



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Medicina.

**ESTUDIO SOBRE LA UTILIDAD DE LA SPECT
CEREBRAL CON HMPAO-TC^{99M} Y LA EVALUACIÓN
PSICOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
AFECCIÓN NEUROLÓGICA DE LA ENFERMEDAD
DE BEHÇET.**

Autor: Francisco José García Hernández

Director: Julio Sánchez Román

4 de Julio de 2002

G/224

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 65 número 886 del libro
correspondiente.

Sevilla, 9 de Abril de 2002

El Jefe del Registro de Tesis

Rosa María

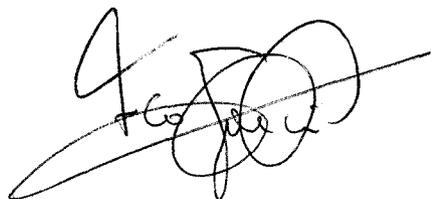


JULIO SÁNCHEZ ROMÁN, Profesor Asociado del Departamento de MEDICINA de la Universidad de Sevilla, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Interna (Unidad de Colagenosis) del Hospital Universitario Virgen del Rocío

CERTIFICA:

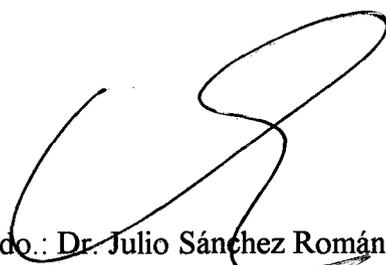
Que el licenciado D. FRANCISCO JOSÉ GARCÍA HERNÁNDEZ ha realizado el trabajo de investigación que lleva por título “ESTUDIO SOBRE LA UTILIDAD DE LA SPECT CEREBRAL CON HMPAO-Tc^{99m} Y LA EVALUACIÓN PSICOLÓGICA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AFECCIÓN NEUROLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE BEHÇET” bajo mi dirección EN EL Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Sevilla y que dicho trabajo reúne las condiciones necesarias para ser leído y defendido como Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste y a los efectos oportunos, expido el presente Certificado en Sevilla a 25 de septiembre de 2.001.



Fdo.: Francisco José García Hernández

DOCTORANDO



Fdo.: Dr. Julio Sánchez Román.

DIRECTOR DE LA TESIS

R.34.645

A mis padres y a mi mujer, sin quienes no estaría aquí,
y a Julio Sánchez Román, por contagiarme su pasión por la Medicina.

Agradecimientos:

Al Dr. D. Julio Sánchez Román, Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Jefe de Sección de Medicina Interna (Unidad de Colagenosis) del Hospital Universitario Virgen del Rocío, director de esta Tesis, por su ánimo y ayuda constantes.

Al resto de los miembros de la Unidad de Colagenosis: los presentes (Dra. D^a Celia Ocaña Medina y Dr. D. Luis Mateos Romero) y los ausentes (Dra. D^a María Jesús Castillo Palma), cuya colaboración ha sido fundamental para la elaboración de esta Tesis.

A todo el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen del Rocío, y muy especialmente a los Drs. D. David García Solis y D. Joaquín Ruiz Franco-Baux, porque con su disponibilidad desinteresada han facilitado todo el trabajo.

A los Profesores D. Joaquín Mora Roche y D. Joaquín Mora Merchán, de la Facultad de Psicología de Sevilla, por su asesoramiento inestimable y su cooperación generosa.

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen del Rocío, especialmente a la Dra. D^a Francisca López-Checa (Jefe del Servicio) y a las Dras. D^a Trinidad Rueda Rueda y D^a Carmen Pulido Aguilera, por su esfuerzo diario en la atención de los pacientes con enfermedad de Behçet..

A todos mis compañeros en el Servicio de Medicina Interna y a todas las personas anónimas (administrativos, auxiliares de enfermería, enfermeros, técnicos, etc) que de alguna manera han cooperado en la elaboración de esta Tesis, sin cuya labor callada no habría sido posible concluir la.

Y a los paciente, cuya colaboración ha sido impagable y sin quienes no tendría ningún sentido nuestro esfuerzo.

