos en el LCR:

Pueden presentarse uno o varios de los siguientes cambios inflamatorios:

- Aumento de la celularidad.
- Aumento de las proteínas.
- Aumento de la Interleukina 6 (IL-6).

Condiciones específicas que deben ser excluidas:

- Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC).
- Neoplasias del SNC.
- Complicaciones neurológicas del tratamiento de la EB.

Cefalea:

Entre el 56-83 % de los pacientes NB presentan cefalea, de ahí que sea considerada como el síntoma más común, la que se debe a diversas causas [Tabla 3]; de ellas el 70 % son cefaleas tipo migraña y tensionales, comportándose de manera similar en la población general. En un estudio el 18,3

% de los pacientes NB presentó cefalea como único síntoma. Diversos estudios han demostrado que estos pacientes no presentan anomalías imageneológicas en la resonancia magnética nuclear (RMN), de ahí que no se recomienda indicarla, excepto si aparecen otros síntomas y signos neurológicos, o empeoramiento clínico.^{10,11}

Tabla 3. Diagnóstico diferencial de la cefalea en el NB.

- Cefalea no estructurada del NB.
- Cefalea debido a compromiso parenquimatoso del SNC.
- Cefalea asociado a lesiones vasculares (ej: trombosis de los senos venosos).
- Cefalea asociada a inflamación ocular.
- Cefalea asociada a aumento de la presión intracraneana sin trombosis de los senos venosos.
- Cefaleas aisladas no acompañadas por NB o uveítis.
- Coexistencia de cefaleas primarias (ej: migrañas, cefaleas tensionales)

Un número substancial de pacientes con NB pueden reportar severas crisis de cefalea recientes al comienzo, no consistente con la coexistencia de cefalea primaria o dolor debido a inflamación ocular.

Estos pacientes requieren futuras evaluaciones incluso si no presentan signos neurológicos, dado que puede ser un indicativo del inicio de la enfermedad.¹²

Existen particularidades que distinguen la cefalea en el NB respecto a la cefalea migrañosa: tiende a ocurrir cuando se exacerba la enfermedad y la remisión con la corticoterapia. Casi todos los pacientes Behçet experimentan el primer episodio de cefalea no estructurada después del diagnóstico de NB, lo que difiere de los pacientes Behçet con migraña, quienes usualmente tienen su primer episodio antes del diagnóstico. Los síntomas acompañantes y el disparo de la enfermedad son menos comunes en la cefalea no estructurada que en la migraña.¹³

Lesiones vasculares

El compromiso arterial, resultado de las lesiones vasculares en el NB, se presentan de forma subclínica de ahí que numerosos autores las clasifiquen como raras, aunque en los últimos años se ha observado un aumento, las oclusiones bilaterales de las arterias carótidas, ruptura o trombosis de la arteria vertebral, aneurismas, arteritis intracraneal y las oclusiones de pequeños vasos cerebrales son las más reportadas. Las lesiones hemorrágicas son extremadamente raras.

Estas lesiones ocurren usualmente debido a la rupturade la lámina elástica interna y externa, aumento del grosor de la íntima, degeneración de la túnica media, y vasculitis de la *vasavascularum*, con una infiltración perivascular a predominio

linfocitario. Otra hipótesis sugiere que una acumulación de inmunocomplejos causan la embolización aséptica de la *vasavascularum* o de la luz vascular, resultando en una arteritis y necrosis, con erosión del endotelio vascular.¹⁴

Mohammed et al,¹⁵ reportó anomalías en el flujo arterial en el 100 % de los pacientes con NB, en su mayoría subclínico, estos hallazgos radiológicos fueron significativamente menores en los pacientes con tratamiento inmunosupresor y con antiagregantes plaquetarios, lo que corrobora que estos fármacos regresan las lesiones, retardan la progresión de los daños estructurales y mejoran los patrones de flujo.

Aunque la incidencia de estas manifestaciones es relativamente baja, no deben ser desestimadas por las serias complicaciones que conllevan. Debido a esto, es necesario la evaluación de las estructuras vasculares intracraneales en los pacientes NB.

