

Pseudotumor cerebri como una manifestación excepcional de la enfermedad de Behçet: Caso clínico

JOSEFINA DURÁN¹, MARISOL JURADO¹,
SERGIO JACOBELLI¹, GONZALO EYMIN², ENZO CASTIGLIONE³,
RAÚL VALENZUELA⁴, MIGUEL A. GUTIÉRREZ¹

Pseudotumor cerebri secondary to Behçet disease. Report of one case

The classical manifestations of Behçet disease are mouth and genital ulcers, cutaneous lesions and ocular involvement. The central nervous system is affected in 5 to 59% of the cases, usually in the form of meningoencephalitis or sinus venous thrombosis. We report a 17-year-old female presenting with a two weeks history of progressive headache, nausea and blurred vision. An initial magnetic resonance was normal. Fifteen days later she was admitted to the hospital due to progression of visual impairment. She gave a history of oral ulcers and arthralgias. A new magnetic resonance was normal. A lumbar puncture showed a cerebrospinal fluid with a protein concentration of 14 mg/dl, a glucose concentration of 64 mg/dl, 20 fresh red blood cells and a pressure of 26 cm H₂O. The diagnosis of a pseudotumor cerebri, secondary to Behçet disease was raised and the patient was treated with colchicine and acetazolamide. The evolution was torpid and an anterior uveitis was also found. After discharge, she continued with oral and genital ulcers and was treated with infliximab. Despite treatment, headache persists.

(*Rev Med Chile* 2010; 138: 334-337).

Key words: Behçet disease; Infliximab; Pseudotumor cerebri.

¹Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología.

²Departamento de Medicina Interna.

³Departamento de Oftalmología.

⁴Departamento de Neurología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recibido el 2 de junio de 2009, aceptado el 22 de diciembre de 2009.

Correspondencia a: Miguel A. Gutiérrez

Departamento de Inmunología Clínica y Reumatología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Marcoleta 350. Santiago.

Fono: 354 3079.

E-mail: gutierrez@med.puc.cl

La enfermedad de Behçet (EB) es una enfermedad inflamatoria multisistémica con manifestaciones variadas, que característicamente presenta úlceras orales y genitales, compromiso cutáneo (eritema nodoso, pseudofoliculitis) y compromiso ocular (uveitis o menos frecuente vasculitis retinal)¹. Existen otras manifestaciones como las gastrointestinales, neurológicas, de grandes vasos y pulmonares, en ocasiones con riesgo vital. El compromiso neurológico (CN) en la EB varía entre 5,3 y 59% de los casos en distintos estudios, dependiendo de la zona geográfica y los criterios usados para catalogarlo como "neuro-Behçet"^{2,3}. Las manifestaciones más frecuentes del neuro-Behçet son la meningoencefalitis y la trombosis de senos venosos⁴. Presentamos

a continuación una paciente con un síndrome neurológico infrecuente, *pseudotumor cerebri* (hipertensión endocraneana benigna) sin trombosis de senos venosos, que excepcionalmente puede ser secundario a una EB⁵.

Caso clínico

Mujer de 17 años sin antecedentes mórbidos con cuadro de dos semanas de evolución de cefalea bifrontal, pulsátil, sin patrón postural, de intensidad progresiva, asociado a náuseas, vómitos y alteración en la percepción del color, agregándose luego visión borrosa. Consultó ambulatoriamente, donde se encontró alteración del campo visual y

edema de papila. La resonancia magnética (RM) de cerebro fue normal. Quince días después se hospitalizó por cefalea continua y progresión de las alteraciones visuales. Dirigidamente se obtuvo una historia de úlceras orales a repetición de años de evolución y el último año se agregaron úlceras genitales. Además artralgiás de manos y muñecas. El examen físico demostró úlceras orales y acné severo nodular. El examen neurológico no tenía alteraciones, excepto por la presencia de edema de papila, con el resto del examen oftalmológico normal.