Índice

Índice.	Páginas
1. Introducción.	3
<i>a. Historia.</i>	3
<i>b. Criterios diagnósticos.</i>	4
<i>c. Epidemiología.</i>	8
<i>d. Etiopatogenia.</i>	9
<i>d. 1. Predisposición genética.</i>	10
<i>d. 2. EB e infecciones.</i>	17
<i>d. 3. Alteraciones inmunitarias.</i>	19
<i>d. 4. Alteraciones de la hemostasia.</i>	22
<i>e. Afección neurológica en la EB.</i>	22
<i>f. Pruebas complementarias en el diagnóstico del NB.</i>	27
<i>g. La RMN en el diagnóstico del NB.</i>	32
<i>h. Tests neuropsicológicos.</i>	40
<i>i. PET y SPECT cerebrales en la EB.</i>	43
2. Objetivo del estudio.	56
3. Material y métodos.	57
<i>a. Población objeto de estudio.</i>	57
<i>b. Estudio con RMN cerebral.</i>	58
<i>c. Estudio con SPECT cerebral con HMPAO-Tc99m.</i>	59
<i>d. Exámenes psicométricos.</i>	61
<i>e. Análisis estadístico de los datos.</i>	68

	<i>Páginas</i>
4. Resultados.	70
<i>a. Datos generales de la serie.</i>	70
<i>b. Afección neurológica.</i>	75
<i>c. Hallazgos en la RMN cerebral.</i>	78
<i>d. Hallazgos en la SPECT cerebral.</i>	83
<i>e. Hallazgos en los tests psicológicos.</i>	88
<i>e. 1. Bateria cognitiva (test de los cuadrados de letras, WAIS y PMA).</i>	88
<i>e. 2. Test de personalidad (MMPI).</i>	91
<i>f. Seguimiento.</i>	94
5. Discusión.	96
6. Conclusiones.	109
7. Bibliografía	114

Introducción

a. Historia.

El reconocimiento de la enfermedad de Behçet corresponde a fechas relativamente recientes. Sin embargo, Hipócrates ya describió una fiebre caracterizada por afección orogenital y ocular, que en muchos casos conducía a la ceguera¹. Con posterioridad, no fué hasta entrado el siglo XX cuando diversos autores (Blüthe, Planner, Remenowsky, Adamantiades) encontraron en diversos enfermos la asociación de úlceras orogenitales con iritis. No obstante, estos autores atribuyeron tales síntomas a infecciones ya conocidas (estreptococo, lúes, tuberculosis).

En 1937, el dermatólogo turco Hulûsi Behçet publicó sus observaciones en 2 pacientes que presentaban úlceras orales y genitales recurrentes e iritis con hipopion. Uno de ellos asociaba eritema nodoso, y desarrolló ceguera secundaria a uveítis. Al estudiar muestras histológicas procedentes de las ulceraciones de ambos pacientes, descubrió cuerpos de inclusión y propuso una etiología vírica para este cuadro clínico. En los 3 años siguientes, Behçet describió 4 nuevos casos, y reclamó la consideración de este complejo sintomático como una nueva enfermedad¹. Su aceptación por la comunidad médica fue inicialmente difícil, dada la descripción reciente de diversos síndromes óculo-muco-cutáneos, como los de Reiter y Steven-Johnson, que podían superponerse al nuevo cuadro apuntado por Behçet. Con posterioridad, diferentes autores encontraron que la triada sintomática inicialmente considerada se asociaba en muchos casos con afección de otros órganos¹:

- Hipersensibilidad cutánea a la punción con aguja o fenómeno de patergia (Blobner, 1937).

- Vasculitis cutánea (Touarine, 1941).
- Sistema nervioso central (SNC) (Berlin, 1944).
- Sinovitis, tromboflebitis (Adamantiades, 1949).
- Inflamación de grandes arterias, con o sin formación de aneurismas (Fakuda, 1977).
- Ulceraciones intestinales (Baba, 1981).

b. Criterios diagnósticos.

Desde el inicio quedó patente la dificultad diagnóstica, tanto por la falta de simultaneidad de úlceras orales y genitales como por la ausencia en muchos pacientes de iritis en el momento del diagnóstico. La publicación de diferentes sistemas de criterios para facilitar y estandarizar el diagnóstico de la enfermedad de Behçet (EB) se ha sucedido en el tiempo². Este proceso culminó en 1969 con los criterios de Mason y Barnes³, que incluían criterios mayores y menores, en función de la frecuencia de las diversas manifestaciones clínicas de los pacientes que estudiaron. Los criterios mayores consistían en los síntomas descritos inicialmente por Behçet además de lesiones cutáneas, mientras los menores comprendían alteraciones digestivas, cardiovasculares, articulares y neurológicas, así como la existencia de historia familiar. El diagnóstico podía establecerse ante la presencia de 3 criterios mayores, o bien de 2 mayores y 2 menores (tabla 1).

