



## Neuro-Behçet: diagnóstico diferencial de enfermedades desmielinizantes

Neuro-Behçet: differential diagnosis of demyelinating diseases



<sup>1</sup> **Johana Marcela Vásquez Céspedes**

Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0003-3102-792X>

<sup>2</sup> **Andrés Solera Vega**

Hospital San Rafael de Alajuela. Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-8975-1139>

<sup>3</sup> **José Pablo Madrigal Calderón**

Hospital San Vicente de Paul. Heredia, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-8627-0623>

<sup>4</sup> **Natalia Rivera Sandoval**

Centro Médico Sunnu, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6794-4079>

Recibido  
31/10/2022

Corregido  
05/11/2022

Aceptado  
15/11/2022

### RESUMEN

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis inflamatoria multisistémica de etiología incierta e infrecuente, clasificada como una enfermedad rara en Estados Unidos y países europeos. El síndrome de Neuro-Behçet (SNB) ocurre cuando se presenta compromiso neurológico en pacientes con EB, en los cuales se ha descartado otras etiologías neurológicas. El espectro de afectación neurológica en la EB es muy amplio, sin embargo, las manifestaciones clínicas y los hallazgos de neuroimagen guían hacia dos grandes grupos de SNB: parenquimatoso y no parenquimatoso. La EB se debe incluir en el diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias, vasculares y desmielinizantes del SNC.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Behçet, vasculitis sistémica, sistema nervioso central, tallo cerebral, enfermedades desmielinizantes, enfermedades raras.

### ABSTRACT

The Behçet's disease (BD) is an inflammatory multisystemic vasculitis of unknown etiology and is classified as a rare disease in the USA and European countries. The spectrum of neurologic involvement is wide, however the clinical manifestations and the results of neuroimaging support two major forms of Neuro-Behçet syndrome: parenchymal and non-parenchymal. The BD must be included in the differential diagnosis of inflammatory, vascular and demyelinating



diseases of the central nervous system.

**KEY WORDS:** Behçet's disease, systemic vasculitis, central nervous system, brain stem, demyelinating diseases, rare diseases.

<sup>1</sup> Médica neuróloga, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. MED10288. Correo: jmv84@hotmail.com

<sup>2</sup> Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. MED17240. Correo: solera.asve96@gmail.com

<sup>3</sup> Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. MED MED17289. Correo: jomaca96@gmail.com

<sup>4</sup> Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Cód. MED17238. Correo: natalia.riverasandoval@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet (EB), descrita por primera vez en 1937, es una vasculitis inflamatoria multisistémica de etiología incierta, poco frecuente, que involucra vasos (tanto arteriales como venosos) de pequeño y alto calibre (1). El cuadro clínico se caracteriza por úlceras orales y genitales recurrentes, lesiones cutáneas y uveítis. Además, pueden presentar artritis, prueba de patergia positiva, tromboflebitis, úlceras gastrointestinales y compromiso del SNC (2).

El síndrome de Neuro-Behçet (SNB) ocurre cuando se presenta compromiso neurológico en pacientes con EB, en los cuales se ha descartado otras etiologías neurológicas que expliquen el cuadro (3). El compromiso es principalmente a nivel de sistema nervioso central (SNC), raramente se han descrito casos con compromiso a nivel del sistema nervioso periférico (SNP) (4).

El compromiso neurológico en el SNB fue reportado por primera vez en 1941, con una prevalencia de aproximadamente 9% (3-30%), dependiendo de los criterios diagnósticos que se utilicen, la etnia de la población en estudio y la metodología empleada en los ensayos. Las presentaciones neurológicas involucran anomalías en estudios de imagen, líquido cefalorraquídeo (LCR) y estudios electrodiagnósticos que pueden confundirse con otras patologías neurológicas, por lo que es esencial realizar un amplio diagnóstico

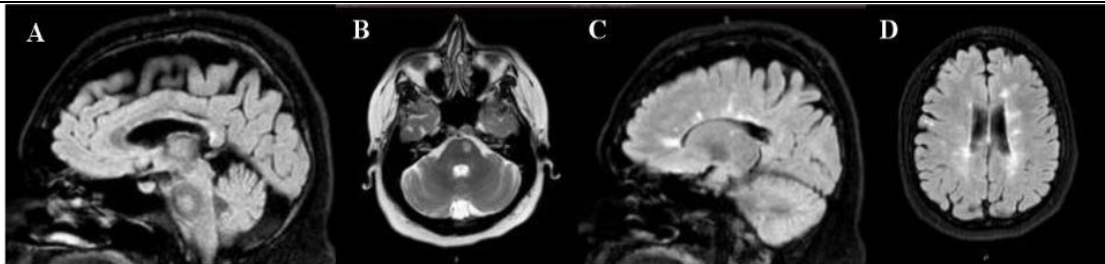
diferencial previo a determinar el diagnóstico de SNB (2,5).