Neuro-Psico-Behçet (NPB)

Algunos pacientes con EB desarrollan un síndrome neurológico con afectaciones del comportamiento tales como: presencia de euforia, pérdida de razón, indiferencia por la enfermedad, desórdenes psicomotores como el retardo del aprendizaje, todo ello asociado a actitudes paranoides y conductas obsesivas no asociadas a tratamiento con glucocorticoides u otra droga en uso.¹⁶ La aplicación de test psicológicos revela deterioro de la memoria, cambios de personalidad como la apatía y la disfunción frontal ejecutiva, todo esto relacionado con cambios que se hallan en estudios imagenológicos. El término utilizado para esta descripción es: Síndrome de NPB. La forma de presentación ha sido sugerida por ser estrechamente relacionada con el progreso crónico del subgrupo intraparenquimatoso del NBD.¹⁷

Se espera que en futuro NPB sea tratado no como manifestación neurológica, tal como NB, sino como entidad clínica independiente propia de esta enfermedad autoinmune.

Manifestaciones extraparenquimatosas

La trombosis de los senos venosos cerebrales (TSVC) se observa del 10-20 % de los pacientes NB, que puede cursar con aumento de la presión intracraneana, papiledema, parálisis de los nervios craneales como el VI par y trastornos mentales, pero en algunos casos la única manifestación es la cefalea. Esta afección puede evolucionar relativamente lenta, pero la presentación aguda cursa con ataques y signos focalización neurológica.¹⁸ La presentación más frecuente es en el seno sagital superior, con un número substancial de pacientes que además presentan trombosis en los senos laterales.

El inicio de los síntomas tiende a ocurrir más temprano que en las manifestaciones parenquimatosas y esta diferencia es principalmente significativa en hombres. Focos de infartos hemorragias venosos comúnmente son vistos en estos pacientes debido a causas poco comunes de la EB, y su incidencia junto al compromiso parenquimatoso es rara.¹⁹

Su incidencia está fuertemente asociada a otras vasculitis sistémicas, como trombosis de venas mayores, y arteritis sistémica como aneurismas pulmonares, mientras no tiene relación con manifestaciones parenquimatosas. Estos pacientes tienen un buen pronóstico desde el punto de vista neurológico respecto a los que tienen compromiso parenquimatoso. Sin embargo, debido a la alta incidencia de las vasculitis sistémicas ha aumentado su morbimortalidad, y por lo tanto el diagnóstico de estos pacientes no siempre está asociado con un resultado favorable.²⁰

Estas observaciones indican que las manifestaciones parenquimatosas y extraparenquimatosas se originan tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes.

Manifestaciones periféricas

La ocurrencia en Sistema Nervioso Periférico (SNP) con manifestaciones clínicas en la EB es rara. Se reportan: mononeuritis múltiples, neuropatía periférica distal, neuropatía sensitiva axonal y miopatías aisladas con miositis focal o generalizadas.²¹

Sin embargo, los estudios electromiográficos pueden revelar desde una desmielinización, denervación crónica y miopatías, hasta una neuropatía subclínica. Además debe tenerse presente que la neuropatía puede desarrollarse secundariamente tratamientos, como la colchicina y la talidomida, las que producen neurotoxicidad, o solo ser coincidencia.^{22,23}

Neuro-Behçet subclínico

La incidencia de hallazgos neurológicos por técnicas de neuroimagen en los pacientes Behçet sin signos clínicos ha sido reportado en numerosos estudios, la minoría de estos pacientes desarrollan ataques posteriores.¹ En otro estudio, los autores concluyeron que este grupo de pacientes representaban formas leves de la enfermedad, la razón entre la mortalidad y la discapacidad fue significativamente menor cuando se siguieron en un estudio prospectivo.²⁴

Los potenciales evocados auditivos y somatosensoriales, y la estimulación magnética transcraneana fueron estudiados en pacientes con manifestaciones parenquimatosas en numerosos estudios y mostraron un amplio número de anomalías, esencialmente debido al compromiso de la

porción basal de la corteza y el tracto corticoespinal.^{9,25} La demostración de compromiso subclínico por la detección de respuestas anormales en áreas sin correspondencia clínica en algunos de estos pacientes llama la atención, lo que proporciona información de hasta qué punto puede comprometer el SNC.