TABLA 1. Criterios diagnósticos de Mason y Barnes.

<i>Criterios mayores</i>	Aftas orales
	Aftas genitales
	Lesiones oculares
	Lesiones cutáneas
<i>Criterios menores</i>	Lesiones gastrointestinales
	Tromboflebitis
	Lesiones cardiovasculares
	Artritis
	Lesiones del sistema nervioso central
	Historia familiar
<i>Diagnóstico</i>	3 criterios mayores
	2 criterios mayores + 2 menores

En 1971, O'Duffy et al⁴ publicaron sus hallazgos en 10 pacientes con EB. Como Mason y Barnes³, pensaban que la necesidad de la presencia del complejo sintomático triple para el diagnóstico de la enfermedad conllevaba el reconocimiento de menos casos que los realmente existentes. En una comunicación posterior, O'Duffy y Goldstein⁵ encontraron que la frecuencia de síntomas neurológicos en la EB era elevada, y sugirieron un sistema de criterios diagnósticos basado en otorgar la misma importancia a cualquiera de las manifestaciones clínicas más frecuentes, incluyendo la afección neurológica. De este modo, el diagnóstico vendría dado por la asociación de úlceras aftosas orales o genitales recurrentes con 2 de los siguientes criterios: uveítis anterior o posterior, sinovitis, vasculitis cutánea y, como nuevo criterio añadido a los previamente propuestos por estos mismos autores⁶, meningoencefalitis. También aceptaban la existencia de formas incompletas de la enfermedad,

definidas por la asociación de estomatitis aftosa con cualquier otro criterio diagnóstico (tabla 2).

TABLA 2. *Criterios diagnósticos de O'Duffy.*

<i>Criterio obligado</i>	Aftas orales recidivantes
<i>Resto de criterios</i>	Aftas genitales
	Uveítis
	Vasculitis cutánea
	Sinovitis
	Meningoencefalitis
<i>Diagnóstico</i>	<i>Completo:</i> 3 criterios (aftas orales recidivantes y 2 más)
	<i>Incompleto:</i> 2 criterios (aftas orales recidivantes y otro más)
<i>Exclusión:</i> Enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Reiter, infección herpética.	

El Behçet's Disease Research Committee of Japan decidió incorporar a los criterios diagnósticos el fenómeno de patergia, basado en su presuntamente elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico⁷. Además, añadieron a la lista de criterios menores considerados por Mason y Barnes³ una nueva manifestación clínica: la epididimitis. Distinguían, como O'Duffy et al⁵, entre formas completas e incompletas de la enfermedad (tabla 3).

TABLA 3. Criterios diagnósticos del Behçet's Disease Research Committee of Japan.

<i>Criterios mayores</i>	Aftas orales recidivantes
	Lesiones cutáneas: Eritema nodoso-like Tromboflebitis subcutánea Hipersensibilidad cutánea
	Lesiones oculares: Hipopion recurrente, iritis o iridociclitis Coriorretinitis
	Aftas genitales
<i>Criterios menores</i>	Artritis
	Lesiones vasculares (oclusión, aneurisma)
	Lesiones digestivas (apendicitis-like, melena)
	Epididimitis
	Síntomas neurológicos (meningoencefalitis, lesiones de tronco cerebral, estado confusional)
<i>Diagnóstico</i>	<i>Completo</i> : 4 criterios mayores
	<i>Incompleto</i> : 3 criterios mayores y 4 menores

El último intento para establecer unos criterios diagnósticos universalmente aceptados para la EB fue, en 1990, el realizado por el Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet⁸. Estos criterios se reducen a la triada sintomática clásica y las manifestaciones cutáneas, y eliminan al resto de manifestaciones clínicas por considerarlas carentes de poder discriminativo. Se incluye la reacción patérgica como criterio diagnóstico aislado, y se le otorga el mismo valor que al resto de criterios (tabla 4). La validez diagnóstica de la reacción patérgica ha sido ampliamente debatida. La importante prevalencia de esta reacción observada por los autores del Grupo Internacional en la EB parece debida a que se evaluaron pacientes provenientes fundamentalmente de Irán, Turquía y Japón. O'Duffy⁹ y