Las enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple (EM) y la neuromielitis óptica (NMO); las infecciones, como la tuberculosis (TB); los síndromes neoplásicos y paraneoplásicos; el lupus eritematoso sistémico (LES), la neurosarcoidosis y otras vasculitis entran dentro del extenso diagnóstico diferencial que se debe tener siempre presente. La asociación neurológica en pacientes con EB es una causa importante de morbilidad y mortalidad, por lo cual es vital realizar el diagnóstico rápidamente, así como brindar un tratamiento oportuno con esteroides o agentes biológicos, según sea necesario (6).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 38 años con antecedentes personales patológicos de EB, hipotiroidismo subclínico y reflujo gastroesofágico. Sin antecedentes personales no patológicos de importancia y con antecedentes heredofamiliares de artritis en abuela materna, diabetes mellitus tipo 2 en la madre y de enfermedad arterial coronaria en el padre. A nivel ginecológico presenta GOP0. Estuvo en control en el Hospital Nacional de Niños de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) a los 2 años por un cuadro de aftas orales y equimosis que resolvieron con gammaglobulina. Posteriormente, a los 9 años presentó un cuadro de meningitis que requirió internamiento en dicho hospital,

**Figura 1.** Imágenes de estudio con resonancia magnética nuclear cerebral



**Comentario.** Resonancia magnética con lesión hiperintensa en FLAIR (A) y T2 (B) tumefacta de sustancia blanca que abarca puente y mesencéfalo. (C) y (D) secuencia FLAIR con lesiones hiperintensas periventriculares en sustancia blanca y cuerpo calloso.

**Fuente.** Fotografía tomada de los estudios de imagen solicitados durante la evaluación de la paciente, por parte del equipo de médicos tratantes y que publican el presente documento. Servicio de Neurología. Hospital San Juan de Dios-CCSS.

pero se desconoce la etiología de esta. A los 15 años

presentó nuevamente aftas orales, artralgias, alopecia y a los 20 años un cuadro de fiebre de origen desconocido; mientras que a los 26 años presentó neuritis óptica (NO) izquierda que resolvió con esteroides. Posteriormente, inicia control en el servicio de reumatología del Hospital San Juan de Dios (HSJD) de CCSS en el 2004 y dermatología del HSJD de CCSS en el 2008, donde se realiza una biopsia en piel descrita como pústula e histológicamente compatible con vasculitis leucocitoclástica con denso infiltrado neutrofílico. Se diagnostica con EB y se inicia tratamiento con azatioprina 150 mg/día, dapsona 50 mg/día, prednisona 5 mg/d, omeprazol 20 mg/día, ácido fólico 1 mg/día y vitamina C.

A pesar de dicho tratamiento, en el 2017 la paciente presenta una NO derecha y luego, en el 2018, es valorada en el servicio neurología del HSJD de CCSS por un cuadro de un mes de evolución de vértigo y diplopía. Al examen físico, se documenta palidez del nervio óptico derecho en el fondo de ojo, sin signo de Marcus Gunn, oftalmoplejía internuclear, disimetría y ataxia. Los potenciales evocados visuales presentaban alteración bilateral con patrón

de alteración desmielinizante. El LCR no presentó pleocitosis, sin embargo, tenía niveles aumentados de proteínas (49 mg/dL) y bandas oligoclonales (BOC) tipo 2. La RMN cerebral mostró múltiples placas hiperintensas en las secuencias periventriculares y una lesión tumefacta en mesencéfalo y puente con captación de gadolinio y restricción a la difusión (figura 1). Se inició tratamiento con solumedrol, 1 gramo por día por 5 días, con recuperación parcial.