Se repitió la RM, incluyendo angiorresonancia con fase venosa y fue normal. La punción lumbar mostró un líquido ceforraquídeo (LCR) con proteínas de 14 mg/dl, glucosa 64 mg/dl, sin leucocitos, con 20 glóbulos rojos frescos, destacando presión de salida aumentada en 26 cm de agua. Al laboratorio tenía hematocrito 41,9%, hemoglobina 14,4 g/dl, recuento leucocitario 7.800/mm³, 2.500 linfocitos, recuento de plaquetas normales y VHS 13 mm en una hora. La función renal, pruebas hepáticas y electrolitos plasmáticos eran normales y la proteína C reactiva 1,0 mg/dl. La serología: ANA, ANCA, Anti DNA, perfil ENA, anticardiolipinas, y Anti Beta 2 glicoproteína-I fue negativa, al igual que la tipificación HLA B51.

Con estos elementos se diagnosticó un *pseudotumor cerebri* con sospecha de EB y se inició tratamiento con acetazolamida y colchicina.

Evolucionó tórpidamente con incremento de su cefalea y de las alteraciones visuales. Se descartó colocar una válvula derivativa por la anatomía desfavorable de sus ventrículos cerebrales. Se indicó pulsos de metilprednisolona iv (1.250 mg) y luego prednisona 60 mg/d. Se agregó al tratamiento de la cefalea, sospechándose etiología mixta, flunarizina y ciclobenzaprina. La cefalea cedió, pero continuó con alteraciones visuales, agregándose fotopsias. Un electroencefalograma descartó actividad ictal. Una segunda evaluación oftalmológica demostró una uveítis anterior que ayudó a configurar el diagnóstico de EB. Por este motivo se agregó al tratamiento esteroides oculares tópicos y ciclosporina oral (vo) (Figura 1).

Posterior al alta evolucionó con múltiples úlceras orales y genitales refractarias por lo que se inició tratamiento con infliximab 5 mg/kg, con buena respuesta en cuanto a las úlceras y compromiso ocular, pero con cefalea que ha sido difícil de manejar.

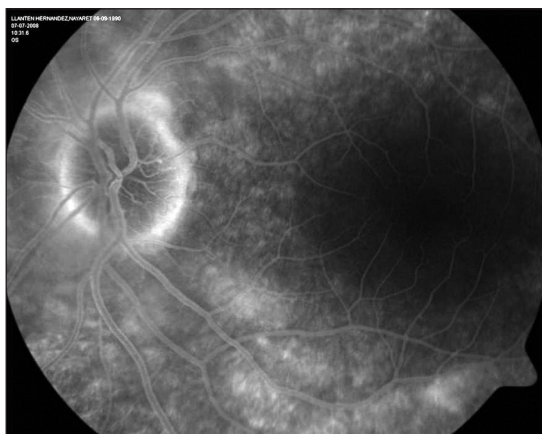


Figura 1. Angiografía retinal con fluoresceína, en sus tiempos tardíos muestra filtración del colorante a nivel papilar, de la pared vascular a superior de la papila y en diversos focos en relación a la arcada temporal inferior.

Discusión

Dado lo variadas que pueden ser las manifestaciones de la EB, se han creado criterios diagnósticos, entre los cuales los más usados son los del *International Study Group for Behçet's Disease* (1990) que incluyen como criterio mayor la presencia de úlceras orales recurrentes y como criterios menores (2 al menos): úlceras genitales, manifestaciones oculares, manifestaciones cutáneas y patergia. Nuestra paciente cumple con el criterio mayor y tres menores, lo que permite afirmar que su cuadro es secundario a EB¹.

La prevalencia de la EB varía según zona, concentrándose en la denominada "ruta de la seda". Mientras en Turquía llega a 80-420 casos cada 100.000 habitantes, en Europa sus valores se encuentran cercanos a 1-2 casos cada 100.000 habitantes^{1,6}. La frecuencia según género es similar, pero varía en distintas regiones. En hombres es de peor pronóstico, con inicio precoz y manifestaciones más severas, siendo en ellos más frecuente el compromiso del sistema nervioso central (SNC) y la pérdida de visión⁶.

