

NEURO-BEHÇET

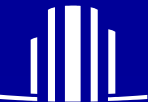
Dr. A. Vidaller
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge
(Barcelona)

Sevilla, 01.10.10



INTRODUCCION

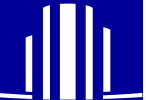
- La Enfermedad de Behçet (EB) fue descrita en 1937 como la “clásica triada”: úlceras orales, úlceras genitales y uveítis
- Es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica (cutánea, articular, gastro-intestinal, vascular, renal, cardiopulmonar o neurológica - NRB -) de etiología desconocida
- Típicamente afecta a adultos jóvenes (20-40 a) con una ratio V/M de 11:1 a 1:1 según los diferentes países
- La prevalencia es mayor en la antigua Ruta de la Seda: 80-420 en Turquía, 10-20 en Japón, 5 en España o <1 en GB o EEUU, por 100.000 habitantes



PATOGENIA

Actividad inmune exagerada desencadenada por la exposición a un agente (infeccioso?) que presenta una reacción cruzada con péptidos humanos en individuos con una predisposición genética = vasculitis?!?! (Hadfeld, 1997)

- Activación de TH con reducción de TS
- Incremento actividad PMN (IL-8) y niveles de G-CSF
- Elevada producción de IFN- γ y TNF- α
- Activación endotelial (niveles altos de NO)
- Elevada prevalencia de HLA-B51 (y más severa?)
- Otros genes no-HLA: ICAM-1, FMF, NO synthase, VEGF genes

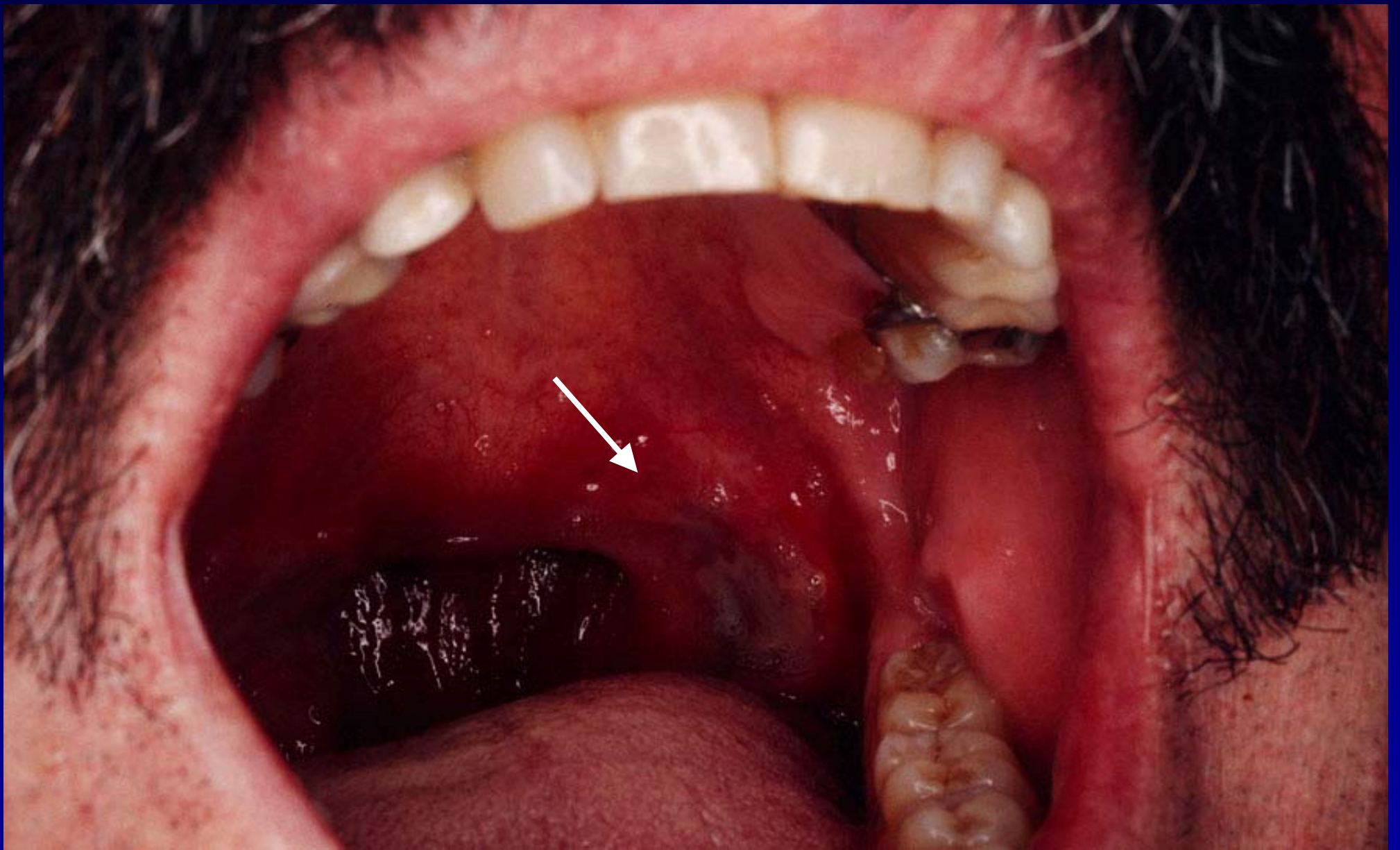


CRITERIOS DIAGNOSTICOS

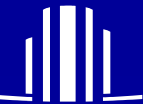
(International Study Group for BD, 1990)

- **Úlceras recurrentes orales (> o <1 cm, herpetiformes), observadas por un médico o paciente, recurrentes al menos 3 veces en 1 año**
- **Más al menos 2 de los siguientes criterios:**
 - **Úlceras recurrentes genitales**
 - **Afectación ocular: uveitis, hipopion, vasculitis retiniana**
 - **Afectación cutánea: Eritema nudoso, pseudofoliculitis, papulopústulas, nódulos acneiformes**
 - **Patergia positiva: nódulo aséptico eritematoso >2 mm a las 24-48h punción s.c., por un médico**



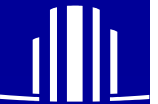


Úlceras orales mayores (dolorosas)





Úlcera típica: redondeada, con un borde eritematoso y una pseudo-membrana amarillenta en la superficie