Stratigos et al¹⁰ ya indicaron que la prevalencia del fenómeno patérgico era muy variable, dependiente del área geográfica, y que era infrecuente en los países europeos y en Estados Unidos. La opinión de nuestro grupo concuerda con la de estos autores¹¹. En consecuencia, nosotros utilizamos para el diagnóstico de la EB los criterios propuestos por O'Duffy⁵ pues, a diferencia de los del Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet⁸, no incluyen la reacción patérgica y creemos que se adaptan mejor a los pacientes de nuestro medio. Últimamente, Tüzün et al¹² describe una prevalencia de la reacción patérgica en Turquía muy inferior a la previamente reconocida, y encuentra que la limpieza enérgica de la piel reduce la positividad del test, lo que sugiere que algunas sustancias inoculadas en la piel pueden desempeñar un papel en su patogenia.

TABLA 4. *Criterios Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet.*

<i>Criterios</i>	Aftas orales recidivantes
	Aftas genitales
	Uveítis o vasculitis retiniana
	Lesiones cutáneas (eritema nodoso, foliculitis)
	Patergia
<i>Diagnóstico</i>	Aftas orales recidivante + otros 2 criterios.

c. Epidemiología.

Es difícil conocer la prevalencia real de la EB, dada la ausencia de uniformidad entre los sistemas de criterios diagnósticos aplicados en las distintas áreas geográficas. Tras analizar las series publicadas, se constata una prevalencia muy variable, que oscila entre 1 caso por

10.000 habitantes en Japón⁷ y 6'4 casos por 1.000.000 de habitantes en el norte de Inglaterra¹³. Estas diferencias reflejan la mayor frecuencia descrita para la EB en la Cuenca Mediterránea, Oriente Medio y Japón¹¹. Sin embargo, O'Duffy⁹ encontró una prevalencia en Estados Unidos (Olmsted County, Minnesota) de 1 caso por 15.000 habitantes, muy similar a la estimada en Japón. Pocos datos existen sobre la prevalencia en nuestro país. En un estudio realizado en Canarias fue de 2 casos por 100.000 habitantes¹⁴, mientras Eiroa et al¹⁵ encontraron una prevalencia en el área sanitaria de La Coruña de 5'6 casos por 100.000 habitantes. En la población asistida en nuestro hospital, la prevalencia mínima estimada fue de 9 casos por 100.000 habitantes¹⁶.

En la mayoría de las series existe un predominio masculino (entre 2 y 4 varones por cada mujer), y la enfermedad comienza habitualmente entre los 20 y los 40 años^{10,15,17,18}. Por contra, en algunas series sajonas se describe un predominio femenino^{9,13,19}. Entre nuestros pacientes hemos encontrado una prevalencia de la enfermedad sólo discretamente superior entre los varones (1'2 varones por cada mujer)¹⁶.

d. Etiopatogenia

A pesar del tiempo transcurrido desde su descripción, la causa de la EB es desconocida. Se han implicado diversos factores en su etiopatogenia, que seguidamente se analizan.

d. 1. Predisposición genética.

Se han descrito varios casos familiares de EB, si bien de forma anecdótica^{20,21}. En nuestra serie, constituida por 108 pacientes, existen antecedentes familiares de EB en el 4'6 % de los casos.

En 1972, Ohno describió una asociación estrecha entre la molécula de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) B5 y la EB²². Posteriormente, estableció que la asociación se mantenía con un subtipo de dicha molécula, HLA-B51²³. Descrita inicialmente en pacientes japoneses, la asociación fue confirmada en publicaciones sucesivas en otros países (Italia, Turquía, Grecia, Francia, Taiwan) pero no en Inglaterra, Alemania o Estados Unidos²⁴. Parece que el vínculo entre HLA-B51 y EB es más fuerte en aquellos países donde este alelo es más frecuente en la población general y la enfermedad es más prevalente. Ohno piensa, en concordancia con la opinión de otros autores, que la mayor frecuencia de la EB a lo largo de la Ruta de la Seda es consecuencia de un mismo origen étnico, en relación con los comerciantes que la atravesaron durante cientos de años²⁵. Diversos estudios ponen de manifiesto una asociación más estrecha de B51 con la afección ocular²⁶. En nuestro grupo hemos analizado la asociación de la EB con las moléculas del CMH HLA-B, y se encontró una frecuencia significativamente aumentada de HLA B51 en pacientes con afección ocular (sobre todo), cutánea, articular y digestiva. La asociación fue máxima en pacientes varones con uveítis refractaria al tratamiento, siendo en los varones positivos para HLA B51 más precoz el inicio de la enfermedad, más frecuente y precoz la afección ocular, y menos frecuente la afección neurológica. La distribución de HLA B15 fue inversa a la del B51, con mayor frecuencia en pacientes con afección neurológica^{16,27}.