La detección de anomalías tanto en los estudios neurofisiológicos como en la neuroimagen en pacientes asintomáticos sugiere que un subgrupo estos con afectación subclínica tanto del SNC o SNP puede no ser tan raro. Sin embargo, el valor de la clínica y el pronóstico en la detección de anomalías en estos pacientes aún no está claro.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de NB.⁹

<p>Enfermedades Neurológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis Múltiple • Enfermedad Cerebrovascular del adulto joven • Vasculitis Primaria del SNC • Linfoma Primario del SNC • Glioma Cerebral
<p>Enfermedades Sistémicas con compromiso neurológico Enfermedades del tejido conectivo y vasculitis sistémicas con compromiso del SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuro-sarcoidosis • Neuro-tuberculosis • Síndrome Vogt–Koyanagi–Harada • Síndrome Reiter • Enfermedad de Eale • Síndrome de Cogan • Síndrome Susac • Síndrome Dulce

Diagnóstico diferencial

Es frecuente la presencia de NB como síndrome producto de lesiones corticales subagudas o hemiparesia, fundamentalmente; aunque pueden apreciarse otras manifestaciones neurológicas. Es cierto, ver la posibilidad de incluir NB dentro de los diagnósticos diferenciales de enfermedades del SNC como: esclerosis múltiple (EM), enfermedad cerebrovascular del adulto joven, meningitis, entre otros; y además se incluye en un grupo de enfermedades sistémicas con compromiso neurológico, todos mostrados en la Tabla 4. Se hace necesaria la clasificación de este conjunto de patologías en dos grupos: enfermedades

nerológicas y enfermedades sistémicas con compromiso neurológico, debido al lugar origen de entidad.⁹

La asociación más común de NB, respecto al diagnóstico diferencial, se realiza con EM, donde en gran mayoría de ocasiones hace confuso el diagnóstico debido a la presentación clínica del proceso, por lo cual se hace necesario la aplicación de técnicas de neuroimagen como la RMN, donde los hallazgos son bien claros y propios de cada enfermedad. Se evidencian signos propios de EM que son

muy raros en NB, tales como: neuritis óptica, síntomas del sistema somato-sensorial y compromiso de la médula espinal.

Son características en la EM las lesiones discretas y pequeñas a diferencia de NB donde se producen extensas lesiones. Se hace necesaria para la mejor comprensión de las particularidades de cada afección una comparación, ilustrada en Tabla 5, incluyendo a las infecciones del SNC, demostrando la variabilidad de los signos.^{9,26,27}

Tabla 5. Diferencias entre NB y dos de entidades importantes del SNC.

Aspectos a Evaluar	Neuro-Behçet	Esclerosis Múltiple	Infecciones del SNC
Sexo Predominante	Masculino	Femenino	
Distribución Geográfica	Comunes en Lejano Oriente, Oriente Medio y Países Mediterráneos	Comunes en Norteamérica y Europa	
Síntomas Clave	Úlceras orales y genitales recurrentes, uveítis y lesiones cutáneas (denoten presencia de EB)	Manifestaciones primarias relacionadas con compromiso neurológico	Síndrome meníngeo
Hallazgos en LCR	Síntesis intratecal de IgG, incluyendo bandas oligoclonales positivas. No son comunes los niveles elevados de IgG en LCR. Predominio de linfocitos o neutrófilos	Síntesis intratecal de IgG, incluyendo bandas oligoclonales positivas. Niveles elevados de IgG en LCR. Predominio linfocitario	Aumento de la celularidad (polimorfonucleares o linfocitos) y las proteínas. Cultivo celulares positivos.
Neuroimagen	Lesiones primarias generalmente localizadas en corteza cerebral, extendiéndose a diencéfalo y ganglios basales	Lesiones primarias generalmente localizadas en áreas periventriculares	Signos de hipertensión endocraneana (pseudotumor cerebral)