Se ha asociado la EB al alelo HLA B51, llegando su prevalencia al máximo en algunos países de Asia, presente hasta en 81% de los pacientes, mientras que en occidente su valor es cercano a 10%².

Clásicamente se ha catalogado como una vasculitis, pero su patogenia no está clara y hay quienes plantean que se aproxima más a un sín-

drome autoinflamatorio¹⁷. Si bien no siempre se demuestran reacciones de tipo vasculíticas, como en la patergia o el compromiso del SNC, también hay elementos que hablan en contra de una base autoinflamatoria, como son la ausencia de episodios febriles recurrentes y el comienzo no necesariamente a edad temprana⁸.

El compromiso neurológico (CN) en la EB puede tener múltiples manifestaciones, con una alta prevalencia de cefalea que puede ser de etiología no ligada a la enfermedad⁹.

Se han descrito básicamente dos patrones de CN: compromiso parenquimatoso (CP) y no parenquimatoso (CNP). El CP es el más frecuente, constituyendo cerca de 70% de los casos. Este afecta en general zonas del tronco encefálico y parénquima periventricular. El CNP más frecuente es la hipertensión endocraneana. Entre éstos la mayoría son secundarios a trombosis de senos venosos, siendo el *pseudotumor cerebri* muy infrecuente, limitándose a reportes aislados en la literatura^{4,10,11} (Tabla 1). Dadas las diferencias en presentación clínica, de diagnóstico y pronóstico del CNP hay quienes plantean que debería catalogarse como "vasculo-Behçet" y no neuro-Behçet.

Cabe destacar el compromiso oftalmológico que tuvo nuestra paciente, con precoz alteración de agudeza visual, de visión de colores y de campo visual, que es sugerente de neuropatía óptica, la cual también se describe como infrecuente en EB, pudiendo ser uni o bilateral y recurrente¹².

Tabla 1. Clasificación del compromiso neurológico en la enfermedad de Behçet

Parenquimatoso
<ul style="list-style-type: none"> • Tronco encefálico • Difuso • Médula espinal
No parenquimatoso
<ul style="list-style-type: none"> • Trombosis venosa central: Hipertensión intracraneana • Aneurisma intracraneal • Aneurisma extracraneal
Otros infrecuentes
<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas psiquiátricos • Neuropatía óptica • Tipo tumoral • Meningitis aséptica • Pseudotumor cerebri • Polineuropatía periférica

En el caso aquí presentado el diagnóstico de su enfermedad fue simultáneo al compromiso neurológico, pero en series de neuro-Behçet esto es raro (menos del 10% de los casos), siendo lo más habitual que el compromiso neurológico aparezca entre 3 y 5 años de evolución^{4,10}.

Si bien la clásica histología del Behçet es una vasculitis de vaso pequeño, esto rara vez se demuestra a nivel de SNC, encontrándose zonas de células apoptóticas y un infiltrado inflamatorio perivascular¹³. En cuanto al estudio del compromiso neurológico en Behçet, el LCR puede ser normal y en caso de estar alterado los hallazgos más frecuentes son la pleocitosis y la hiperproteíorraquia. Se ha visto que la presencia de un líquido alterado es factor de mal pronóstico con riesgo de recurrencia. En los casos de CNP sólo hay alteración de la presión de salida^{4,6,10,11}. La imagen de elección es la RM que ha demostrado ser más sensible que la tomografía axial computada y ha hecho posible reconocer que la trombosis venosa cerebral puede ser un cuadro mucho más oligosintomático que como clásicamente se describía y así clínicamente indiferenciable de un pseudotumor cerebri¹⁴.