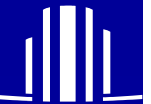


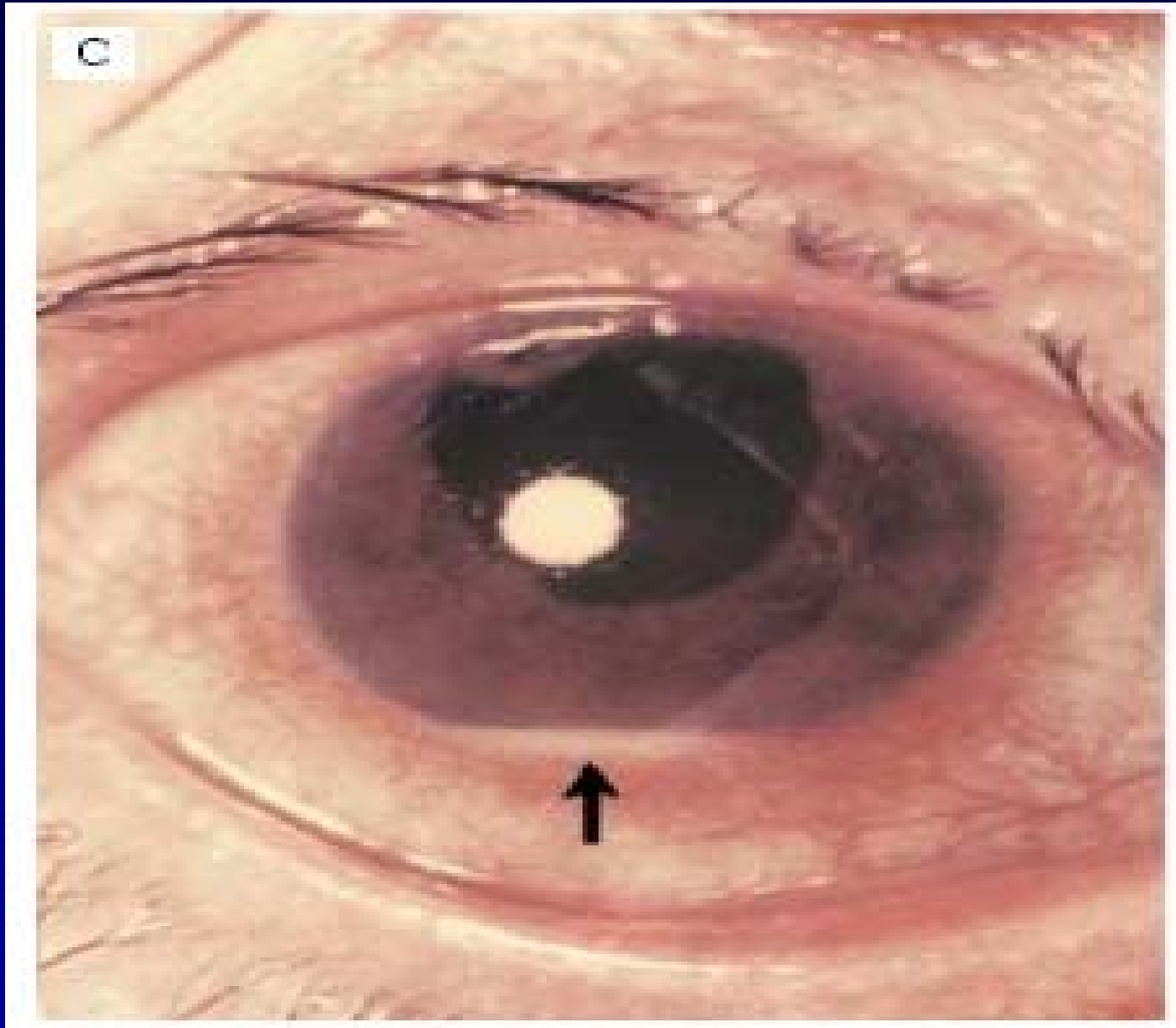
Úlcera oral (suele curar en unos 10 días sin cicatriz)



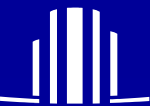


Úlceras genitales (dolorosas y sí suelen dejar cicatriz)



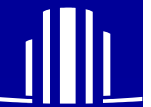


Hipopion. (*N Engl J Med* 1999;341:1284-91)



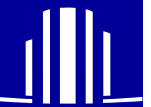


Uveitis posterior



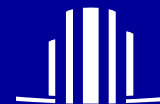


Vasculitis retiniana



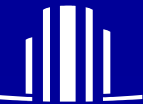


Lesiones papulo-pustulares



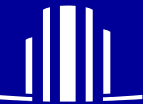


Eritema nodoso





Test de Patergia



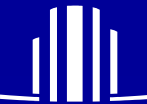
NEURO-BEHÇET (NRB)

- Presente en 3-44% de los pacientes con EB (España 12,5-31,3%; HUB 20/100). En una serie autopsica, 20% de 170 casos con EB presentaban afectación NRL
- Típicamente afecta a adultos jóvenes (20-40 a.). Más frecuente en hombres (y grave)
- Suele aparecer despues de 5-6 a. de la EB (7,5% al inicio; 3% incluso puede precederla)
- Las pales. causas de mortalidad son por afectación NRL o vascular
- Dg es difícil → DD con infecciones, EM, AVC, neoplasias (M1 o linfomas SNC). Necesidad de neuroimagen: TAC y RM
- Curso: brotes o progresivo → secuelas
- Dos tipos: PARENQUIMATOSO y NO-parenquimatoso



AFECTACIÓN PARENQUIMATOSA (I)

- **Más frecuente (y severa)**
- **El inicio suele ser brusco, con una evolución sub-aguda**
- **Localizaciones: tronco encefálico (TE) (más típico), TE “plus”, ganglios basales, hemisferio, médula espinal**
- **Lesiones únicas, asimétricas con extensión caudal, a veces con efecto de masa o captación de contraste en anillo.**
- **Diferentes de otras E sistémicas (vasculitis):**
 - LES: afectación cortical
 - EM o sarcoidosis: lesiones periventriculares
- **Las lesiones se correlacionan bien con la clínica**
- **Clínica: cefalea, piramidalismo (bilat.), hemiparesia (unilat.), fiebre, alteraciones conductuales, meningismo, convulsiones,...**



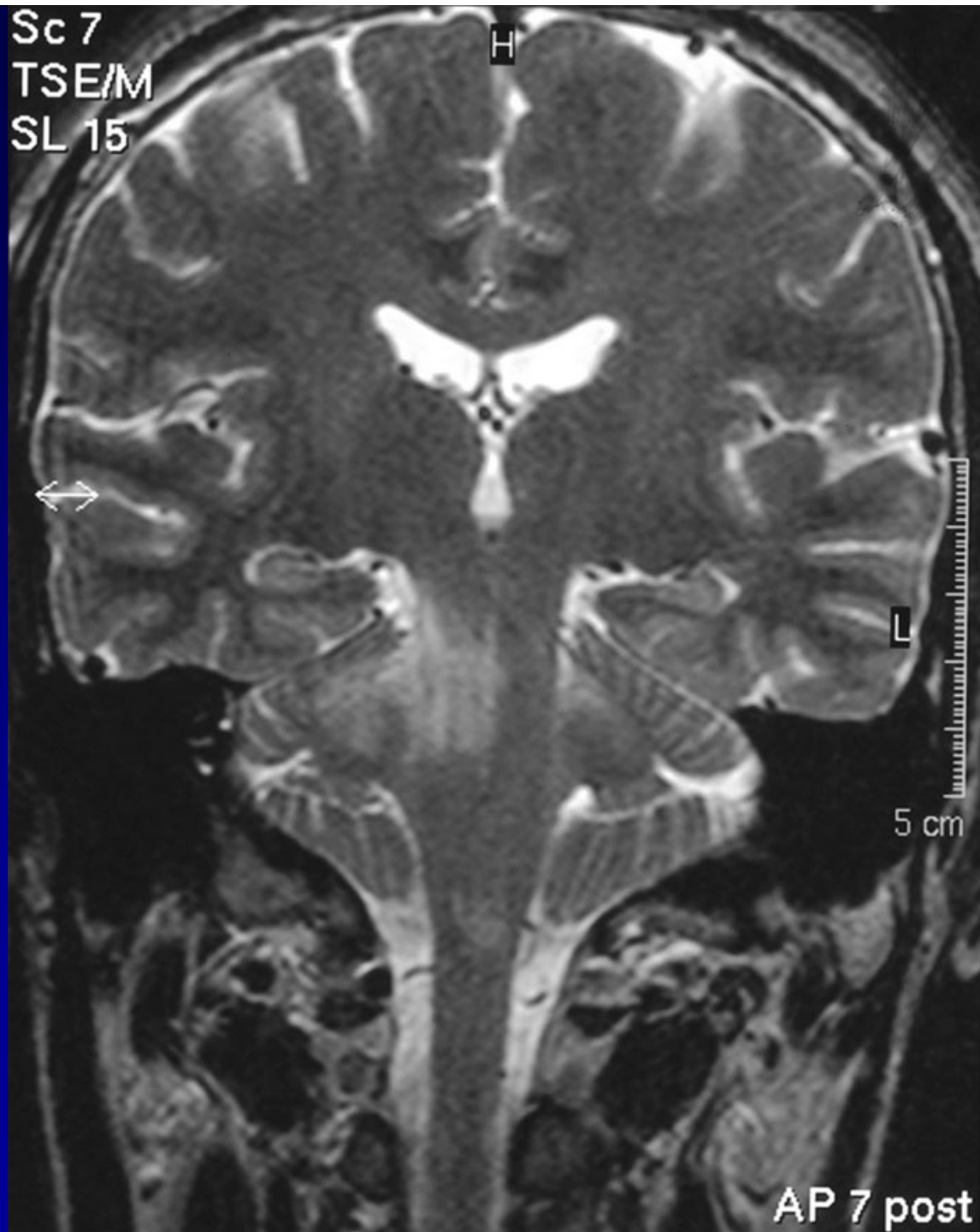
AFECTACIÓN PARENQUIMATOSA (II)

