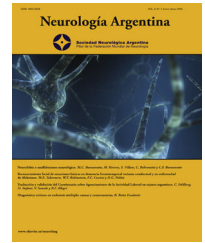




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Caso clínico

Enfermedad de Behçet asociada a HLA-B52 con compromiso multifocal del sistema nervioso central



Miguel Solé-Sabater^{a,*}, Candelaria González-González^b, Carlos E. Solé-Violán^c
y Gabriel Ortega-Toledo^d

^a Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Sección de Neuroradiología, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^c Servicio de Neurología, Unidad de Esclerosis Múltiple, Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^d Biología, School of Biological Sciences, College of Science and Engineering, University of Edinburgh, Edimburgo, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de octubre de 2021

Aceptado el 23 de noviembre de 2021

On-line el 22 de enero de 2022

Palabras clave:

Enfermedad de Behçet

HLA-B52

Meningismo

Neuroinmunología

Neurología

R E S U M E N

Introducción: La enfermedad de Behçet (EB) es un trastorno inflamatorio crónico recurrente multisistémico de origen desconocido. Las manifestaciones neurológicas tienen una prevalencia variable según las series (3-30%), aunque representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.

Caso clínico: Una mujer de 39 años de edad ingresó en el hospital por un estatus epiléptico asociado a una elevación de la temperatura corporal. En la anamnesis previa destacaban episodios recurrentes de fiebre alta (38-39°C), un agravamiento de sus cefaleas migrañosas y la aparición de una aftosis oral y vaginal fluctuante en los meses previos. Las pruebas complementarias revelaron una pleocitosis de predominio mononuclear en el LCR y una afectación parenquimatosa multifocal del sistema nervioso central en la RM, incluyendo lesiones hemisféricas, diencefálico-mesencefálicas y medulares. Entre los resultados de los análisis de sangre, se detectó la presencia de HLA-B52. La evolución clínica con corticoterapia y azatioprina fue favorable.

Discusión: El caso clínico expuesto cumple los criterios diagnósticos de EB. Se trata de una forma de manifestación de la enfermedad con compromiso parenquimatoso y no parenquimatoso del sistema nervioso central (SNC). La asociación con el HLA-B52 suscita el debate sobre la posible asociación entre este marcador molecular y la EB.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: solesabater@gmail.com (M. Solé-Sabater).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2021.11.001>

1853-0028/© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Behçet's disease associated with HLA-B52 with multifocal involvement of the central nervous system

A B S T R A C T

Keywords:

Behçet's disease
HLA-B52
Meningism
Neuroimmunology
Neurology

Introduction: Behçet's disease (BD) is a chronic and recurring multisystem inflammatory disorder of unknown origin. Its neurological manifestations have a variable prevalence (3–30%), however they are one of the main causes of morbidity and mortality among affected patients.

Case report: A 39-year-old woman was hospitalised after presenting status epilepticus associated with high fever. Her clinical history included recurring episodes of high fever (38–39 °C), aggravation of migraine headaches, and fluctuating oral and vaginal aphthosis in the previous months.

Complementary tests revealed she predominantly presented mononuclear pleocytosis in the cerebrospinal fluid, as well as a multifocal parenchymal affection of the Central Nervous System (as was observed in the magnetic resonance), including hemispheric, diacentric-mesencephalic, and medullary lesions. Moreover, blood tests detected HLA-B52 presence. Using corticotherapy and azathioprine showed a favourable clinical evolution.

Discussion: The presented clinical case meets the diagnostic criteria for BD. This case presents a parenchymal and non-parenchymal manifestation of the syndrome in the CNS. HLA-B52 presence suggests there might be an association between this molecular marker and Behçet's disease.

© 2022 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) es un trastorno autoinflamatorio crónico recurrente multisistémico de origen desconocido^{1,2}. Se le reconoce una distribución geográfica bien definida, que se concentra a lo largo de la antigua ruta de la seda, desde el este asiático hasta el Mediterráneo^{1,2}. Si bien se ha relacionado con numerosos factores ambientales y genéticos, actualmente se considera que la presencia del alelo HLA-B51 es el principal marcador de susceptibilidad^{3,4}.

Clínicamente la enfermedad se manifiesta por episodios recurrentes de aftas orales y vaginales, junto con inflamación ocular y afectación de otros órganos, como la piel, las articulaciones, el sistema nervioso central (SNC) o el tracto gastrointestinal^{1,2}. Las manifestaciones neurológicas se pueden clasificar en parenquimatosas (más frecuentes y graves) y no parenquimatosas. Entre las primeras destacan las lesiones troncoencefálicas, medulares y hemisféricas, así como la presencia de signos piramidales aislados, mientras que entre las segundas se incluirían procesos como las trombosis de senos venosos, la hipertensión intracraneal y las meningitis asépticas recurrentes^{1,2,5}.