El manejo de la EB varía según las manifestaciones del paciente. Así, para las úlceras orales además del tratamiento tópico con corticoides y anestésicos, la colchicina es uno de los medicamentos más empleados. Hay evidencias que apoyan su utilidad en el eritema nodoso, úlceras y artritis en mujeres y en manifestaciones articulares en hombres¹⁵. También para este tipo de manifestaciones se ha usado azatioprina, ciclosporina y en series aisladas talidomida y dapsona, todos con buena respuesta¹. En casos refractarios se han empleado fármacos con actividad anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), existiendo un estudio aleatorio con etanercept y reportes con infliximab, con buenos resultados¹⁵⁻¹⁸. En cuanto a las manifestaciones oculares, esteroides sistémicos se combinan con inmunosupresores orales, existiendo evidencias que apoyan tanto la azatioprina como la ciclosporina. Sin embargo, en casos más severos lo recomendado es usar ciclosporina o la combinación de ambas¹⁶. En casos refractarios se ha usado interferón alfa con buena respuesta, pero dado que se basa en un solo estudio¹ y que tiene frecuentes efectos adversos, actualmente se prefiere el uso de antagonistas del TNF- α basado en series clínicas y trabajos retrospectivos, la mayoría con infliximab^{16,19,20}. Estos fármacos también actúan

a nivel de las manifestaciones mucocutáneas y articulares.

En cuanto al neuro-Behçet, su tratamiento está basado en reportes de casos por la baja prevalencia del mismo, además de la diversidad de sus manifestaciones. La recomendación de expertos en las guías de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) 2008, es el uso de corticoides como pulsos de metilprednisolona, seguido de prednisona oral, que se puede combinar con azatioprina, metotrexato o en casos severos ciclofosfamida¹⁶. Nuevamente, hay reportes de uso de fármacos antiTNF con buena respuesta. Así el bloqueo de TNF representa actualmente una buena alternativa para casos de Behçet refractario, lo que se condice con el rol de esta citoquina en la EB.

Referencias

1. Yazici H, Fresko I, Yurdakul S. Behçet's syndrome: disease manifestations, management, and advances in treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 148-55.
2. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1284-91.
3. Adnan Al-Araji DPK. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurology* 2009; 8: 192-204.
4. 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 (Pt 11): 2171-82.
5. Montalban J, Molins A, López M, Pigrau C, San Jose A, Codina A. Behçet's syndrome: intracranial hypertension without cerebral venous thrombosis. *Med Clin (Barc)* 1988; 90: 164-5.
6. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Islak C, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001; 248: 95-103.
7. Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, Gul A, Bongrand P, Roux H, et al. Overproduction of monocyte derived tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993; 20: 1544-9.
8. Yurdakul S, Yazici H. Behçet's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 793-809.
9. Saip S, Siva A, Altintas A, Kiyat A, Seyahi E, Hamuryudan V, et al. Headache in Behçet's syndrome. *Headache* 2005; 45: 911-9.
10. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265-9.
11. Joseph FG, Scolding NJ. Neuro-Behçet's disease in Caucasians: a study of 22 patients. *Eur J Neurol* 2007; 14: 174-80.
12. Voros GM, Sandhu SS, Pandit R. Acute optic neuropathy in patients with Behçet's disease. Report of two cases. *Ophthalmologica* 2006; 220: 400-5.
13. Arai Y, Kohno S, Takahashi Y, Miyajima Y, Tsutusi Y. Autopsy case of neuro-Behçet's disease with multifocal neutrophilic perivascular inflammation. *Neuropathology* 2006; 26: 579-85.
14. Biousse V, Ameri A, Bousser MG. Isolated intracranial hypertension as the only sign of cerebral venous thrombosis. *Neurology* 1999; 53: 1537-42.
15. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Hamuryudan V, Uysal O, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2686-92.
16. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1656-62.
17. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 744-5.
18. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S, et al. Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32: 98-105.
19. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, Kamali S, Kasapoglu E, Inanc M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2478-84.
20. Merino G, Varas G, Díaz G, Gutiérrez M, Massardo L, Pacheco D, et al. [Effectiveness of infliximab in patients with Behçet syndrome and severe uveoretinitis. Report of five cases]. *Rev Med Chile* 2006; 134: 875-82.