Tras comprobarse la asociación entre EB y HLA B51, Mizuki et al describieron que tal asociación correspondía a uno de los alelos de esta molécula de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad: B*5101. Esta relación la encontraron primero en una población japonesa²⁸, y luego en griegos²⁹. Nuestro grupo determinó los alelos de B51 en 21 pacientes españoles con EB positivos para esta molécula y en 25 controles sanos también positivos para B51. De los 21 pacientes, 18 tenían B*5101 (85'7 %), y los otros 3 tenían B*5108 (14'3 %). Sin embargo, al comparar pacientes y controles, no se hallaron diferencias significativas en la distribución de los alelos de B51³⁰.

B51 se halla en desequilibrio de asociación con diferentes alelos HLA-C (Cw2, Cw*104, Cw*15 y, con menor frecuencia en la población española, Cw1, Cw7 y Cw*106). Sin embargo, las conclusiones acerca de las implicaciones de HLA-C en la susceptibilidad para EB eran, hasta hace pocos años, muy poco valorables dado que las técnicas serológicas utilizadas eran poco adecuadas. Lee et al³¹, en 1988, no encontraron ninguna asociación con antígenos del locus C. Villanueva et al³², en 1993, en un estudio familiar de tres hermanas con EB, comprobaron que la enfermedad sólo aparecía en los miembros con fenotipo idéntico en el que participaban Cw5 y Cw6, y Mori et al³³ observaron concordancia para Cw1 en dos pacientes (madre e hijo) afectos que, al contrario que en los casos de Villanueva et al, eran negativos para B51. En nuestro laboratorio³⁴ hemos determinado la frecuencia de alelos HLA-C en una muestra de 56 pacientes con EB (de Cw*01 hasta Cw*17) y la hemos comparado con una muestra de 66 controles. Se observó una clara sobrerrepresentación del alelo Cw*1602 en los pacientes (n = 7; 12,5 %) frente a controles (0 %), que alcanza significación estadística. Cw*1602 es un alelo muy infrecuente en todos los grupos étnicos estudiados (0,38 % en británicos). Su demostrada asociación positiva con B51 podría explicar nuestro hallazgo. Sin

embargo, la frecuencia del resto de los alelos HLA-C con asociación también demostrada con B51 no estaba aumentada y el riesgo relativo conferido por Cw*1602 (20,15) fue superior al conferido por B51 en este estudio (1,72). Todo ello hace pensar que la acción inductora de Cw*1602 no se debe meramente a su asociación con B51 y que, en nuestro país, puede considerarse como un marcador altamente significativo el haplotipo Cw*1602-B51, aunque esta asociación, en pacientes con EB, no se ha comprobado en otras zonas, como Japón, en las que Cw*1602 tampoco se registra en la población sana^{35,36}. El significativo incremento de frecuencias de HLA-Cw*14 y Cw*15 (así como la disminución de Cw*0304 y Cw*01) demostrado en la población japonesa es atribuido por Mizuki³⁵ a simple desequilibrio de enlace con B51.

La relación de EB con alelos de clase II, aunque menos intensa (y más confusa) que la observada con B51, es también de un gran interés^{16,37}. Mizuki et al³⁷ comprobaron una asociación positiva con determinadas formas alélicas de DQ3 (DQA1*0301 y DQB1*0303) y DR8 (DRB1*0802), y negativa con DQ1 (DQA1*0103, DQA1*0101, DQB1*0601 y DQB1*0501) y DR2 (DRB1*1502). Hamza et al³⁸ encontraron un incremento de DQ3, disminución de DR6 y DQ1, asociación de DR2 con uveítis, y de DR4 y DR7 a formas sin uveítis. Los hallazgos de Matsuki et al³⁹, en el subgrupo de uveítis refractaria, son afines a los de Hamza et al³⁸ para DQ1 y DQ3; por el contrario, encuentran una asociación negativa con DR2. Balboni et al⁴⁰, en italianos, comprobaron una mayor frecuencia de DQ3, DR5 y DR8 (especialmente con el haplotipo B51-DR5-DQw3) en pacientes con EB, y Sun et al⁴¹ incremento de DR6 y DR8 en formas mucocutáneas.

