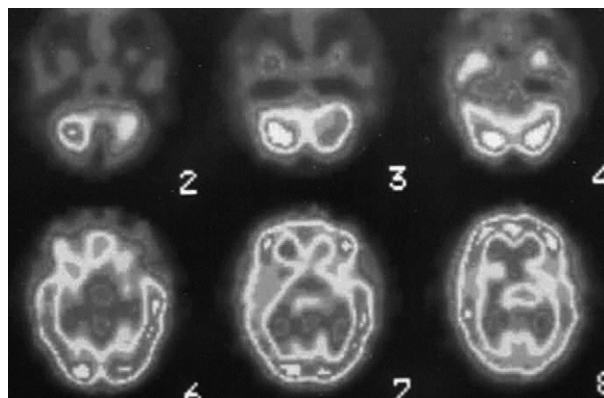


## Utilización de fármacos contra el factor de necrosis tumoral en una paciente con afección neurológica por enfermedad de Behçet

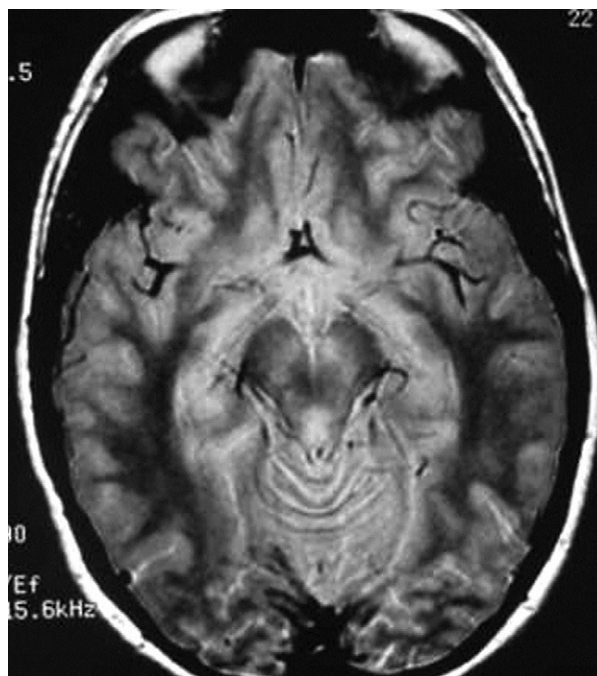
Sr. Director: Los fármacos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) son útiles en el tratamiento de la afección mucocutánea, ocular e intestinal de la enfermedad de Behçet (EB)<sup>1-6</sup>. Hasta donde conocemos (búsqueda en MEDLINE, descriptores Behçet, TNF, infliximab y etanercept, entre 1990 y 2005), sólo se han publicado 2 casos de EB con afección neurológica tratados con anti-TNF<sup>7,8</sup>. Se comunica de una paciente con EB con afección ocular y neurológica grave y resistente tratada con anti-TNF.

Mujer de 25 años, diagnosticada de EB en 1995 por aftosis orogenital recurrente, artritis, eritema nudoso y uveítis posterior. Realizó tratamiento con glucocorticoides (GC, indicados en cada brote de uveítis posterior a dosis de 60 mg/día de deflazacort al inicio de cada ciclo de tratamiento, con reducción progresiva tras mejoría hasta su retirada), ciclosporina A (CsA; 5 mg/kg/día desde 1996) e interferón alfa-2b ( $6 \times 10^6$  U 3 veces por semana durante 1 año) para la uveítis. Ingresó en mayo de 1998 por hemihipoestesia derecha e inestabilidad, autolimitados en 72 h. La resonancia magnética (RM) fue normal, y en la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) cerebral había focos de hipocaptación frontotemporales y cerebeloso izquierdo (fig. 1). En enero de 2000 ingresó de nuevo por menin-



**Figura 1.** Tomografía computarizada por emisión monofotónica cerebral donde se aprecian focos de hipoperfusión de localización cerebelosa y frontotemporal, ambos en el lado izquierdo (derecha de la imagen).

gitis linfocitaria y uveítis posterior. En la RM se apreciaron lesiones bulboprotuberanciales hipercaptantes en T2 (fig. 2). Se añadieron GC (60 mg de deflazacort al día por vía oral, con reducción progresiva tras mejoría) y metotrexato (MTX; 7,5 mg/semana) a su tratamiento de base con CsA, con resolución de los síntomas. Al mes, reingresó con aftas orales, meningitis, vértigo, diplopía por paresia de los nervios craneales III y VI izquierdos, parestesias y hemiparesia derecha. En el examen de líquido cefalorraquídeo, de aspecto turbio, se comprobó una pleocitosis de 1.218 células (el 95% polimorfonucleares), con proteínas totales de 80 mg/dl, glucosa de 45 mg/dl y cultivo negativo para hongos y bacterias. En la RM había lesiones bulboprotuberanciales confluentes semejantes a las observadas un mes antes. Se administró 1 bolo/día de 1 g de metilprednisolona durante 5 días, pero al sexto día se desarrolló un coma. Mejoró progresivamente con bolos de ciclofosfamida (CF; 750 mg/15 días) iv. Sin embargo, volvió a ingresar en abril del mismo año con tetraparesia e insuficiencia respiratoria secundaria por la que precisó apoyo ventilatorio. Mejoró tras otros 5 bolos intravenosos de GC y dosis repetidas de CF (6 dosis quincenales en total). Al alta, se sustituyó la CF por clorambucilo (CB, 10 mg/día, oral), asociado a CsA, para mantener la remisión. Con posterioridad, se interrumpió temporalmente el CB en varias ocasiones, por pancitopenia, y se sustituyó la CsA por tacrolimus (6 mg/12 h) por recurrencia de la uveítis. En febrero de 2002, tras un nuevo