Neuroradiology

- **RM: más S y E que TAC**
 - **FASE AGUDA:**
 - Lesiones son **HIPOINTENSAS** en T1 e **HIPERINTENSAS** en T2
 - A veces con captación de contraste o edema
 - Normal (excepcional): Sd piramidal aislado (afectación precoz de un brote?!)
 - **FASE CRÓNICA:**
 - Lesiones **ISO** ó **HIPOINTENSAS** en T1 y ligeramente **HIPERINTENSAS** en T2
 - En el seguimiento con RM, las lesiones tienden a desaparecer o reducirse (lesiones residuales), con o sin atrofia
- **RM con Difusión: señal intensa y elevado coeficiente ADC (edema vasogénico); los abscesos cerebrales muestran un bajo coeficiente ADC**
- **Nuevas técnicas (Proton MR Spectroscopy, SPECT) → lesiones subclínicas?, pronóstico?**

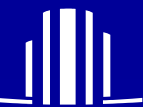


Sc 7
TSE/M
SL 15



5 cm

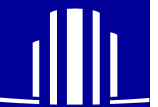
AP 7 post



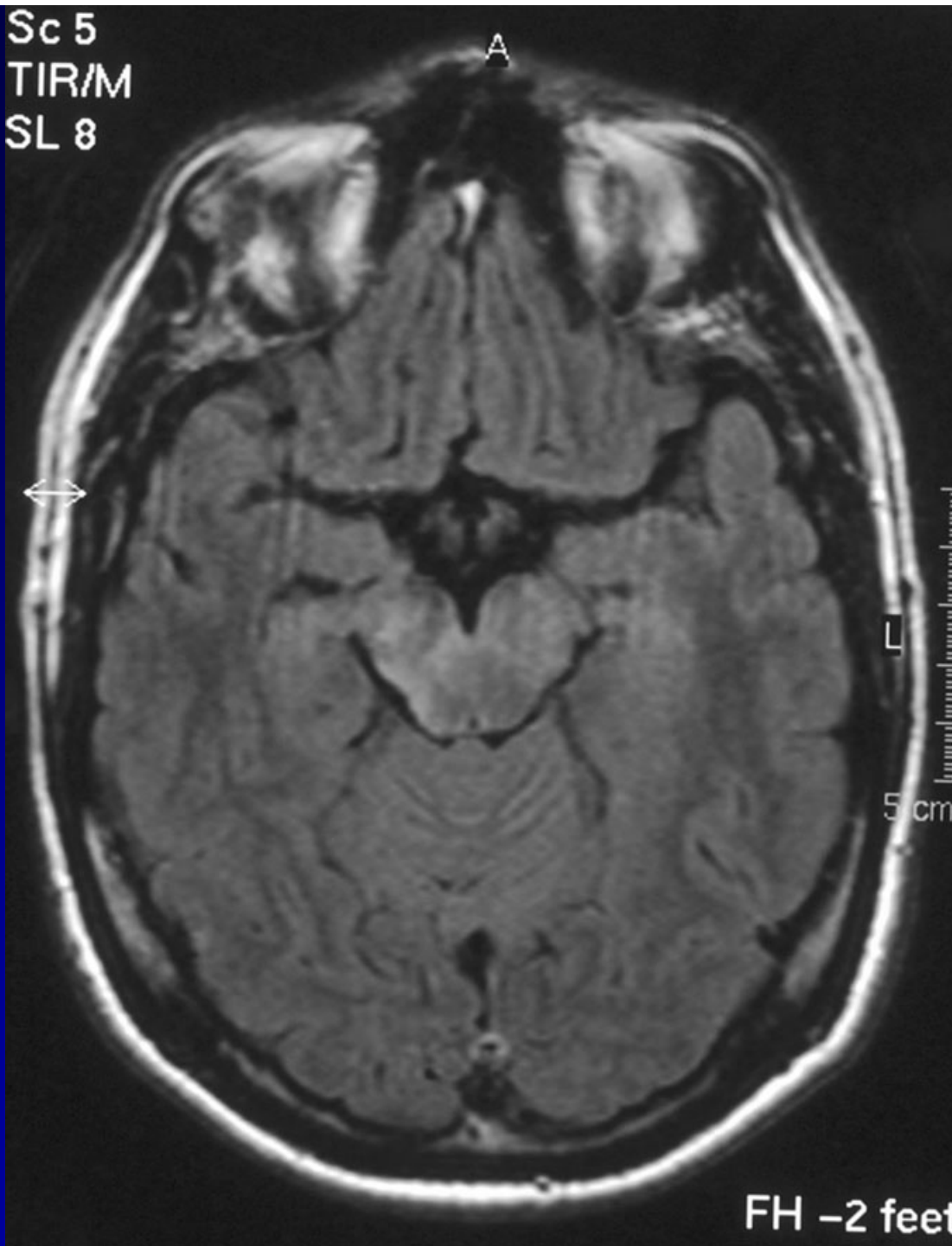
Sc 5
TIR/M
SL 6



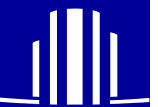
FH -15 feet



Sc 5
TIR/M
SL 8



FH -2 feet



Signa 1.5T SYS#GEMSDW
Ex: 6658
Se: 103
Im: 12
Cor A11.5

S 114

CETIR S JORDI

M 29 3056691

06 Nov 02
11:58:11 AM
Mag = 1.3
FL:
ROT:

R
9
4

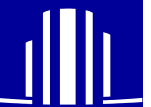
L
9
1

FSEIR/FL:C
TR:8002
TE:172/EF
EC:1/1 15.6kHz
TI:2000
HEAD
FOV:24x24
5.0thk/2.0sp
20/03:12
256X192/1.00 NEX
FCF

I 71

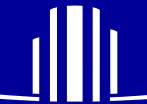
M = 168 L = 114





AFECTACIÓN NO-PARENQUIMATOSA

- **Mejor pronóstico? (asociada con afectación vascular)**
 - Sd. de HT intracraneal: con o sin trombosis de un seno dural → *descartar previamente aneurismas en otras localizaciones!*
 - Afectación arterial: aneurismas → disección u oclusión arterial
 - Meningitis aséptica (raro)
- **Inicio más agudo: cefalea, parálisis VI PC, papiledema**
- **Futuros brotes parenquimatosos son muy infrecuentes**
- **RM (trombosis de seno dural o normal) / Arteriografía (dg y terapéutica)**



