

# Neurobehçet de presentación precoz

M. Moraleda-Cibrián<sup>a</sup>, M.A. Aracil-Martínez<sup>a</sup>, G. Ercilla-González<sup>b</sup>,  
J. Ros-Viladoms<sup>c</sup>, V. Cusí-Sánchez<sup>d</sup>, E. González-Pascual<sup>c</sup>, M. Pineda<sup>a</sup>

## EARLY ONSET NEUROBEHÇET'S DISEASE

**Summary.** Introduction. Behçet's disease is difficult to diagnose in infancy due to the absence of early clinicopathological pathognomonic symptoms. There have been reports of patients in whom the onset of the disease occurred during the first months of their lives. Case report. We describe here the case of a 12-year-old female from Pakistan whose first symptoms appeared at the age of 6 months in the form of fever and skin lesions. The first neurological symptoms appeared at the age of 5 years in the form of ophthalmoplegia, followed by ataxia and dysmetria. Magnetic resonance imaging of the head was a valuable aid in the study of the vascular alterations. She also presented abdominal pains, arthromyalgia, ulcers in the mouth and severely delayed weight gain. Yet, we were finally guided towards a diagnosis by the appearance of ulcers on the genitals, which do not usually occur until puberty, as well as the findings from the skin biopsy study. The serological study revealed the presence of antigen B08. Establishing therapy with methylprednisolone and later with azathioprine brought about the practically complete remission of the clinical picture. Conclusions. Behçet's disease, which has been infrequent in our country up till now, is a condition to be taken into account, especially in young female patients from countries with a high incidence rate of oral and genital ulcers, accompanied by neurological symptoms. Knowledge of this syndrome and performing appropriate complementary studies are essential to be able to reach an early diagnosis and for establishing suitable treatment. [REV NEUROL 2006; 42: 150-2]

**Key words.** Ataxia. Immigration. Infantile forms. Neuroimaging. Vasculitis.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Behçet fue descrita por primera vez en 1937 por el dermatólogo turco Hulusi Behçet. Es una enfermedad inflamatoria multisistémica de carácter crónico y curso recurrente. Su etiología se desconoce, aunque se sugieren algunas causas, como infecciones virales, exposición a tóxicos (organofosforados), trastornos en la coagulación y alteraciones inmunológicas [1]. En 1978, O'Duffy estableció los primeros criterios diagnósticos, que en 1989 el Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet amplió a cinco: úlceras orales recurrentes, como criterio mayor, y al menos dos de los siguientes criterios menores: úlceras genitales, lesiones cutáneas, lesiones oculares y test de la patergia positivo, que aumentan la sensibilidad y especificidad diagnóstica [2]. Existen, sin embargo, otras posibles manifestaciones clínicas, como mono o poliartritis, afectación gastrointestinal, síntomas neurológicos, síndrome nefrótico, amiloidosis, etc., aunque ninguna de ellas se considera criterio diagnóstico.

Se describió inicialmente en varones, con una relación 11:1 respecto al sexo femenino, de entre 20 y 30 años de edad; es rara su aparición durante la edad escolar y excepcional en los primeros años de vida, aunque en la actualidad existen casos descritos por diferentes autores [3]. Cursa en forma de brotes recurrentes. La sintomatología puede aparecer a lo largo de los años y es poco frecuente que se realice el diagnóstico antes de los 15 años. Durante los brotes, la fiebre con aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) son constantes.

La histopatología de esta enfermedad se evidencia en todos los sistemas y órganos afectados: vasculitis con infiltrados perivasculariales de linfocitos y células mononucleares, necrosis fibrinoide y obliteración en la luz de los vasos.

La dificultad en el diagnóstico de dicha enfermedad en la infancia radica en el hecho de que no aparecen todas las manifestaciones clinicopatológicas patognomónicas y que su confirmación requiere el cumplimiento de los criterios anteriormente expuestos. Ello supone un problema importante, sobre todo durante esta etapa. Presentamos a un paciente de inicio muy precoz.