Neuroimagen

Es de vital importancia para el diagnóstico de NB el uso de medios de neuroimagen, los cuales demuestran la correlación entre síntomas y hallazgos imagenológicos. La RMN, es considerado como el estudio más utilizado en la neuroimagenología,⁴ con un rol importante en el diagnóstico que además guarda relación con la fisiopatología observada en los estudios histopatológicos;²⁸ estos últimos poco usados por las dificultades en la obtención de muestras, y no demostrar la evolución de las lesiones.²⁹

Las biopsias y autopsias que reportan alteraciones indicativas de NB son escasas, lo cual hace sistemático el uso de la RMN como apoyo para el diagnóstico en la búsqueda de lesiones características.²⁸ Constituye una prueba necesaria ante el diagnóstico sugestivo de la enfermedad, para el seguimiento evolutivo de las lesiones, para comprobar la reversibilidad del proceso, y la utilidad de los tratamientos empleados.²⁹ La realización de observación de incremento del patrón en cuanto al número de lesiones y la técnica de RMN denotan

un peso importante para pacientes con recaída, remisión o progresión de NB. La evolución de los nuevos agujeros negros y la atrofia cortical en pacientes con enfermedad progresiva pueden indicar la presencia de un proceso inflamatorio continuo. Todos los pacientes con un curso progresivo de NB poseen signos positivos en el diagnóstico por RMN.²⁸

En la forma parenquimatosa de NB, se presenta con lesiones múltiples, tomando forma de pequeños agujeros de alta intensidad en cortes secuenciales específicos (T2). Usualmente son extensas, distribuidas por la sustancia blanca con predilección por las regiones periventriculares, algo totalmente opuesto a la EM. Es evidente el compromiso de los ganglios basales considerándose atípico en EM. Por otra parte, las lesiones corticales se observan fundamentalmente en posición ventral, mientras que en EM se observan lesiones en piso del IV Ventrículo y en pedúnculo cerebelar medio. 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.²⁹

Se puede decir que las lesiones encontradas mediante RMN en mesencéfalo y diencefalo se consideran altamente sugestivas para NB. Un hallazgo importante es la frecuencia de aumento de contraste en lesiones típicas.²⁸

La presentación de alteraciones del patrón estructural poco frecuentes han sido reportada por varios artículos individuales en la literatura mediante la presentación de series de casos y, hallazgos como: forma pseudotumoral distribuida en las región cápsulo-talámica evidenciando edema y degeneración olivar hipertrófica, con alteraciones extensas en núcleos olivares y médula espinal.³⁰⁻³¹

Neuroinmunología y LCR^{4,5,32}

La búsqueda de signos mediante el estudio del LCR normalmente muestra en casos positivos anormalidades incluyendo leucocitosis y un aumento de la concentración de proteínas en pacientes con manifestaciones intraparenquimatosas.

Algo importante, ha sido el comportamiento de la concentración de IL-6, marcadamente elevada en LCR de pacientes con NB tanto en fase aguda, como crónica-progresiva, correlacionada con la actividad de la enfermedad dentro del SNC.

IL-6 en LCR decrece cuando la actividad es potencialmente suprimida, relacionando el incremento del potencial destructivo ante niveles elevados de IL-6 en SNC.

Se considera a la IL-6 la causa de la degeneración neuronal y muerte celular en algunas otras enfermedades. Es muy probable que altas concentraciones de citoquinas inflamatorias, sean un factor determinante en la inducción de la apoptosis del NB.

Pronóstico

Las manifestaciones neurológicas en el Behçet son una importante causa de morbilidad, aproximadamente el 50 % de los pacientes tienen una discapacidad de moderada a severa 10 años después. El inicio con síntomas cerebelosos y un curso progresivo son factores desfavorables, mientras la cefalea como primer síntoma, el diagnóstico de la trombosis venosa central, y el curso autolimitado de la enfermedad con un episodio único son favorables. Se ha asociado además la proteinorraquia y pleocitosis con un peor pronóstico. Factores como el género, la presencia de otras manifestaciones sistémicas y la edad de inicio no han demostrado tener ninguna influencia.^{4,33}

Tratamiento^{4,34-36}

No existen dietas o estilos de vida efectivos en el manejo del NB, sin embargo, las comidas con elevada temperatura o con exceso de condimentos agravan las aftas orales. Estilos de vida estresantes influyen desfavorablemente en la evolución.