Sc 2
SE/M
SL 10

H

5 cm

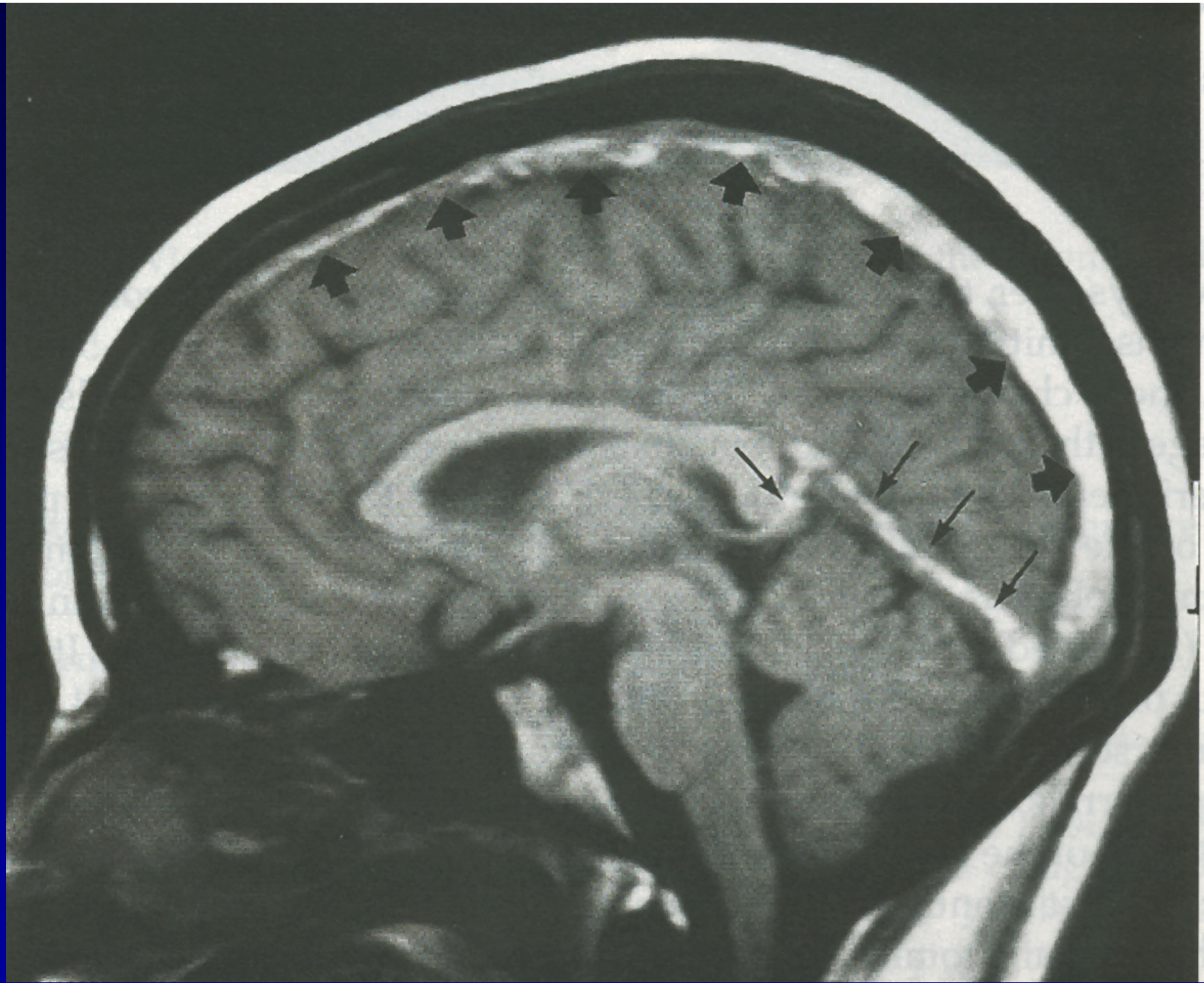
P

5 cm

left

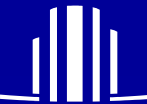
FIL -4 right





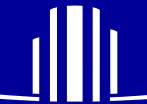
Análisis LCR

- **Anormal (más frecuente):**
 - Pleocitosis, con predominio linfocítico o neutrofílico
 - Hiperproteíorraquia
- **Glucorraquia normal, siempre**
- **LCR normal (mejor pronóstico?)**
- **Presión LCR elevada (en Sd HT intracraneal)**



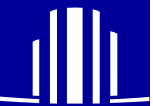
NEUROPATOLOGÍA

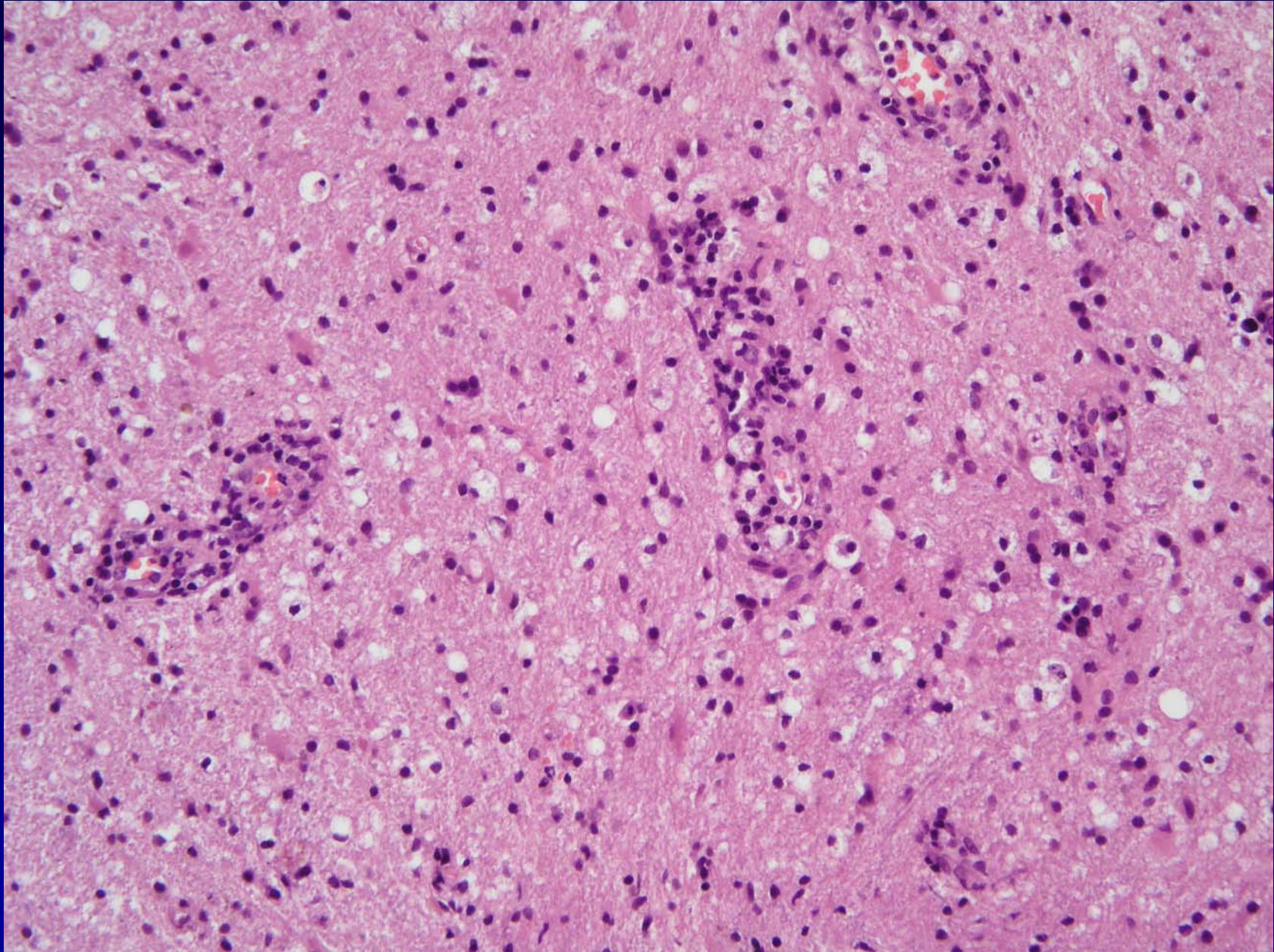
- *Vasculitis o inflamación perivenular?!*
- Infiltrado perivascular linfocítico y neutrofílico alrededor de áreas de necrosis con macrófagos y proliferación de las céls de la microglia y astrocitos
- Extenso edema perilesional con una tendencia a desaparecer o a dejar una lesión residual, desproporcionadamente pequeña (infartos venosos)
- Estos vasos venosos NO muestran necrosis fibrinoide, trombosis o degeneración endotelial