## CASO CLÍNICO

Niña de 12 años de edad, de origen paquistaní, de padres consanguíneos y hermanos sanos. A partir de los 6 meses y hasta los 3 años presentó varios episodios de fiebre recurrentes, acompañados de lesiones cutáneas inespecíficas. Todos los estudios de fiebre de origen desconocido fueron negativos. A los 5 años se objetivó paresia del VI par craneal, dolores abdominales, artromialgias y fiebre. A los 6 años, además de los síntomas anteriores, presentó ataxia, dismetría, oftalmoplejía y grave retraso ponderal; se le administraron corticoides y analgésicos, y remitieron dichas manifestaciones clínicas. Los parámetros analíticos VSG y PCR estaban elevados y coincidían con los diferentes brotes. Los estudios de serología reumática fueron negativos. La primera resonancia magnética (RM) craneal realizada durante este brote mostró pequeñas lesiones hipodensas en zona paramedial izquierda del mesencéfalo, núcleo talámico izquierdo y zona capsulotalámica bilateral (Fig. 1). Entre los 8 y 9 años aparecieron aftas bucales, hipertensión de origen renal y persistió el retraso pondoestatural. Se realizó biopsia de una lesión cutánea en el pie, que mostró infiltrado inflamatorio crónico mixto en dermis media y alrededor de los vasos, dilatación de vasos capilares y vénulas en dermis superficial con extravasación de hematíes y trombosis fibrinosa en vasos arteriales, que ocluía la luz. Esta biopsia apoyó la sospecha de neurobehçet (Fig. 2).

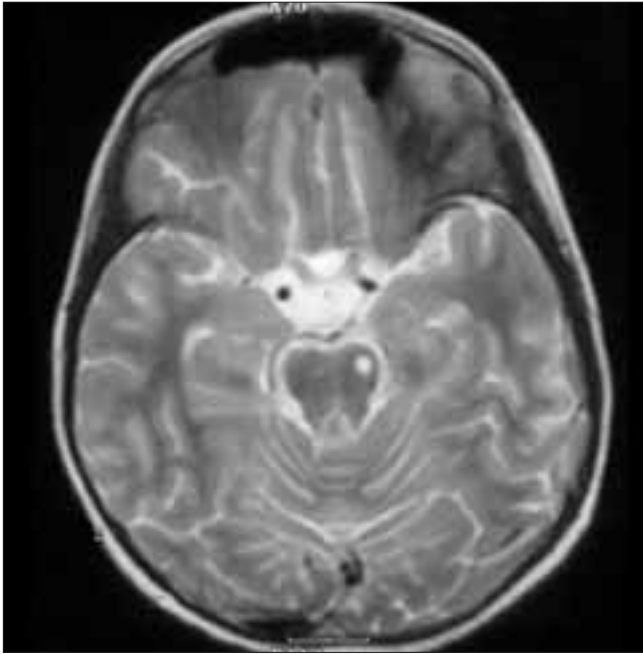
A los 10 años presentó un brote grave de dolor muscular, artritis, oftalmoplejía, ataxia, dismetría, y aftas bucales recidivantes, anorexia, fiebres altas y molestias oculares, por lo que se decidió el ingreso hospitalario. Se practicó una nueva RM craneal, que mostró nuevas lesiones en forma de infartos lacunares en tronco y cerebelo (Fig. 3). La prueba de patergia fue negativa. Se confirmó el diagnóstico al constatar la presencia de las úlceras genitales. Reinterrogada la familia, reconocieron la existencia de estas úlceras desde los 8 años de edad. El estudio serológico mostró la presencia del

Aceptado tras revisión externa: 15.06.05.

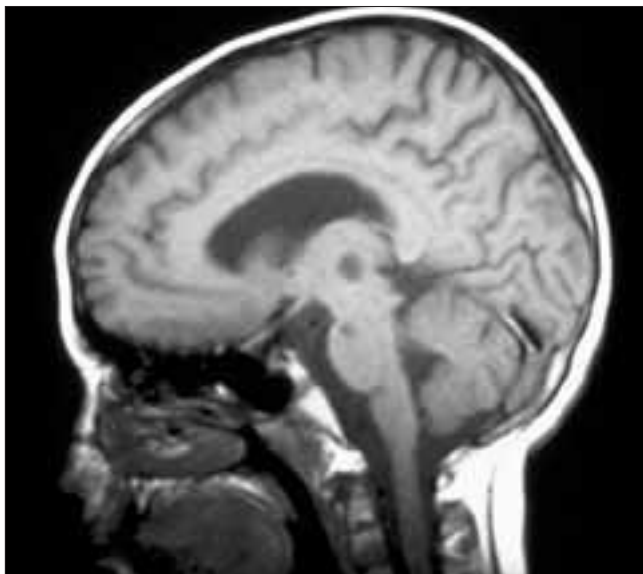
<sup>a</sup> Servicio de Neuropediatría. <sup>b</sup> Laboratorio de Inmunología ICI. <sup>c</sup> Sección de Reumatología. <sup>d</sup> Departamento de Anatomía Patológica. Consorci Hospitalari Clínic-Sant Joan de Déu. Esplugues de Ll., Barcelona, España.