Cualquier agente usado para el tratamiento de la EB, puede administrarse en el NB. Pero las diferencias fisiopatológicas y el pronóstico de este síndrome, necesita ajustes en las dosis de la terapia inmunosupresora.

Las drogas de primera línea son las más extendidas, poco peligrosas y más asequibles, en ella se incluyen: los corticosteroides, la azatrioprina, el metotrexate y la ciclofosfamida.

Las drogas de segunda línea son opciones terapéuticas con precios más altos, potencialmente dañinas y han demostrado una limitada eficacia, seguridad y tolerancia. Entre ella tenemos: las drogas anti-TNF (factor de necrosis tumoral), el interferón- α , el clorambucil y la micofenolato mofenil.

Las drogas experimentales han sido usadas en casos puntuales, series pequeñas o solo hipotéticamente. Entre ellas se encuentran: alemtuzumab, tocilizumab, y otras terapias de tolerancia y trasplantes de células madres.

La selección de un régimen de tratamiento para el NB parenquimatoso debiera estar basada en la presencia de los factores de mal pronóstico. Para grupos con alguno de los factores, diariamente azatrioprina o semanalmente metotrexate, asociado a los esteroides en la primera etapa. En grupos de alto riesgo y paciente refractarios de grupos de

bajo riesgo, administración de ciclofosfamida endovenosa y recomendar el uso de metilprednisolona endovenosa, a razón de 1000 mg/día de 3-5 días y luego cambiar a prednisolona oral con una dosis matutina de 1 mg/kg en dosis única. Se debe continuar con estas altas dosis durante 2-4 semanas en los grupos de bajo riesgo y de 4-6 semanas en los grupos de alto riesgo. La disminución de la dosis debe realizarse cuando se logren los efectos favorables, a razón de 5mg/semana ajustándola en función de la respuesta clínica.

La azatrioprina se prescribe a razón de 1mg/kg por día, se observa la tolerancia y se aumenta la dosis gradualmente de 2-3 mg/kg por día si es necesario.

El metrotexate puede comenzarse con una dosis de 7.5 mg/kg semanal, y el incremento debe ser de 2.5 mg/semana. La mejoría se logra regularmente con dosis de 12.5-25 mg/semana.

Aunque la administración oral de ciclofosfamida con dosis de 1-3 mg/kg por día ha sido recomendada, la terapia endovenosa a razón de 500-1000 mg/m² superficie corporal es bien tolerada.

Si este régimen falla, puede considerarse adicionar drogas anti-TNF semejantes al infliximab 5 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas o el etanercept 50 mg por vía subcutánea cada semana. Puede asociarse la administración simultánea de ciclofosfamida oral, o metrotexate y prednisona junto con el anti-TNF.

La terapia con interferón- α y clorambucil ha sido usada para el tratamiento del NB, estas deben ser tomadas en cuenta en última instancia. Debido a la carcinogénesis, el clorambucil (0,2 mg/kg por día) puede ser administrado solo cuando las otras drogas esteroideas y antirreumáticas no sean efectivas.

Aunque el interferón- α ha mostrado resultados prometedores en las manifestaciones oculares, articulares y musculocutáneas del Behçet, su eficacia en el NB es limitada. Los efectos adversos principales son síndrome pseudo-gripal y reacción en el sitio de inyección, lo que hace que sea un obstáculo para su uso como droga de primera línea.

El cambio a otras drogas de primera línea que no hayan sido administradas antes puede emplearse en pacientes con resistencia a las drogas de segunda línea.

Los tratamientos experimentales como los anticuerpos monoclonales anti-TNF, la terapia de toleralización y el trasplante de células madres, puede ser el último recurso en los pacientes refractarios.

Otras drogas utilizadas para el síndrome de Behçet como la colchicina, sulfasalacina y dapsona pueden ser utilizadas como terapias adyuvantes en pacientes NB con o sin otras manifestaciones sistémicas.