La paciente cursó asintomática hasta junio del 2018, ocasión en la que presentó un episodio hipoestesia y debilidad en hemicuerpo derecho de 4 días de duración con recuperación parcial asociado a espasmos dolorosos en manos y pies. Se le realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) de columna cervicodorsal, la cual mostró una lesión desmielinizante en 3 segmentos medulares sin captación de gadolinio. Se realizaron otros estudios diagnósticos como el anticuerpo antinuclear (ANA), complemento, anticuerpos anti-NMO, VIH, VDRL y vitamina B12, todos negativos. De esta manera, se descartaron otras enfermedades infecciosas, desmielinizantes o autoinmunes, tales como

**Figura 2.** Imágenes de estudio con resonancia magnética nuclear de tallo cerebral y columna cervical y torácica



**Comentario.** Resonancia magnética con secuencia T2 que demuestra mielitis transversa longitudinal extensa con lesión desmielinizante que abarca desde C4 hasta C6.

**Fuente.** fotografía tomada de los estudios de imagen solicitados durante la evaluación de la paciente, por parte del equipo de médicos tratantes y que publican el presente documento. Servicio de Neurología. Hospital San Juan de Dios-CCSS.

EM, NMO y LES, y se realizó el diagnóstico de Neuro-Behçet.

Debido a los nuevos síntomas de la enfermedad a pesar del tratamiento inmunosupresor con azatriopina, los episodios de NO bilateral, las lesiones a niveles de tallo cerebral y los hallazgos compatibles con cuadro de mielitis longitudinal (figura 2), se decidió escalar y administrar rituximab.

Posterior a la administración de dos dosis de 1 gramo intravenoso (IV) de rituximab en octubre y noviembre del 2018, la paciente entró en un período de remisión con franca mejoría sintomática. Como se observa en la figura 3, la RMN cerebral de control en marzo del 2019 mostró disminución del tamaño de las lesiones en tallo cerebral con respecto a estudios previos y no se hallaron nuevas lesiones.

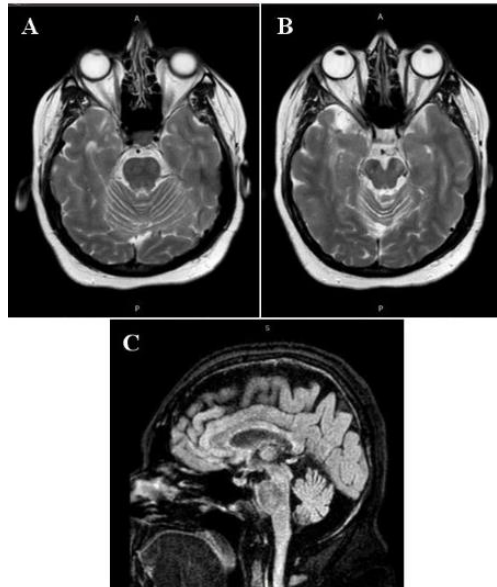
Tras un período de remisión de aproximadamente un año, la paciente inició en octubre del 2019 con un cuadro hemiparesia derecha, fatiga y vértigo. Al

examen físico presentó nistagmo horizontal, fuerza muscular 4/5 en miembros inferiores, disminución de la vibración en las cuatro extremidades y marcha inestable. Una RMN cerebral control mostró lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR a nivel periventricular y una nueva lesión a nivel mesencefálico izquierda anterior con captación de medio. Por lo tanto, se decidió reiniciar de nuevo el rituximab con una dosis cada 6 meses de forma crónica.

## DISCUSIÓN

Las manifestaciones neurológicas en la EB usualmente aparecen pocos años después del inicio de las demás manifestaciones sistémicas, con una duración media de 3-6 años, aproximadamente. La gravedad de los síntomas neurológicos está asociada al momento de inicio de estos, de manera que, entre más temprano se presenten, habrá mejor respuesta al tratamiento y menor severidad de estos (7).

**Figura 3.** Imágenes de estudio con resonancia magnética nuclear cerebral de control



**Comentario.** Resonancia magnética con lesión hiperintensa en T2 (A y B) y FLAIR (C) en sustancia blanca en el pedúnculo del mesencéfalo, sin lesiones en puente.

**Fuente.** Fotografía tomada de los estudios de imagen solicitados durante la evaluación de la paciente, por parte del equipo de médicos tratantes y que publican el presente documento. Servicio de Neurología. Hospital San Juan de Dios-CCSS.