En nuestro grupo observamos una asociación cercana a la significación estadística entre DRB1*4 y clínica oftalmológica, y entre DRB1*10 y afección neurológica. El alelo DQB1*0303 se asoció con la presencia de uveítis refractaria. Finalmente, nuestros datos sugieren que DQ5 podría ser protector frente a la EB^{16,27}.

En cuanto a la influencia de antígenos de clase III, Hamza et³⁸ al estudiaron las posibles asociaciones entre los alotipos C3, C4 y Bf con la EB; la única que resultó llamativa fue un aumento de C4A6. Sus resultados difieren de los de Matsuki et al³⁹ o los de Mineshita et al⁴²: ambos demostraron tan sólo un aumento de C4AQO en pacientes con EB (el primero en los afectados de uveítis refractaria).

Mizuki et al⁴³ y Ohno⁴⁴ propusieron, a principios de los 90, una disregulación genética en la subregión cromosómica del factor de necrosis tumoral (TNF) como factor importante en la predisposición a padecer la EB. Los genes TNF se ubican en el brazo corto del cromosoma 6, entre los genes que codifican algunos factores del complemento y los alelos del CMH de clase I. Estos autores demostraron un aumento significativo de la frecuencia del fragmento codificador del TNF- β de 10'5 kB en un grupo de pacientes con EB respecto a controles, mientras la frecuencia del fragmento de 5'5 kB estaba disminuida. Este último fragmento se asocia a un aumento de la producción de TNF- β , mientras el de 10'5 kB se asocia a producción baja. Sobre la base de estos hallazgos, Emmi et al⁴⁵ sugirieron, en 1996, que la predisposición genética a padecer EB podía depender de secuencias genómicas localizadas en los genes del TNF- β , ubicados en la proximidad del locus B del sistema HLA y con el que mantendrían un

desequilibrio de ligamiento. Tal susceptibilidad podría deberse a una baja síntesis de este factor. Con posterioridad, Mizuki y Ohno argumentaron que el gen determinante de la susceptibilidad a padecer la EB podría encontrarse entre los genes del TNF- β y los de las moléculas HLA-B⁴⁶.

El reconocimiento antigénico por parte de las células T requiere una interacción tripartita entre las moléculas del CMH, el receptor de células T y el antígeno. Este último sufre previamente un procesamiento intracelular cuyo resultado es la escisión de su molécula en fragmentos menores (los determinantes antigénicos o epitopos). Este procesamiento es distinto según los antígenos tengan un origen intracelular y vayan a ser presentados por moléculas de clase I, y reconocidos posteriormente por linfocitos T citotóxicos (CD8), o tengan un origen extracelular y vayan a ser presentados por moléculas de clase II, y reconocidos posteriormente por linfocitos T cooperadoras (CD4). Las moléculas de clase II obtienen los péptidos del entorno extracelular mediante endocitosis, y posterior degradación en lisosomas acidificados en el citoplasma. Este proceso es distinto para moléculas de clase I. Todas las proteínas producidas en el interior de la célula, ya sean intrínsecas o dependientes de cualquier alteración (concretamente partículas de un virus que se esté reproduciendo en su interior), son procesadas y, posteriormente, presentadas a la superficie por moléculas HLA-I para su inspección por los linfocitos T CD8⁺. El procesamiento intracelular de los antígenos relacionados con péptidos endógenos antes de ser presentados en la superficie de las células presentadoras de antígenos en unión a las moléculas HLA de clase I comprende, en primer lugar, su fragmentación por un sistema enzimático llamado LMP (low molecular mass proteins). Este sistema fue descubierto por Mónaco y McDevitt⁴⁷ y se relaciona estrechamente con otro sistema proteolítico, el proteosoma 20S^{48,49}. Al menos 2 subunidades del complejo LMP están codificadas por genes polimórficos localizados también en la región HLA II: (LMP2 y LMP7)⁵⁰. El resultado de esta

forma de operar sería la escisión de una proteína en múltiples péptidos de 9 aminoácidos⁵¹ con una gran variabilidad individual condicionada genéticamente según la forma en que se realizara la escisión catalítica de la proteína. Podría existir una variabilidad individual de estos péptidos condicionada genéticamente por diferencias alélicas en los genes codificadores del sistema LMP, que determinaría la forma de realizar la fragmentación de las diferentes proteínas.