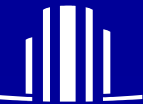


Necrosis del núcleo caudado y cápsula interna derechos





Infiltración perivascular linfocítica con proliferación de las células de la microglia y astrocitos



CURSO EVOLUTIVO

- **Curso clínico:**
 - 1.- Episodio único (<50%): más frecuente en trombosis seno dural
 - 2.- Recaída – remisión
 - 3.- Progresivo (primaria o secundariamente)
- **Elevada morbilidad : importante discapacidad y disminución de la calidad de vida (pacientes jóvenes!)**
 - EB asociada a neoplasias (3%)?!
- **Elevada mortalidad: alrededor del 10% en la EB, sobretodo por la afectación vascular y NRB (10-20% de mortalidad)**
- ***Brotos suelen ser en la misma localización (= clinica)!***



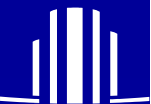
PRONOSTICO NRB

- **DESFAVORABLE**

- GENERAL (en EB): edad <25 a. al inicio ó sexo masculino
- Afectación Parenquimatosa (sobre todo la forma tronco encefálico “plus” y la afectación en la médula espinal)
- Curso progresivo (1º o 2º)
- Dos o más brotes
- Brote durante corticoterapia
- Lesiones parenquimatosas atróficas durante el seguimiento mediante RM

- **FAVORABLE**

- LCR Normal
- Trombosis seno venoso SNC
- Episodio único



TRATAMIENTO (I)

Terapia inmunosupresiva

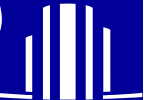
- **Glucocorticoides**
 - **Prednisona** 1 mg/kg/d, durante mínimo un mes y disminuir progresivamente según tolerancia
 - **Metilprednisolona** 1 g/d ev durante 3-5 días y continuar con la pauta de prednisona vo
- Si afectación severa o factores de mal ptico., se recomienda añadir a la corticoterapia:
 - **Ciclofosfamida** 0.75 g/m² a 1 g/m² en bolus ev mensuales, o/y continuar con 1-2 mg/kg/d vo de mantenimiento
 - **Azatioprina** 1 mg/kg a 2.5 mg/kg por día
 - Agentes biológicos
 - Antagonistas TNF- α : **Infliximab** (Adalumimab), **Etanercept**
 - IFN- α



TRATAMIENTO (II)

Terapia Inmunosupresiva +

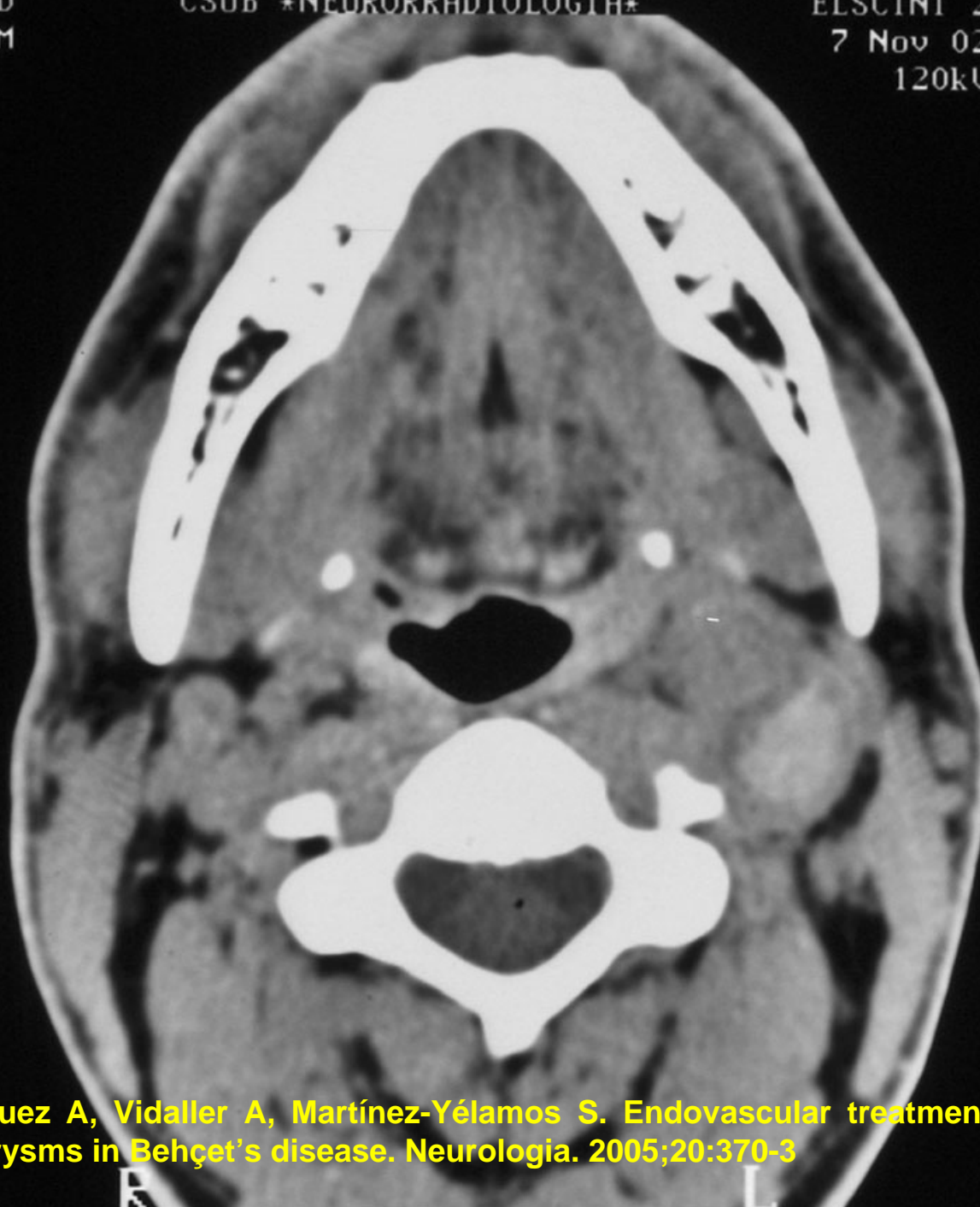
- **Anticoagulación** en episodios trombóticos → descartar aneurismas en otras localizaciones!!!
 - **Tratamiento endovascular o quirúrgico** para aneurismas arteriales
-
- ✓ *Terapia Inmunosupresiva durante al menos 12 meses y con disminución según tolerancia*
 - ✓ *Ciclosporina está “contraindicada” en NRB por su neurotoxicidad (cefalea, convulsiones, “leucoencefalopatía posterior reversible” → señales hiperintensas en regiones parieto-occipitales), especialmente elevada en los pacientes con EB → elevando riesgo de NRB (o “simulando” un brote)*