Correspondencia: Dra. Marta Moraleda Cibrián. Servicio de Neuropediatría. Consorci Hospitalari Clínic-Sant Joan de Déu. Pg. Sant Joan de Déu, 2. E-08950 Esplugues de Ll. (Barcelona). Fax: +34 934 202 994. E-mail: mmoraledac@hotmail.com

© 2006, REVISTA DE NEUROLOGÍA



**Figura 1.** RM craneal, corte sagital en T<sub>2</sub>, que muestra una lesión hipodensa en protuberancia izquierda.



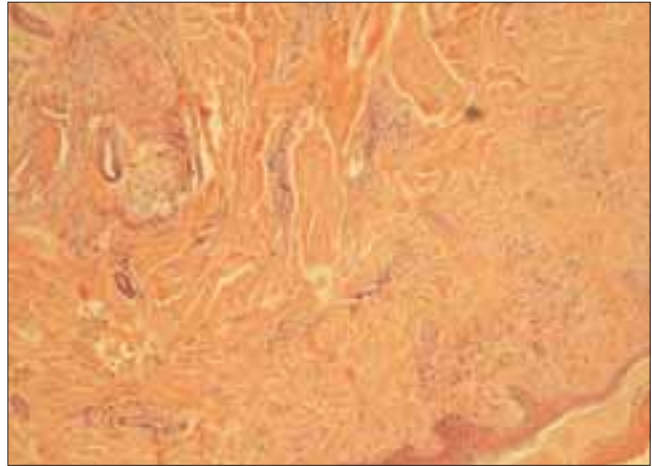
**Figura 3.** RM craneal, corte sagital en T<sub>2</sub>, que muestra varias lesiones hipodensas en tronco del encéfalo de tamaño considerable.

antígeno B08, y el B51 fue negativo. En este brote se inició tratamiento con metilprednisolona diaria por vía endovenosa durante tres semanas, y se añadió azatioprina para la remisión del brote. En la actualidad mantiene tratamiento inmunosupresor en dosis bajas, y persiste una leve disimetría de extremidades superiores y dificultad a la mirada superior.

## DISCUSIÓN

Es una enfermedad frecuente en las poblaciones denominadas de la 'Ruta de la Seda', pero que hoy en día, debido al fenómeno de la inmigración, se está convirtiendo en una entidad de mayor incidencia en países occidentales.

Existen unas características clínicas diferenciales en las for-



**Figura 2.** Biopsia de una lesión cutánea en el pie, que muestra infiltrado inflamatorio crónico mixto en dermis media y alrededor de los vasos, dilatación de vasos capilares y vénulas en dermis superficial, con extravasación de hematíes y trombosis fibrinosa en vasos arteriales, que ocluye la luz.

mas precoces de esta enfermedad [3-7]. La distribución entre sexos varía, para ser claramente más frecuente en niñas [1,3], todo y que existen series que muestran igualdad entre los dos sexos [6]. Las aftas orales aparecen en el 96-100% de los casos [1,6], y es la manifestación inicial más frecuente, aunque no la causa más habitual de consulta. Las úlceras genitales no suelen presentarse hasta la pubertad (media: 11,9 años) [6]. Las úlceras perianales son prácticamente exclusivas de la infancia. Sin embargo, dicha manifestación suele ocultarla los familiares de los pacientes por razones culturales y religiosas. Las lesiones cutáneas también son frecuentes en la infancia (eritema nodoso en extremidades inferiores y pioderma en extremidades superiores e inferiores [5]). La afectación articular en forma de artralgiyas y artritis son más frecuentes que en la edad adulta y suelen cursar sin secuelas. Las alteraciones gastrointestinales, aunque con una prevalencia moderada, suelen ser inespecíficas y presentarse como cuadros menores, aunque existen excepciones, como el caso que hemos presentado. Las lesiones oculares son menos frecuentes que en la edad adulta. Niños con determinados tipos de *locus* del antígeno de histocompatibilidad (HLA) e hipergammaglobulinemia presentan panuveítis bilateral o uveítis posterior variable, con evolución favorable [1]. Las alteraciones vasculares (trombosis venosa) y amiloidosis son poco frecuentes en la infancia. Debemos tener en cuenta que existen casos de inicio muy precoz que pueden presentarse con cuadros recurrentes de fiebre, lesiones cutáneas y artralgiyas. Algunos autores proponen distinguir dos tipos de enfermedad de Behçet en la infancia:

- *Forma pediátrica en menores de 16 años:* correspondería en general a formas incompletas [4], en las que todavía no se cumplen todos los criterios. El 15% de estos pacientes tienen un familiar de primer grado afectado.
- *Forma juvenil en mayores de 16 años:* suelen cumplir todos los criterios y son formas más parecidas a la adulta.

No existen, sin embargo, diferencias respecto a las manifestaciones que empeoran el pronóstico, que son las lesiones vasculares y neurológicas. Las manifestaciones neurológicas suelen aparecer a los 4-6 años de iniciarse la enfermedad [7,8]; consisten fundamentalmente en afectación parenquimatosa del sistema nervioso central: meningoencefalitis, oftalmoparesia, ataxia, hiper-

tensión endocraneal por trombosis venosa central, psicosis orgánica, e incluso puede haber afectación del sistema nervioso periférico en forma de polineuropatía. En un paciente joven que presenta un primer brote con afectación exclusivamente neurológica con lesiones extensas, sobre todo en ganglios basales, se debe hacer el diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple [8].

La RM, en la actualidad, es el método más sensible para el estudio de los enfermos con neurobehçet [9], ya que nos permite localizar las lesiones y determinar el grado de evolución. Es especialmente útil en las lesiones agudas que aparecen como lesiones grandes, hipodensas en T<sub>2</sub> y que captan contraste. Posteriormente disminuyen de tamaño, y lo más frecuente es que persistan pequeñas lesiones vasculares. También pueden existir casos asintomáticos que presentan anomalías en la RM, los casos de neurobehçet subclínicos. Estudios con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) han demostrado alteración del flujo cerebral en dichos casos.

En la enfermedad de Behçet se han descrito una serie de antígenos específicos: con afectación ocular (HLA-B5), con artritis (HLA-B27) y con lesiones cutáneas (HLA-B12) [3].

En el tratamiento se utilizan varios agentes terapéuticos:

- *Corticoides*: eficaces en el control clínico al inicio de la enfermedad.

- *Inmunosupresores* (*azatioprina, ciclosporina, clorambucil, etc.*): utilizados como tratamiento de mantenimiento.
- *Colchicina*: fármaco relativamente inocuo, y que puede producir una respuesta favorable.
- *Talidomida*: se ha utilizado cuando fracasan los otros fármacos. Para su utilización se requiere el consentimiento familiar por los efectos secundarios teratógenos conocidos y un estricto control debido a la posibilidad de producir una polineuropatía axonal de predominio sensitivo [10,11].
- *Plasmaféresis*: se ha utilizado como otra opción terapéutica en casos graves.

En conclusión, la enfermedad de Behçet constituye una entidad poco frecuente, sobre todo en nuestro medio, y aumenta debido al fenómeno de la inmigración. La confirmación del diagnóstico en los casos pediátricos resulta difícil debido a la alta incidencia de formas incompletas, por lo que debe considerarse como una entidad a tener en cuenta en niñas originarias de áreas de incidencia alta, con fiebre, VSG elevada y aftas orales recurrentes. Resulta imprescindible llegar al diagnóstico lo antes posible, sobre todo en las formas precoces, para instaurar un tratamiento y evitar las graves secuelas neurológicas que pueden presentarse.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. De Albuquerque PR. Behçet's disease in childhood. *J Pediatr* (Rio J) 2002; 78: 128-32.
2. International Study Group for Behçet Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
3. Ammann AJ, Johnson A, Fyfe GA, Leonards R, Wara DW, Cowan MJ. Behçet syndrome. *J Pediatr* 1985; 107: 41-3.
4. Rakover Y, Adar H, Tal I, Lang Y, Kedar A. Behçet disease: long-term follow-up of three children and review of the literature. *Pediatrics* 1989; 83: 986-92.
5. Mundy TM, Miller JJ. Behçet's disease presenting as chronic aphthous stomatitis in a child. *Pediatrics* 1978; 62: 205-8.
6. Koné PI, Yurdakul S, Bahabri SA, Shafae N, Özdoğan H, et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998; 132: 721-5.
7. Grippo J, Zocchi G, Fleiderman S, Asís A. Enfermedad de Behçet en la infancia: calcificaciones corticoencefálicas. *Rev Neurol* 2002; 35: 209-11.
8. Serdaroglu P. Behçet's disease and the nervous system. *J Neurol* 1998; 245: 197-205.
9. Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B, Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1996; 38: 761-8.
10. Shek LP, Lee YS, Lee BW. Thalidomide responsiveness in an infant with Behçet's syndrome. *Pediatrics* 1999; 103: 1295-7.
11. Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatism* 2001; 40: 933-8.