El blanco principal del SNB es el SNC, el compromiso se puede dividir en dos categorías: parenquimatoso y no parenquimatoso, también denominados intra-axial y extra-axial, respectivamente. La afectación del SNP es extremadamente rara, presentando clínica de mononeuritis múltiple (8).

La afectación parenquimatosa del SNC es la más prevalente, corresponde a un 75-80% de los casos de SNB (4). Los pacientes suelen presentarse con un síndrome de tallo cerebral, hemisférico, espinal o meningoencefálico; sin embargo, las manifestaciones dadas por el compromiso del tallo cerebral son las más frecuentes, tales como: síntomas y signos de tracto corticoespinal con o sin debilidad, parálisis de pares craneales, disartria, ataxia o vértigo (3,5). El síndrome hemisférico se caracteriza por cefalea, convulsiones, estado

confusional agudo, síntomas psiquiátricos y demencia. Por su parte, el síndrome espinal usualmente se manifiesta como una mielitis transversa principalmente en segmentos cervicales y torácicos, y su pronóstico es reservado (5). La afectación del nervio óptico es rara; sin embargo, la NO puede ocurrir tanto como una manifestación ocular aislada o como parte de la afectación parenquimatosa del SNC (3).

Además, la cefalea se ha descrito como uno de los principales síntomas neurológicos en los pacientes con EB, con una prevalencia entre el 50-80% (6). Cabe resaltar que aproximadamente solo el 10% se debe a afectación neurológica directa, es decir, SNB, ya que 70% corresponde a migrañas y cefaleas tensionales y el restante 15-20% corresponde a una entidad llamada cefalea no estructural de Behçet, que no presenta



anormalidades focales al examen físico o alteraciones en neuroimagen (9).

La afectación no parenquimatosa corresponde a un 10-20% de los casos de SNB. Los pacientes suelen presentarse con trombosis de senos venosos cerebrales o hipertensión intracraneal sin evidente trombosis (1). El compromiso arterial es menos frecuente, se pueden dar estenosis, formación de aneurismas o disección de arterias cervicocefálicas (5). La afectación parenquimatosa puede seguir un patrón de remisión-recaída o progresivo, el primero tiende a ser el patrón más frecuente y con mejor pronóstico, ya que tiene más opciones terapéuticas y menor resistencia al tratamiento. Por otra parte, la afectación no parenquimatosa tiende a ser monofásica (1,10).

No existen resultados de laboratorio específicos para EB, no obstante, algunos pacientes pueden presentar leucocitosis o anemia de enfermedad crónica, así como leve elevación de reactantes de fase aguda como la VES y PCR; sin embargo, ninguno de estos hallazgos correlaciona con la actividad de la enfermedad (11). El análisis de LCR puede ser completamente normal a pesar de existir afectación parenquimatosa, no obstante, lo más frecuente es que muestre una leve pleocitosis (neutrófila o linfocítica), niveles aumentados de proteínas y niveles normales de glucosa. Por otra parte, el análisis de LCR en un caso no parenquimatosos, especialmente trombosis de senos venosos va a ser normal excepto por la presión de apertura (12,13).

La RMN es el método "Gold Standard" de neuroimagen. Las lesiones en tallo cerebral-tálamo-ganglios basales en un contexto clínico acertado pueden favorecer fuertemente al diagnóstico de SNB (14). En la afectación parenquimatosa, las lesiones se ubican más frecuentemente a nivel de la

región mesodiencefálica, especialmente en tallo cerebral. Estas tienden a ser extensas, confluentes y a distribuirse sobre la materia blanca sin predilección sobre áreas periventriculares, lo que la distingue con respecto a EM (15). Las lesiones crónicas se diferencian de las lesiones agudas y subagudas, ya que presentan atrofia asimétrica del tallo cerebral. Son hipointensas o isointensas en secuencias T1 e hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR; pueden ser redondas, lineales, ovoides o irregulares. En cuanto a la afectación no parenquimatosa, la trombosis de senos venosos cerebrales se puede diagnosticar con una venografía mediante resonancia magnética (MRV) o tomografía axial (5).

La paciente estuvo en estudio en dermatología, reumatología y neurología, previo a realizarle un diagnóstico certero de SNB. Dentro de los diagnósticos diferenciales que se descartaron al momento del debut de los síntomas neurológicos están la EM y el espectro de enfermedades de neuromielitis óptica (NMOSD), principalmente; sin embargo, existen otras patologías que por no coincidir con el cuadro clínico fueron descartados. Se mencionan diferentes diagnósticos diferenciales en la literatura, como por ejemplo Clippers, síndrome de Susac y lesiones neoplásicas (16).