Una vez escindidos los péptidos, los fragmentos resultantes penetran al retículo endoplásmico para unirse a las moléculas de clase I del sistema HLA⁵¹, para lo que se acoplan a unos transportadores especiales, las moléculas TAP (*transporter associated with antigen processing*). Aquí también hay una gran variabilidad individual en la selección del epitopo. Las moléculas TAP son proteínas polimórficas^{52,53} ancladas en las membranas del retículo endoplasmático que tienen analogías con la familia de transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), cuya función conocida hasta ahora era el transporte de péptidos a través de las paredes bacterianas. Estas proteínas son heterodiméricas y están codificadas por dos genes muy polimórficos, ubicados en el brazo corto del cromosoma 6, en una localización muy cercana a los genes que codifican el complejo LMP y entre las subregiones DP y DQ de la región HLA de clase II. Cada uno de los productos codificados por estos genes se unen para formar la proteína. El polimorfismo de los genes TAP es extenso, y en roedores se ha demostrado su significación funcional. Es posible que la variabilidad de los genes TAP determine diferencias en los péptidos presentados por las moléculas HLA de clase I^{52,54-56}. Posteriormente, los péptidos se unen a las moléculas de clase I, el conjunto es transportado por el aparato de Golgi y, finalmente, quedan expuestos en la membrana celular. La variabilidad que caracteriza a los genes que codifican las proteínas de LMP y TAP ha conducido a la suposición de que dan lugar a producción (LMP) y selección (TAP) de péptidos diferentes en cada individuo. Así se podría

explicar, en parte, la distinta susceptibilidad observada para una determinada enfermedad por dos individuos idénticos para moléculas HLA clásicas.

Se ha descrito una posible asociación entre enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, artritis crónica juvenil, diabetes mellitus insulín dependiente) y genes TAP⁵⁷⁻⁵⁹, atribuible para casi todos los autores a desequilibrio de ligamiento con los genes DR o DQ. En nuestra Unidad se realizó el primer estudio acerca de la susceptibilidad conferida por las variantes de los genes TAP en relación con la EB^{60,61}. Tras la valoración de una muestra de 57 pacientes, el alelo TAP 1C parecía conferir protección sobre la posibilidad de sufrir la enfermedad, TAP 1B se comportó como factor de riesgo para el neuroBehçet (NB). TAP1B y TAP2B se asociaron positivamente a DQ5 (DQB1*0501) en pacientes con EB pero no en controles. TAP2B se relacionó además con una mayor precocidad en el desarrollo de uveítis y como factor antagónico del papel protector que se atribuye a DQB1*0501. No comprobamos ninguna asociación entre alelos TAP1 o TAP2 con B51. Nuestros resultados nos permiten suponer que los genes TAP pueden estar implicados en la susceptibilidad o protección frente a EB, probablemente de una forma poligénica, asociado a otras moléculas HLA, al menos en determinados haplotipos.

Los genes MIC, y más concretamente los MICA, han cobrado últimamente gran interés. Se expresan fundamentalmente en células epiteliales y endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y monocitos⁶². Sus productos poseen una secuencia de aminoácidos que coincide en 15-36 % con varias cadenas HLA de clase I. No se conoce su función, aunque se supone que pueden regular las relaciones entre dichas células y el sistema inmune. Se localizan a 40 kb del locus B en dirección centromérica y son altamente polimórficos (más de 20 alelos identificados para