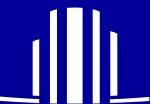
SAID
29M

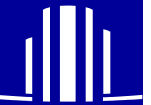
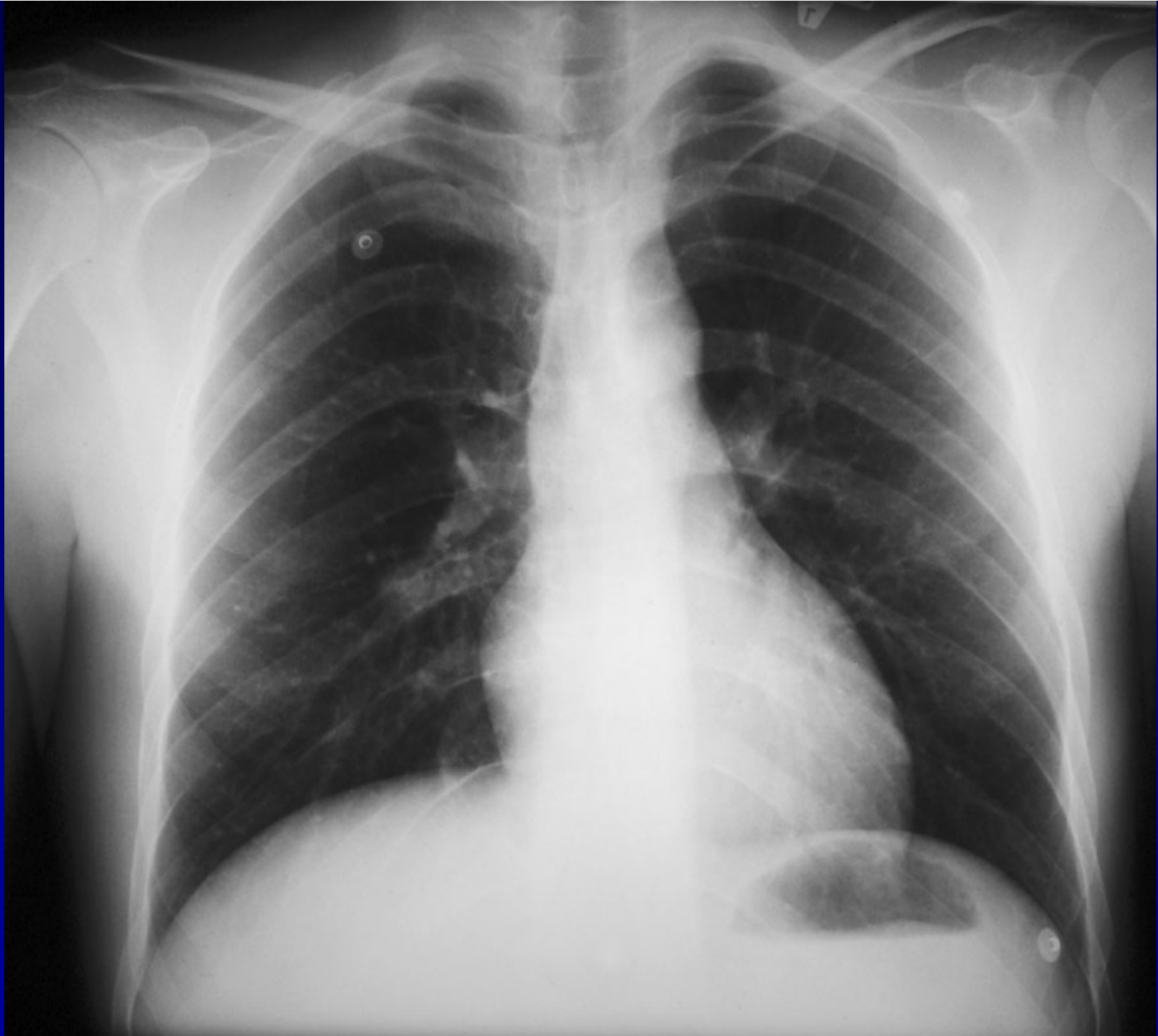
CSUB *NEURORRADIOLOGIA*

ELSCINT 240
7 Nov 02 1
120kV,
SC
S



Caballol N, Domínguez A, Vidaller A, Martínez-Yélamos S. Endovascular treatment of carotid and pulmonary aneurysms in Behçet's disease. *Neurologia*. 2005;20:370-3