**Figura 2.** Resonancia magnética en la que se aprecian lesiones bulboprotuberanciales hipercaptantes en T2.

brote de neuritis óptica e inestabilidad, se inició tratamiento con infliximab (IFX; 3 mg/kg las semanas 0, 2, 6, y luego cada 8 semanas) asociado al tratamiento previo con GC, CB y MTX. Tras comprobarse una respuesta favorable, se suspendió toda la medicación, salvo IFX y MTX. La paciente se mantuvo en remisión 9 meses, e ingresó de nuevo por cefalea, inestabilidad y hemiparesia derecha, que evolucionó a tetraparesia. La RM fue normal, y en la SPECT se detectó un foco hipocaptante prerrolándico izquierdo. Se trató con GC (60 mg/día de deflazacort), CF intravenosa (750 mg/mes) y una nueva dosis de IFX (5 mg/kg, 3 semanas tras la previa). Ante la persistencia de los síntomas, se añadió micofenolato mofetilo (MMF; 2 g/día), con lo que se alcanzó la remisión clínica. Desde entonces (noviembre de 2002), la paciente ha ingresado en 4 ocasiones más por síntomas neurológicos (cefalea, mareo, inestabilidad y debilidad con parestesias en una o varias extremidades). En este intervalo, se sustituyó IFX (administrado entre diciembre de 2002 y noviembre de 2003) por etanercept (primero 25 y luego 50 mg, 2 veces por semana), que se inició en enero de 2005 y se suspendió en mayo de 2005, y se administraron múltiples ciclos de GC (entre 1 y 5 bolos en cada ingreso, seguidos por la pauta de tratamiento oral previamente indicada) y 2 ciclos semestrales de megadosis mensuales de CF intravenosa (mismas dosis utilizadas previamente, con una dosis acumulada de 13,5 g).

La afección neurológica de la EB es una de sus manifestaciones más graves. Nuestro grupo le ha dedicado especial atención<sup>9</sup>. Licata et al<sup>7</sup> y Sarwar et al<sup>8</sup> trataron con IFX a sendos pacientes con afección neurológica, con respuesta favorable a corto o medio plazo. La paciente que se presenta se ha seguido durante 46 meses desde el inicio del tratamiento anti-TNF. Aunque inicialmente mejoró, siempre con asociaciones complejas de inmunosupresores, finalmente se perdió eficacia. Y

ante la posibilidad de que la terapia anti-TNF hubiese influido desfavorablemente en el desarrollo de los síntomas neurológicos, circunstancia ampliamente debatida<sup>10</sup>, se suspendió definitivamente.

Francisco José García Hernández, Celia Ocaña Medina,  
Rocío González León, Rocío Garrido Rasco  
y Julio Sánchez Román

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis.  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla. España.

## Bibliografía

- Robertson LP, Hickling P. Treatment of recalcitrant orogenital ulceration of Behcet's syndrome with infliximab. *Rheumatology*. 2001;40:473-4.
- Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001;358:295-6.
- Muñoz Fernández S, Hidalgo V, Fernández Melón J, Schlincker A, Martín Mola E. Effect of infliximab on threatening panuveitis in Behçet's disease. *Lancet*. 2001;358:1644.
- Kram MT, May LD, Goodman S, Molinas S. Behcet's ileocolitis: successful treatment with tumor necrosis factor- $\alpha$  antibody (infliximab) therapy: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:118-21.
- Travis SPL, Czajkowski M, McGovern DPB, Watson RGP, Bell AL. Treatment of intestinal Behçet's syndrome with chimeric tumour necrosis factor alpha antibody. *Gut*. 2001;49:725-8.
- 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.
- Licata G, Pinto A, Tuttolomondo A, Banco A, Ciccio F, Ferrante A, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody therapy for recalcitrant cerebral vasculitis in a patient with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:280-1.
- Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol*. 2005;32:181-3.
- García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Sánchez Román J, García Solís D, Ruiz Franco-Baux J, et al. Utilidad de la SPECT cerebral con HMPAO-<sup>99m</sup>Tc y de los test psicométricos en el diagnóstico de la afección neurológica de la enfermedad de Behçet. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:447-50.
- Magnano MD, Robinson WH, Genovese MC. Demyelination and inhibition of tumor necrosis factor (TNF). *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22 Suppl. 35:S134-40.