Según la guía de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR) 2018, el tratamiento de elección de los brotes agudos de EB con afectación parenquimatosa del SNC son la azatioprina y los pulsos intravenosos de glucocorticoides. En casos de recaídas frecuentes o refractariedad, se propone el uso de inhibidores del TNF- α (infliximab, adalimumab). Por otra parte, cuando se produce una trombosis de senos venosos se recomiendan glucocorticoides a altas dosis y anticoagulación durante seis meses. Como

tratamiento de mantenimiento se postula, en primera línea, la azatioprina⁶.

Presentamos un caso paradigmático de neuro-Behçet con implicación de múltiples estructuras del SNC y meningitis asépticas recurrentes.

Caso clínico

Una mujer de 39 años de edad de etnia caucásica, con antecedentes de migraña sin aura diagnosticada 24 meses antes, fue ingresada en el hospital por un estatus epiléptico asociado a fiebre alta. A su llegada al servicio de Urgencias se le administraron fármacos anticonvulsivos y se le practicó una intubación orotraqueal. La exploración física previa al procedimiento reveló un estado estuporoso, un signo de Hoffman bilateral y una hiperreflexia generalizada. Se le efectuó un análisis de sangre, en el que se observó una elevación de reactantes de fase aguda, una tomografía computarizada (TC) cerebral sin contraste, que no mostró alteraciones, y una punción lumbar que dio salida a un líquido cefalorraquídeo (LCR) claro y con una presión de apertura de 30 cm de agua. El análisis citoquímico del LCR reveló una pleocitosis de 230 leucocitos/mm³ (55% mononucleares), normoglucorraquia y unas proteínas totales de 0,89 g/L. Los análisis microbiológicos y de biología molecular no mostraron indicios de ningún microorganismo causante de la enfermedad, aunque ante la sospecha diagnóstica de meningitis aguda, se inició un tratamiento antibiótico empírico con ceftriaxona y vancomicina. Dos días después se le realizó una resonancia magnética (RM) cerebral con contraste, que mostró una alteración multifocal de la señal, afectando a estructuras hemisféricas

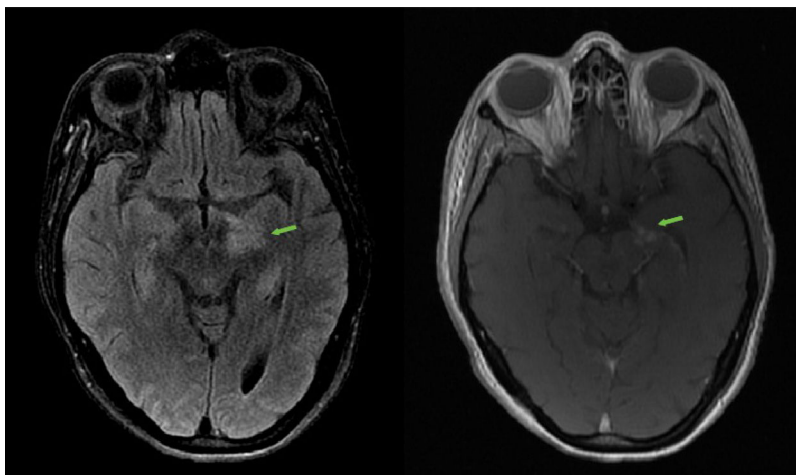


Figura 1 – Izquierda: Cortes axiales, secuencia T2/FLAIR. Se observa una hiperintensidad en la región subtalámica izquierda que se extiende al uncus y la región parahipocámpica ipsilaterales. Derecha: Corte axial, secuencia T1 con contraste. Se identifica un realce nodular multifocal intralésional.

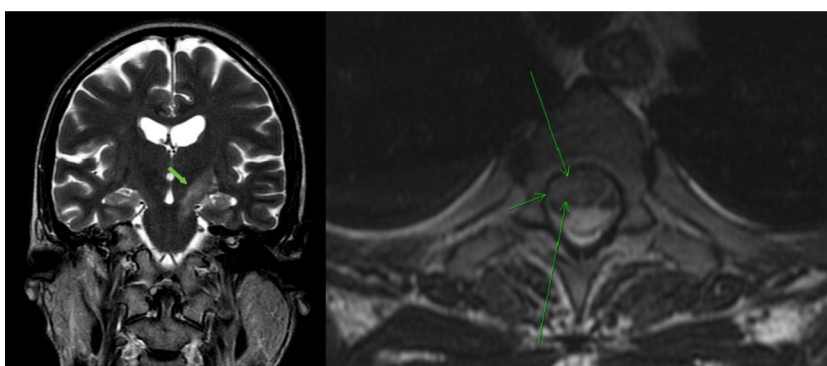


Figura 2 – Izquierda: Corte coronal, secuencia T2/FLAIR. Se observa la extensión caudal de la lesión subtalámica izquierda hacia el pedúnculo cerebral ipsilateral. Derecha: Corte axial, secuencia T2. Se identifica una lesión focal intramedular a nivel dorsal alto.

profundas, mesencéfalo-diencefálicas izquierdas y temporal derecha, así como también a la médula dorsal alta (figs. 1 y 2). Dichas imágenes fueron interpretadas como sugestivas de una EB, aunque el diagnóstico diferencial era amplio y debía incluir, entre otros, procesos tales como las encefalitis mediadas por anticuerpos antineuronales, la sarcoidosis y algunas entidades infecciosas como la tuberculosis y la toxoplasmosis.