HiSpeed NX/i SYS#CT

A 164

HOSPITAL PRNCEPS ESPANYA

Ex: 8088

Se: 3

BOURNAIL SAID

SN I73.00

M 29 72327

Im: 16

08 Nov 2002

512

DFOV 32.8cm

CHST

AAR2

R

1
3
5

L

1
4
2

kV 120

mA 250

Large

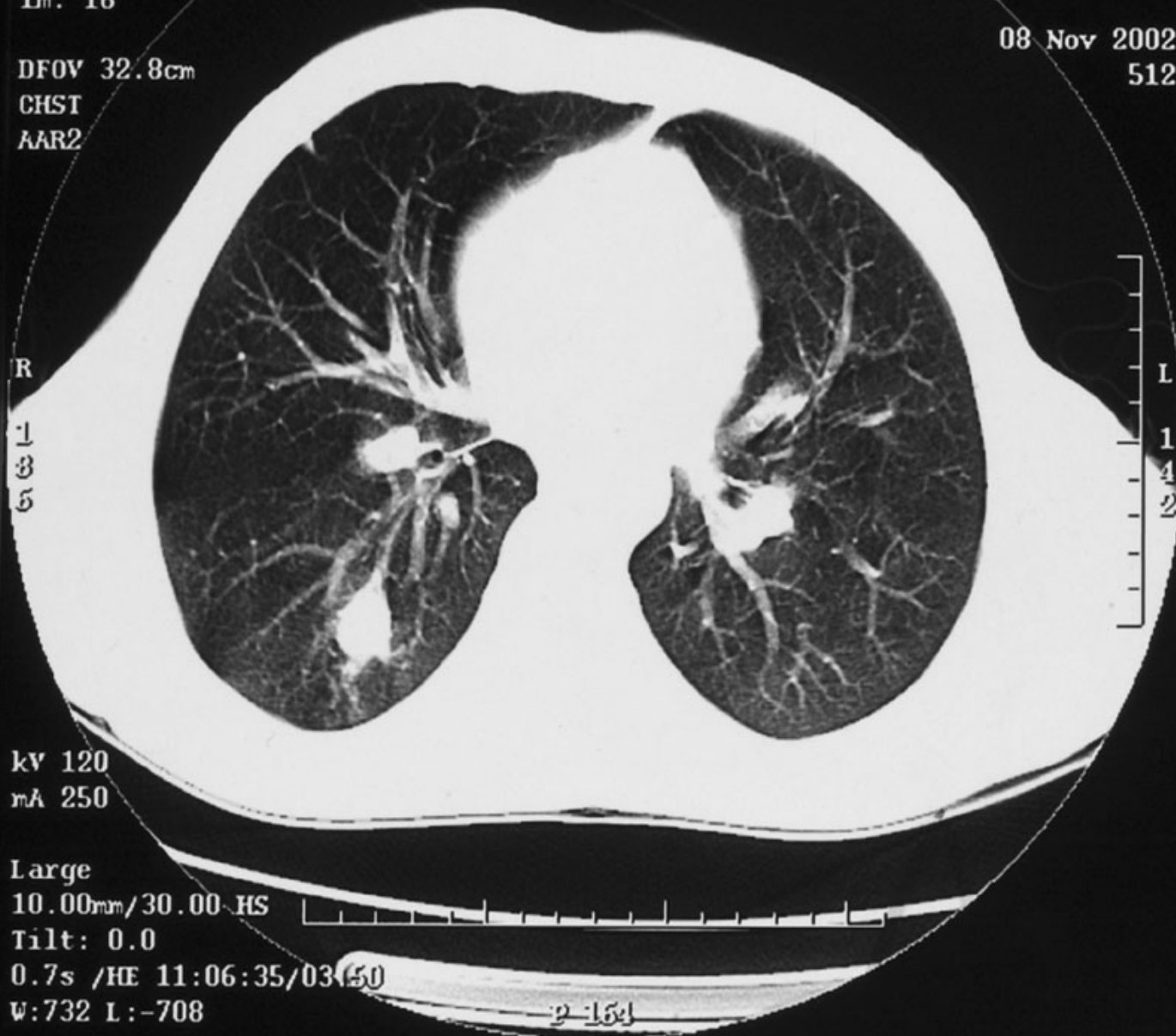
10.00mm/30.00 HS

Tilt: 0.0

0.7s /HE 11:06:35/03/50

W:732 L:-708

2-164





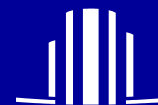
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

17

8

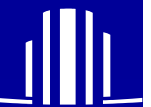
IMAGE

ALL IMG



ID# 513762
HOSP. DE BELLVITG

BOURHAIL, SAID



204

129

55



6
5
4
3
2
1
0

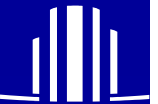
< 9

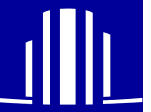
5

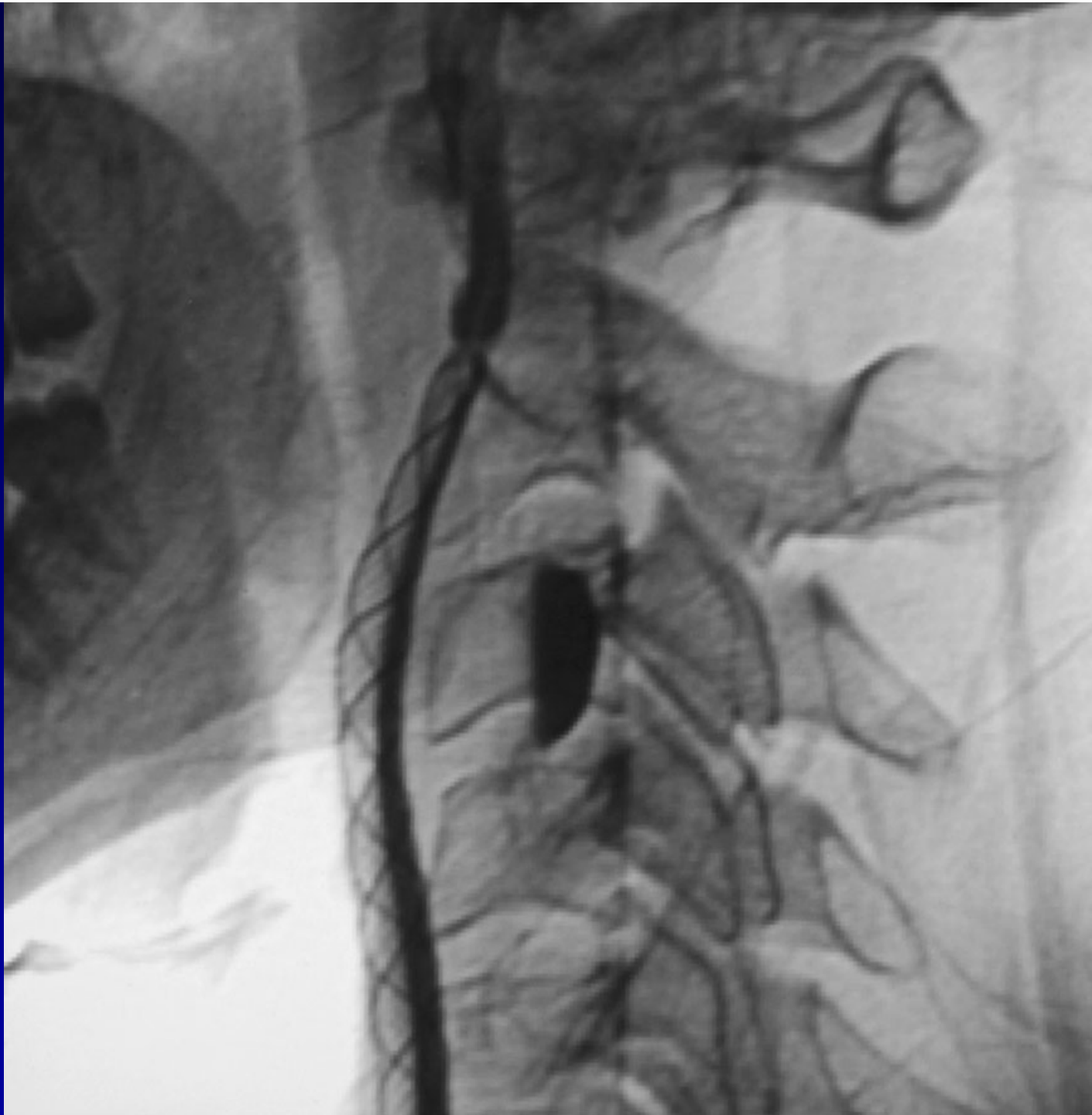
H

MASK

ALL IMG







NEURO-BEHÇET en el Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona): Estudio de 20 pacientes

A. Vidaller, et al. Eur J Int Med 2010

Original article

Clinicopathologic features and outcomes of neuro-Behçet disease in Spain: A study of 20 patients

A. Riera-Mestre ^{a,*}, S. Martínez-Yelamos ^b, A. Martínez-Yelamos ^c, I. Ferrer ^d, R. Pujol ^a, A. Vidaller ^a

^a Department of Internal Medicine, Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^b Neurology Department, Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^c Neurology Department, Hospital de Viladecans, Viladecans, Barcelona, Spain

^d Institute of Neuropathology, Hospital Universitari de Bellvitge - IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain



Clinical and laboratory features, neuroimaging, neuropathology, and outcome of 20 patients with neuro-Behçet disease.