#### NEUROBEHÇET DE PRESENTACIÓN PRECOZ

**Resumen.** Introducción. La enfermedad de Behçet es de difícil diagnóstico en la infancia debido a la ausencia de manifestaciones clinicopatológicas patognomónicas precoces. Se han descrito pacientes de inicio desde los primeros meses de vida. Caso clínico. Niña de 12 años de origen paquistaní, cuyas primeras manifestaciones aparecieron a los 6 meses en forma de fiebre y lesiones cutáneas. A los 5 años surgió la primera manifestación neurológica en forma de oftalmoplejía, posteriormente ataxia y dismetría. La resonancia magnética craneal resultó útil en el estudio de las alteraciones vasculares. También presentó dolores abdominales, artromialgias, úlceras orales y grave retraso ponderal. Pero fueron las úlceras genitales, que no suelen presentarse hasta la pubertad, así como el resultado de la biopsia cutánea, lo que orientó hacia el diagnóstico. El estudio serológico mostró la presencia del antígeno B08. La instauración de tratamiento con metilprednisolona y posteriormente azatioprina supuso la remisión prácticamente completa del cuadro clínico. Conclusiones. La enfermedad de Behçet, infrecuente hasta ahora en nuestro país, es una entidad a tener en cuenta, especialmente en niñas procedentes de países con alta incidencia de úlceras orales y genitales, acompañadas de manifestaciones neurológicas. El conocimiento de dicho síndrome y la realización de estudios complementarios adecuados es imprescindible para un diagnóstico precoz y la instauración de un tratamiento adecuado. [REV NEUROL 2006; 42: 150-2] **Palabras clave.** Ataxia. Formas infantiles. Inmigración. Neuroimagen. Vasculitis.

#### NEUROBEHÇET DE APRESENTAÇÃO PRECOCE

**Resumo.** Introdução. A doença de Behçet é de difícil diagnóstico na infância devido à ausência de manifestações clinicopatológicas patognomónicas precoces. Descreveram-se doentes com início desde os primeiros anos de vida. Caso clínico. Menina de 12 anos de idade, de origem paquistanesa, em que as primeiras manifestações apareceram aos 6 meses sob forma de febre e lesões cutâneas. Aos 5 anos aparece a primeira manifestação neurológica sob forma de oftalmoplegia, posteriormente ataxia e dismetria. A ressonância magnética craniana foi útil para o estudo das alterações vasculares. Também apresentou dores abdominais, artromialgias, úlceras orais e grave atraso ponderal. No entanto, foram as úlceras genitais, que habitualmente não se apresentam até à puberdade, assim como o resultado da biopsia cutânea, que nos orientou para o diagnóstico. O estudo serológico revelou a presença do antígeno B08. A instituição do tratamento com metilprednisolona e posteriormente azatioprina presumiu a remissão praticamente completa do quadro clínico. Conclusões. A doença de Behçet, até agora rara no nosso país, é uma entidade a ter em conta, especialmente em meninas originárias de países com alta incidência de úlceras orais e genitais, acompanhadas de manifestações neurológicas. O conhecimento da referida síndrome e a realização de estudos complementares adequados é imprescindível para um diagnóstico precoce e a instituição de um tratamento apropriado. [REV NEUROL 2006; 42: 150-2] **Palavras chave.** Ataxia. Formas infantís. Imigração. Neuroimagem. Vasculite.