Cuando se pudo extubar a la enferma, se llevó a cabo una anamnesis reglada, en la que explicó que en los cuatro últimos meses había sufrido paralelamente episodios recurrentes de fiebre alta (38-39°C), un agravamiento de sus cefaleas migrañosas y la aparición de una aftosis oral y vaginal fluctuante.

El proceso diagnóstico continuó mediante la realización de los siguientes exámenes:

- TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis: sin alteraciones significativas.
- Prueba de la patergia: negativa.
- Examen oftalmológico y ginecológico: sin hallazgos patológicos.
- Electroencefalograma: breves brotes de ondas theta de morfología aguda y pequeña amplitud localizados en la región temporal izquierda y sin expresión clínica concomitante.
- Análisis de sangre y LCR incluyendo pruebas de autoinmunidad, serologías y técnicas de biología molecular para la detección distintos microorganismos: el único resultado destacable fue la presencia de un HLA-B52.

Tras finalizar el tratamiento antibiótico empírico, se permitió su alta hospitalaria, totalmente asintomática, con una pauta terapéutica de levetiracetam.

Dos semanas más tarde ingresó nuevamente por una cefalea de localización occipital irradiada hacia la nuca y fiebre de 39°C. El análisis de LCR mostró una pleocitosis de 250 leucocitos/mm³ de predominio polimorfonuclear (88%), normoglucorraquia e hiperproteorraquia de 0,87 g/L. Tras obtener nuevamente resultados microbiológicos y de biología molecular negativos para los principales microorganismos causantes de meningitis, se decidió tratar durante cinco días con bolos de metilprednisolona a una dosis de 1 g diario por vía intravenosa. La respuesta clínica fue excelente y los controles citoquímicos del LCR mostraron una normalización del

proceso inflamatorio. Tras esta respuesta al tratamiento corticoideo, se asumió el diagnóstico de neuro-Behçet probable, y se le dio el alta con dosis decrecientes de prednisona y azatioprina. Seis meses después del alta hospitalaria, no había vuelto a experimentar ningún nuevo episodio clínico relacionado con su enfermedad.

Discusión

El caso clínico expuesto cumple los criterios diagnósticos ISG (1990) e ICBD (2013) para la EB^{7,8}. Se trata de una forma de manifestación de la enfermedad con afectación parenquimatosa y no parenquimatosa del SNC, resultando especialmente llamativa la presencia de extensas lesiones hemisféricas, diencefalo-mesencefálicas y medulares con mínima expresión clínica. Esta distribución es concordante con los resultados publicados en la bibliografía. Según la mayoría de estudios, la principal localización de las lesiones se sitúa en el tronco del encéfalo, seguida de la médula espinal y de los hemisferios cerebrales^{1,2,5}.

La expresión clínica consistente en crisis epilépticas, meningismo y signos piramidales aislados también estaría en consonancia con los datos disponibles^{1,2,5}. El comienzo de la migraña a los 37 años de edad, coincidiendo con los primeros episodios de aftosis orogenital, y su agravamiento progresivo sugieren del mismo modo una probable relación con esta enfermedad.

La EB es un trastorno autoinflamatorio de etiología desconocida que se relaciona con diversos factores ambientales y genéticos. En la actualidad se considera que la presencia del alelo HLA-B51 es su principal marcador de susceptibilidad^{3,4}. No obstante, la identificación del HLA-B52 en el caso clínico presentado suscita el debate de la posible asociación entre este marcador molecular y la EB. En este sentido, algunos autores han descrito series de casos con presencia de HLA-B52^{9,10}, aunque hasta la fecha su relación no ha podido ser demostrada^{3,4}.

En cuanto a la respuesta terapéutica y la evolución clínica, cabe destacar que el primer episodio de meningoencefalitis remitió en una semana con tratamiento de sostén y antibioterapia empírica, sin la administración de fármacos inmunomoduladores. No obstante, la aparición de un segundo brote un mes más tarde, la excelente respuesta a los corticoides y la remisión clínica de la enfermedad pasados seis meses tras el inicio de una pauta de prednisona y azatioprina, ponen de manifiesto la naturaleza inflamatoria de la misma.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8:192-204.
2. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behçet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;39:101906.
3. Gur M, Golcuk M, Gul A, Erman B. Molecular dynamics simulations provide molecular insights into the role of HLA-B51 in Behçet's disease pathogenesis. *Chem Biol Drug Des*. 2020;96:644-58.
4. de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillemin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1287-96.
5. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *The Neuro-Behçet Study Group*. *Brain*. 1999;122:2171-82.
6. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Advances in the Treatment of Behçet's Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23:47.
7. Criteria for diagnosis of Behçet's, disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
8. 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, specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:338-47.
9. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991;50:351-3.
10. Shahneh FZ, Hamzavi F, Bayazi B, Bandehagh A, Baradaran B. New insights into HLA class I association to Behçet's syndrome in Iranian Azari patients. *Auto Immun Highlights*. 2013;4:101-2.