Age	M/F	BD prior to NBD		NBD attack		CSF		Neuroimaging	Neuropathology	Outcome	
		ISG BD	Isolated ISG criteria for BD	NBD	BD-related	LC	PL			Follow-up (years)/attacks	mRS
56	M	Yes	Oral and genital ulcers Pustular lesions	Ataxia Babinski Coma	Fever	Not done		Pons	Not done	0/0	6
29	M	Yes	Oral ulcers Uveitis EN	Hemihypo esthesia Hemiparesis L VII CN	Fever	240 (N 93%)	0.6	"Brainstem plus" sign + mass effect	Not done	14/2	3
33	M	No	Oral and genital ulcers	Headache Hemiparesis Dysarthria R VII CN	Oral and genital ulcers Arthritis Fever	366 (N 70%)	0.7	"Brainstem plus" sign	Not done	20/2	2
27	M	No	Oral and genital ulcers	Headache Diplopia L hyperreflexia R VII CN	Oral and genital ulcers Pathergy Fever	8	0.6	Hemisphere (internal capsule)	Not done	1/1	1
33	F	No	Oral ulcers	Tetraparesis and hypoesthesia Meningism Babinski sign	Papular lesions Pathergy Fever	20	0.8	Cervical, dorsal and lumbar spinal cord	Not done	2/3	3
47	M	Yes	Oral and genital ulcers Pustular lesions	Ataxia Hemiparesis Hyperreflexia L VII CN	Oral ulcers	35	0.3	Normal	Not done	8/0	6
29	F	No	Uveitis	Headache Visual impairment Hemiparesis Papilledema R VII CN	Oral ulcers Uveitis	12	0.5	SLS thrombosis, pachymeningitis	Fibrosing chronic pachymeningitis with perivascular lymphocytic infiltration	15/2	5
32	F	No	Oral ulcers	Headache Visual impairment Papilledema	Oral and genital ulcers Pustular lesions	2	0.3	Ventricular system dilation	Not done	13/0	1
47	M	No	Oral ulcers Uveitis	Headache Nausea and vomiting Meningism Hemianopsia	Oral ulcers Fever	552 (N 93%)	1.0	Hemisphere (parieto-occipital) + mass effect	Not done	12/1	1

39	M	No	Oral ulcers	Hemiparesis Dysarthria Babinski sign	Oral and genital ulcers	22 (N 3%)	0.5	Hemisphere (basal ganglion) + mass effect	Perivascular lymphocytic infiltration, reactive astrocytosis and isolated macrophages	6/3	6
43	F	No	Oral ulcers Uveitis	Tetraparesthesia Lower EE hypopallesthesia and hyperreflexia	None	5	0.3	Cervical spinal cord	Not done	10/1	1
47	M	No	Uveitis	Headache Hemiparesis Hyperreflexia Clonus	Genital ulcers Fever	2	0.3	Hemisphere (fronto-parietal) + mass effect	Perivascular lymphocytic infiltration, and focal necrosis with macrophagic infiltration ^a	1/4	6
29	M	Yes	Oral and genital ulcers Pseudo-folliculitis	Visual loss Syncope Horner syndrome	None	Not done		Thrombosed ICA aneurysm + pulmonary aneurysm	Not done	6/0	0
33	M	Yes	Oral and genital ulcers Uveitis	Headache Meningism Hyperreflexia	Oral and genital ulcers Pseudo-folliculitis Fever	350 (N 58%)	3	"Brainstem plus" sign + mass effect	Not done	3/0	0
31	M	No	None	Headache Behavioral changes Bradypsychia	Oral ulcers Phlebitis	2	0.3	Hemisphere (basal ganglion) + mass effect	Perivascular lymphocytic infiltration, and reactive astrocytosis	2/0	0
19	M	No	Oral and genital ulcers	Headache Hemiparesis Dysarthria Diplopia Nausea and vomiting L VII CN	Oral and genital ulcers Phlebitis Fever	10	0.3	Pons + mass effect	Not done	2/1	1
40	F	Yes	Oral and genital ulcers Uveitis EN	Headache Hemiparesis Meningism	Oral and genital ulcers Fever	210 (N 70%)	1	Pons + mass effect	Not done	2/1	1
39	F	No	Oral ulcers	Headache Hemiparesis and hypoesthesia	Oral ulcers	30	0.4	Pons	Not done	7/1	2
52	F	No	Oral and genital ulcers	Hemiparesis Hyperreflexia Dysarthria Diplopia L VII CN	Oral ulcers	26	0.7	"Brainstem plus" sign	Not done	1/2	2
21	M	Yes	Oral and genital ulcers Pustular lesions	Headache, nausea and vomiting Meningism	Pseudo-folliculitis Fever	400 (N 27%)	1.3	Meningeal enhancement	Not done	1/0	0

Table 1. BD clinical manifestations previous to NRB

	<u>With BD</u>	<u>Without BD</u>
% (N)	35% (7)	65% (13)
Mean age (y)	36,5 (29-56)	36,2 (19-52)
Sex M/F	85% (6) / 15% (1)	54% (7) / 46% (6)
Without prior BD manifestations	0% (0)	8% (1)
With previous BD manifestations	100% (7)	92% (12)
Oral ulcers [‡]	100% (7)	69% (9)
Genital ulcers [‡]	85% (6)	23% (3)
<u>Cutaneous lesions</u> [‡]	71% (5)	0% (0)
Ocular lesions [‡]	57% (4)	31% (4)
<u>Articular lesions</u>	71% (5)	23% (3)
Mean course (y)	2,4 (0,2-4)	4,3 (0,25-10)

[‡] Criteria for diagnosis of BB

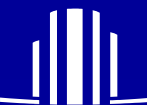


Neurological

Headache	60% (12)
Febricula-fever	65% (13)
Fever (>38°C)	25% (5)
<u>Paresis</u> (83% unilateral)	60% (12)
<u>Hemiparesis</u>	50% (10)
<u>Tetraparesis</u>	10% (2)
CN	55% (11)
VII	50% (10)
IX	101% (2)
VI	5% (1)
<u>Hyperreflexia</u>	45% (9)
Unilateral	30% (6)
<u>Clonus</u>	10% (2)
Bilateral	15% (3)
Visual impairment	30% (5)
Visual loss	15% (3)
<u>Papilledema</u>	10% (2)
<u>Homonymus hemianopsia</u>	5% (1)
<u>Diplopia</u>	15% (5)
<u>Meningism</u>	25% (5)
<u>Hypoesthesia</u>	20% (4)
<u>Dysarthria</u>	20% (4)
Ataxia	15% (3)
Nausea and vomiting	15% (3)
Sensory impairment	10% (2)
Other:	
<u>Emotional lability</u>	5% (1)
Seizures	5% (1)
Syncope	5% (1)
Horner's <u>sd.</u>	5% (1)

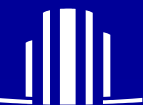
Non-neurological

	75% (15)
Oral ulcers	60% (12)
Genital ulcers	40% (8)
<u>Cutaneous lesions</u>	25% (5)
<u>Pustular lesions</u>	20% (4)
<u>Pathergy</u>	10% (2/2)
Phlebitis	10% (2)
<u>Uveitis</u>	5% (1)
Arthritis	5% (1)



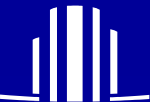
Neuroimaging

<u>Parenchymal</u>	80% (16)
Brainstem	45% (9)
Pons	20% (4)
Mesencephalon	5% (1)
Brainstem “plus” ^{†*}	20% (4)
Basal ganglion	10% (2)
Hemisphere	10% (2)
Medular ^{††*}	10% (2)
Normal (Isolated pyramidal findings)	5% (1)
<u>Non-parenchymal</u>	20% (4)
SLS thrombosis and pachymeningitis	5% (1)
Pseudotumor cerebrii	5% (1)
ICA aneurysm	5% (1)
Aseptic meningitis	5% (1)



CONCLUSIONES:

- **En pacientes jóvenes con déficit NRL, sobretodo si afectación del TE, NRB debería incluirse en el DD**
- **Para el dg de NRB es útil:**
 - Una anamnesis meticulosa interrogando manifestaciones previas aisladas de EB
 - Buscar otras manifestaciones no-NRL de la EB en la exploración física durante un brote de NRB
 - Glucorraquia normal
- **RM lo antes posible con el fin de iniciar el tratamiento inmunosupresor precozmente**
- **Descartar aneurismas previamente al inicio del tratamiento anticoagulante**
- **Brotos sucesivos suelen ser similares**





Muchas gracias