El tratamiento para las trombosis de senos venosos se basa en el corto tiempo con esteroides y anticoagulantes, además de las drogas inmunosupresoras. Inicialmente se puede usar tanto fraxieparina intravenosa o heparina de bajo peso molecular por vía subcutánea. Para las manifestaciones en grandes arterias (aneurismas o estenosis) el tratamiento se indica de manera similar a los pacientes de alto riesgo con NB parenquimatoso. No se recomienda terapias invasivas como cirugía o intervenciones endovasculares.

Neuro-Behçet en pacientes pediátricos^{37,38}

La epidemiología en los pacientes pediátricos con NB se comporta de manera similar a la ya conocida prevalencia en el Asia Oriental y Europa del Sur, particularmente en Francia e Italia. Se presenta a los 11.8 años como edad promedio y la relación niños-niñas es de 2.9:1.

La historia familiar es positiva en el 17 %, esta evidencia ha permitido analizar la segregación de la enfermedad y concluir que tiene un carácter autosómico recesivo.

Las manifestaciones neurooftalmológicas son las más reportadas, principalmente en la pubertad, aunque el inicio de las manifestaciones neurológicas puede ser después o antes de esta edad, incluyendo la niñez temprana. Otras manifestaciones frecuentes son la cefalea, parálisis del VI par craneal y signos de alarma como son el síndrome de hipertensión endocraneana expresado por náuseas, vómito, papiledema y cefalea.

El estudio y tratamiento del NB requiere un equipo multidisciplinario de especialistas que debe incluir: pediatra, reumatólogo, neurólogo, oftalmólogo e inmunólogo. El diagnóstico nosológico de estas manifestaciones previene serias complicaciones como atrofia del nervio óptico y las secuelas neurológicas que conlleva la hipertensión endocraneana idiopática.

Neuro-Behçet y gestación

No se encontraron artículos recientes que describan la EB en el curso del embarazo o relacionados con el NB, el informe más actual data de 1998 que describe el reporte de casos y pequeñas series que demostraron un curso variable de la EB durante la gestación.³⁹ Un estudio retrospectivo longitudinal realizado en 1997, reportó que las diferentes manifestaciones de la EB no constituyeron un

impedimento para la gestante en la viabilidad de su embarazo y la salud del feto.⁴⁰

En estos casos las principales complicaciones pueden estar relacionadas con las estrategias terapéuticas que se han de tomar para garantizar la calidad de vida de la futura madre y el feto.