Como se mencionó en la historia clínica, la paciente presenta en los estudios de neuroimagen múltiples placas hiperintensas supratentoriales (periventriculares) y BOC tipo 2, por lo que orientaba el caso a una posible EM. Sin embargo, como se logra apreciar en la figura 1, la paciente presentaba una lesión desmielinizante a nivel de tallo cerebral tumefacta, lo cual es característico de SNB. Por lo que, tomando en cuenta las manifestaciones neurológicas y los hallazgos en las resonancias

magnéticas en el contexto clínico de múltiples manifestaciones sistémicas recurrentes compatibles con la EB, como lo son las úlceras orales, las lesiones tipo pústula en piel y las polialtralgias, se logra realizar un adecuado diagnóstico diferencial y descartar la posibilidad de que la paciente a parte de su EB tuviera una EM asociada, ya que lo más probable es que se tratara de un SNB. Cabe resaltar que los pacientes con SNB pueden presentar lesiones perivenulares características de EM de hasta un 23% (17), y que hasta un 20% presentan BOC tipo 2 en LCR (13).

Por otra parte, la paciente presentó una lesión desmielinizante que abarcaba tres segmentos medulares (figura 2), NO bilateral y una lesión tumefacta en tallo sugere de NMOSD por lo que se realizó el anticuerpo NMO para descartar dicha enfermedad. Dicho cuadro clínico presentó una resolución clínica completa, lo cual es poco frecuente en NMOSD; sin embargo, existe un amplio espectro clínico y dicha enfermedad se puede asociar a otras enfermedades inmunológicas, por lo cual fue uno de los principales diagnósticos diferenciales en esta paciente.

Existen diversas modalidades de tratamiento, sin embargo, el tratamiento de SNB agudo incluye pulsos de metilprednisolona IV en altas dosis por 7-10 días seguida de una disminución gradual de la dosis vía oral durante 3-6 meses. Tradicionalmente, se agregan agentes inmunosupresores a la terapia con esteroides, como azatioprina y derivados del ácido 5-aminosalicílico. Otra línea de tratamiento la constituyen los agentes biológicos, sin embargo, se utilizan en pacientes refractarios al tratamiento tradicional con esteroides e inmunosupresores (1). Los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , como

infiximab, etanercept y Adalimumab han mostrado efectos positivos (18). La combinación de infliximab con azatioprina, ciclosporina A o metotrexate ha mostrado ser superior a infliximab como monoterapia (19). Cabe destacar que la ciclosporina A debe usarse con precaución, ya que se han reportado casos de neurotoxicidad y podría favorecer el desarrollo de ataques neurológicos agudos (18).

El rituximab, medicamento utilizado en la paciente, es un anticuerpo monoclonal anti-CD20, el cual ha demostrado ser eficaz en la resolución completa de manifestaciones oculares y neurológicas en pacientes que no responden a agentes citotóxicos y Prednisona (20). Se utiliza 1 gramo por dosis, separadas por 15 días, con la cual se ha visto resolución completa de la sintomatología, sin recaída posterior a la disminución gradual de la dosis de esteroides (1). Como se detalló anteriormente, utilizando este esquema de rituximab (#2 dosis), los síntomas de la paciente mejoraron de manera importante, y en la RMN control se evidenció una regresión casi completa de las lesiones ubicadas en tallo cerebral.

## CONCLUSIONES

El SNB se divide en dos grandes grupos, según manifestaciones clínicas y hallazgos de neuroimagen: parenquimatoso o intra-axial y no parenquimatoso o extra-axial. La afectación parenquimatosa o intra-axial es más prevalente y se puede manifestar como un síndrome de tallo cerebral, mesencefálico, espinal o meningoencefálico. La región más frecuentemente afectada a nivel de parénquima de SNC es la unión mesodiencefálica, especialmente el tallo cerebral. La afectación no parenquimatosa o

extra-axial es menos prevalente y se manifiesta usualmente como trombosis de senos venosos cerebrales.

El método diagnóstico de elección es la RMN para el SNB intra-axial y la VMR para el SNB extra-axial.

Es importante realizar un vasto diagnóstico diferencial con otras enfermedades desmielinizantes, tales como la EM y el NMOSD, así como con otras vasculitis, infecciones y síndromes paraneoplásico.