CONCLUSIONES

El estudio del NB ha necesitado un esfuerzo sistemático para poder llegar a conclusiones y criterios que faciliten su comprensión, y las decisiones terapéuticas para sus manifestaciones neurológicas. La diversa expresión de esta enfermedad, puede variar desde formas asintomática, hasta graves accidentes cerebrovasculares. El síntoma más común es la cefalea, y las manifestaciones más graves se desarrollan cuando se afecta el parénquima cerebral. Los estudios de neuroimagen y del LCR son indispensables para establecer el diagnóstico. Los esteroides y otras drogas antirreumáticas son la primera línea de tratamiento, demostrando una efectividad superior frente a los anti-TNF, interferón- α y otras terapias biológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Da-Lim Y, YouJae K, Bon San K, Yong-Gil K, Chang-Keun L, Bin Y. Neuro-behçet's disease in South Korea: clinical characteristics and treatment response. *International J of Rheumatic Diseases*. 2014; 17:453-58.
2. Landeyro J, Vidaur-Tello L, García-Fontgivell JF, Elguezábal A, Gené-Hijos M, Mayayo-Artal E. Neurobehçet: hallazgos clinicopatológicos de un caso de autopsia. *Rev Neurol*. 2008; 47 (11):575-78.
3. Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J NeurolSci*. 2008;267:41-47.
4. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borhani-Haghighi A, Constantinescu SC, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014;261:1662-176. doi: 10.1007/s00415-013-7209-3.
5. Devatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, Rosa C M. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *JEADV*. [Internet]. 2014 [citado 2015 Ago 8];28:338-47. doi 10.1111/jdv.12107. Disponible en: [http://www.researchgate.net/profile/Michael_Schirmer/publication/235738929_The_International_Criteria_for_Behçet's_Disease_\(ICBD\)_a_collaborative_study_of_27_countries_on_the_sensitivity_and_specificity_of_the_new_criteria/links/0046351584e720aa32000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Michael_Schirmer/publication/235738929_The_International_Criteria_for_Behçet's_Disease_(ICBD)_a_collaborative_study_of_27_countries_on_the_sensitivity_and_specificity_of_the_new_criteria/links/0046351584e720aa32000000.pdf)
6. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
7. Almeida Dutra L, Roberto Gonçalves C, Braga-Neto P, Pedrosa JL, Gabbai AA, Povoas Barsottini OG, et al. Atypical manifestations in Brazilian patients with neuro-Behçet's disease. *J Neurol*. 2012; 259:1159-65. doi: 10.1007/s00415-011-6319-z.
8. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, HuongBoutin DL et al. Long-Term Outcome of Neuro-Behçet's Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2014; 66(5): 1306-14. DOI: 10.1002/art.38351.
9. Yazici Y, Yazici H. Behçet's Syndrome. New York: Ed. Springer Science + Business Media: LLC; 2010. doi: 10.1007/978-1-4419-5641-5_1.
10. Álvarez Álvarez Gerardo, Martínez Delgado Francisco, González Cortiñas Modesto, Martín García C. Luis, Martínez Fraga Aurora. Enfermedad de Behçet: Informe de 5 casos. *Rev cubana med [Internet]*. 1998 Jun [citado 2015 Ago 6]; 37(2): 119-22. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231998000200009&lng=es
11. Zayed H, Effat D, Nawito Z, Abdou AA, El Din MN, El-Refaei S, El-Einin KA. Silent central nervous system involvement in Egyptian Behçet's disease patients: clinical, psychiatric, and neuroimaging evaluation. *Clin Rheumatol*. 2011;30:1173-80.
12. Fountain EM, Dhurandhar A. Neuro-Behçet's Disease: An Unusual Cause of Headache. *J Gen Intern Med*. 2014;29(6):956-60. doi: 10.1007/s11606-014-2781-5.
13. Pozo González Alberto, Barbán Fernández Leonor, Rodríguez del Valle Kenia M, Betancourt Fernández Isolina. Síndrome de Behçet: presentación de un caso. *AMC [Internet]*. 2010 Dic [citado 2015 Ago 11]; 14(6): 1-7. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000600016&lng=es
14. Kose E, Kamisli S, DoganM, Tasolar S, Kahraman A, Oztanir MN et al. The Evaluation of Vertebrobasilar Artery System in Neuro-Behçet and Behçet Disease using Magnetic Resonance Angiography. *The Anatomical Record* 2014;297:1302-5.
15. Mohammed RH, Nasef A, Kewan HH, Al Shaar M. Vascular neurobehçet disease: correlation with current disease activity forum and systemic vascular involvement. *Clin Rheumatol*. 2012;31:1033-40. doi: 10.1007/s10067-012-1953-0.