Los ataques agudos se tratan con esteroides y para lograr la remisión se utilizan agentes inmunosupresores, especialmente la azatioprina. Los agentes biológicos se reservan para casos refractarios y de difícil control.

de Behçet: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Reumatología clínica*. Sep, 2019;15(5):36-38. Doi:

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.009>

## REFERENCIAS

1. Caruso P, Moretti R. Focus on neuro-Behçet's disease: A review. *Neurol India*. Nov, 2018; 66(6):1619-1628. Doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.246252>
2. Houman MH, Bellakhal S, Salem TB, Hamzaoui A, Braham A, Lamoum M, et al. Characteristics of neurological manifestations of Behçet's disease: a retrospective monocentric study in Tunisia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. Oct 2013;115(10):2015-2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.06.009>
3. Saip S, Akman G, Siva A. Handbook of Clinical Neurology, Chapter 10: Neuro Behçet syndrome. Elsevier 2014; 121.
4. Cagri E, Sari A, Kilic L, Kalyoncu U, Kurne A, Oguz KK, Akif M, Ertenli I, Karadag O. Clinical features and disease course of neurological involvement in Behçet's disease: HUVAC experience. *Multiple sclerosis and related disorders*. Feb, 2020;38(1):1-7. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101512>
5. Borhani A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhaless G, Safari A, Ali M, Shapiro L. Neuro-Behçet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and Treatment. *Multiple sclerosis and related disorders*. Dec, 2020;39(1):1-15. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101906>
6. López A, Parra C, Bellosta E, Cecilio A, Santos S. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet: descripción de un caso y revisión de la literatura. *Reumatología clínica*. Sep, 2019;15(5):36-38. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.04.009>
7. Hayriye M, Aykut M, Yucesan C. Clinical characteristics and prognosis of Neuro-Behçet's disease. *Eur J Rheumatol*. Dec, 2018;5(4):235-9. Doi: <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2018.18033>
8. Siva A, Saip S. The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *Journal of Neurology*. Apr, 2009;256(4):513-529. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0145-6>
9. Fountain E, Dhurandhar A. Neuro-Behçet's Disease: An Unusual Cause of Headache. *Journal of General Internal Medicine*. Feb, 2014;29(6):956-960. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-014-2781-5>
10. Casanova I, De las Heras V, Parejo B, Di Capua D, Fuentes E, García R, Arroyo R. Neurobehçet disease: clinical and demographic characteristics *European Journal of Neurology*. Apr, 2012;19(9):1224-1227. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03706.x>
11. Saip S, Akman G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Neurologic Aspects of Systemic Disease Part III*. 2014:1703-1723. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-40887.00110-3>
12. Diri E, Espinoza LR. Neuro-behçet's syndrome: Differential diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. Aug, 2006;8(4):317-322. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11926-006-0016-4>
13. Uygunoğlu U, Siva A. Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Curr Neurol and Neurosci Rep*. May, 2018;18(7):35. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0843-5>
14. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, Bohlega S, Borghani-Haghighi A, Constantinescu CS, Houman H, Mahr A, Salvarani C, Sfikakis PP, Siva A, Al-Araji A. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *Journal of Neurology*. Sep, 2014;261(9):1662-1676. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7209-3>
15. Mohamed C, Najib K, Essaadouni L. Radiological findings in Behçet disease. *Pan African Medical Journal*. Jan, 2015;20(51). Doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2015.20.51.5928>
16. Yin L, Riminton DS, Nguyen M, Barnett MH, Reddel SW, Hardy TA. The spectrum of immune-mediated and inflammatory lesions of the brainstem: Clues to diagnosis. *Neurology*. Aug,



- 2019;93(9):390-405. Doi:  
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008015>
17. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. *Annals of Neurology*. Jan, 2018; 83(2);283-294. Doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25146>
  18. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. May, 2014; 5(3): 112–134. Doi: <https://doi.org/10.1177/2040622314523062>
  19. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis P. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum*. Aug, 2011;41(1):61–70. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.09.002>
  20. Davatchi F, Shams H, Rezaipoor M, Sadeghi-Abdollahi B, Shahram F, Nadji A, Chams-Davatchi C, Akhlaghi M, Faezi T, Naderi N. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *International Journal of Rheumatic Diseases*. Aug, 2010;13(3):246–252. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01546.x>