16. Patel P, Steinschneider M, Boneparth A, Lantos G. Neuro-Behçet disease presenting with acute psychosis in an adolescent. *J Child Neurol*. [Internet]. 2014 [citado 2015 Ago 6];29(9):86-91. Disponible en: <http://jcn.sagepub.com/content/early/2013/10/02/0883073.813504137.full.pdf+html>
17. Rosaria Talarico R, Palagini L, d'Ascanio A, Elefante E, Ferrari C, Stagnaro C, et al. Epidemiology and Management of Neuropsychiatric Disorders in Behçet's Syndrome. *CNS Drugs*. 2015; 29:189-96. doi: 10.1007/s40263-015-0228-0.
18. Yesilot N, Bahar S, Yilmazer S, Mutlu M, Kurtuncu M, Tuncay R, Akman-Demir G, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease compared to those associated with other etiologies. *J Neurol*. [Internet]. 2009 [citado 2015 Ago 6];256(7):1134-42. Disponible en: <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00415-009-5088-4.pdf>
19. Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, Piette JC. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Care Res*. [Internet]. 2009 [citado 2015 Ago 8];61:518-26. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.24393/pdf>
20. Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol*. 2011;258:719-27. DOI 10.1007/s00415-010-5885-9.
21. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E, Inan LE. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet's disease. *Neurologist*. 2007;13(4):225-30.
22. Akbulut L, Gur G, Bodur H, Alli N, Borman P. Peripheral neuropathy in Behçet disease: an electroneurophysiological study. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1240-44.
23. M. Krämer M, Baumgärtel MW, Neuen-Jacob E, Berlit P. Myalgia in Neuro-Behçet's disease. Medication side effects or expression of underlying disease? *Rheumatol*. 2008; 67:232-6. doi: 10.1007/s00393-008-0285-6.
24. Yesilot N, Shehu M, Oktem-Tanor O, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Silent neurological involvement in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(5 Suppl 42):S65-70.
25. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009; 8:192-204.
26. Diri E, Espinoza LR. Neuro-Behçet's Syndrome: Differential Diagnosis and Management. *Current Rheumatology Reports*. 2006; 8:317-22.
27. Martínez Larrarte José Pedro, Cepero Morales Raúl, Sosa Almeida Mirtha, Molinero Rodríguez Claudino, Lantigua Martell María A.. Síndrome de Behçet: Presentación de un caso. *Rev cubana med* [Internet]. 1998 Dic [citado 2015 Jul 23];37(4):249-52. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231998000400007&lng=es
28. Mohamed C, Najib K, Essaadouni L. Radiological findings in Behçet disease. *Pan African Medical Journal*. 2015;20(1). doi: 10.11604/pamj.2015.20.51.5928.
29. Afshin B, Sirous S, Siamak F. MRI findings of neuro-Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2011; 30:765-70. doi: 10.1007/s10067-010-1650-9.
30. Noel N, Hutie M, Wechsler B, Vignes S, Huong-Boutin DLT, Amoura Z et al. Pseudotumoural presentation of neuro-Behçet's disease: case series and review of literature. *Rheumatology*. 2012;51:1216-25. doi:10.1093/rheumatology/ker449.
31. Martins W, Schilling L, Neto F, Becker J. Hypertrophic Olivary Degeneration Secondary to Neuro-Behçet's Disease. *Clin Neuroradiol*. 2015. doi: 10.1007/s00062-015-0384-0.
32. Akman-Demir G, Tuzun E, İçöz, S, Yeşilot N, Yentü SP, Kürtüncü M, Saruhan-Direskeneli G. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine*. 2008; 44:373-6.
33. Fonseca Cardoso A, Rocha-Filho PA, Melo Correa-Lima AR. Neuro-Behçet: differential diagnosis of recurrent meningitis. *Rev Med Chile*. 2013;141:114-8.
34. Haghghi AB, Safari A. Proposing an algorithm for treatment of different manifestations of neuro-Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2010; 29:683-6. doi: 10.1007/s10067-010-1414-6.
35. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41:61-70.
36. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behçet's Disease. *Current Treat Options in neurology*. 2011; 13:290-310.
37. Mora P, Menozzi C, Orsoni JG, Rubino P, Ruffini L, Carta A. Neuro-Behçet's disease in childhood: A focus on the neuro-ophthalmological features. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. [Internet]. 2013 [citado 2015 Jul 23]; 8:18. Disponible en:

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1750-1172-8-18.pdf>

38. *Uluduz D, Kurtuncu M, Yapici Z, Seyahi E, Kasapçopur Ö, Özdoğan H, Siv, A. Clinical characteristics of pediatric onset neuro-Behçet's disease. Neurology. 2011,77(21):1900-5.*
39. *Ostensen M, Ramsey-Goldman R. Treatment of Inflammatory Rheumatic Disorders in Pregnancy. What are the Safest Treatment Options? Drug Safety.*

[Internet].1998 [citado 2015 Jul 29];19(5):389-410.

Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9825952>

40. *Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behçet's disease and pregnancy relationship study. Br J Rheumatol. [Internet]. 1997 [citado 2015 Jul 29];36(2):234-8. Disponible en:*
<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/36/2/234.full.pdf>

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 8 de julio de 2015

Aprobado: 21 de agosto de 2015

Publicado: 30 de septiembre de 2015

Autor de la correspondencia: *Alexis Alejandro García-Rivero*. Email: alexneuro94@gmail.com

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.