MICA, mientras que para el locus MICB sólo se conocen 11). La proximidad de estos genes con respecto al locus B justifica el estudio de sus teóricas relaciones con enfermedades estrechamente ligados a este locus. Así, se ha valorado la posible influencia de los genes MICA en pacientes con espondilitis anquilosante (ligada, como se sabe, a B27) pero los resultados han sido poco concluyentes en esta enfermedad^{64,65}. Mizuki⁶⁶ ha valorado la frecuencia de una variante del gen MICA (caracterizado por un microsatélite consistente en 6 repeticiones de GCT/AGC en la región transmembrana) en 77 pacientes japoneses con EB. Este alelo (A6) estaba presente con una mayor frecuencia en los pacientes respecto a los controles (diferencia significativa). Por otra parte, lo poseían todos los pacientes B51 positivos (44) y, además, otros 13 B51 negativos. Estos resultados sugieren una asociación entre EB y determinadas formas alélicas de los genes MICA más intensa que la ya demostrada con HLA-B51. Nuestro grupo, sin embargo, demostró una escasa consistencia para esta asociación (debida realmente a desequilibrio de enlace entre HLA-B51 y MICA-TM-A6)⁶⁷.

d. 2. EB e infecciones.

En los países donde existe una alta prevalencia de HLA-B51 no todos los portadores del gen sufren la enfermedad. Además, la prevalencia de EB entre japoneses emigrados a Estados Unidos es muy inferior a la descrita en Japón⁶⁸. Parece evidente que la predisposición genética no es el único factor condicionante del desarrollo de EB por lo que deben estar implicados determinados factores ambientales.

Behçet encontró cuerpos de inclusión en las muestras de tejidos procedentes de aftas de sus primeros pacientes, y propuso una etiología vírica para la enfermedad¹. Desde entonces,

han sido muchos los autores que han investigado el papel que podrían desempeñar diversos agentes infecciosos en la aparición de la EB.

Existen datos a favor de una relación con el virus herpes simple tipo 1 (VHS-1). Hussain et al⁶⁹ encontraron títulos de anticuerpos contra el VHS-1 significativamente superiores en los pacientes con EB con respecto a los controles sanos. Eglin et al⁷⁰ sugirieron, tras aplicar técnicas de hibridación in situ, que al menos una parte del genoma del VHS-1 se encuentra presente en la células mononucleares de sangre periférica de los pacientes con EB. Young et al⁷¹ describieron una respuesta alterada de los linfocitos T frente al VHS-1. En los pacientes seguidos en nuestra Unidad también hemos detectado una mayor frecuencia de títulos elevados de anticuerpos contra VHS-1⁷².

Hamza⁷³ describió, en su serie de pacientes con EB, una mayor frecuencia de positividad del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg) respecto a los controles, y Münke et al⁷⁴ han sugerido la existencia de asociación entre EB e infección por el virus de la hepatitis C. En nuestra serie no hemos encontrado relación con virus de la hepatitis B ni de la hepatitis C (ninguna positividad en el estudio serológico de 46 pacientes)⁷⁵.

Se ha estudiado la posible relación de la EB con otros agentes infecciosos. Hirohata et al⁷⁶ encontraron que un antígeno del *Streptococcus sanguis* (SS) estimulaba la producción de interleucina-6 (IL-6) por los linfocitos T de los pacientes con EB, postulando que podría explicar la quimiotaxis aumentada para los neutrófilos. Se ha descrito, además, mayor frecuencia de SS en la flora oral de los pacientes con EB cuando se comparaban con controles sanos⁴⁵. Por su parte, Kiraz et al⁷⁷ estudiaron muestras de sueros de 41 pacientes con EB y

encontraron positividad de Ig M contra parvovirus B19 en 6 de ellos frente a ninguno de los controles. No hallaron ninguna correlación con la presencia de artritis ni vasculitis, manifestaciones que se han asociado a infección por parvovirus, y concluyeron que los hallazgos serológicos probablemente fueran fruto de la casualidad.

d. 3. Alteraciones inmunitarias

Parece establecido que la patogenia de la EB es autoinmune. El sustrato patológico es una vasculitis de pequeño vaso, con infiltrado compuesto por linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos, con prevalencia de linfocitos T CD4+ y neutrófilos⁴⁵.

Se han descrito diversas alteraciones de la inmunidad humoral y celular en la EB. Se ha comprobado una disminución de los linfocitos T helper circulantes, con descenso del cociente CD4/CD8 durante las fases de actividad⁷⁸. Palmarés et al⁷⁹ demostraron que el descenso de linfocitos T CD4 ocurre a expensas de los linfocitos T helper de los supresores. También se ha comprobado una respuesta débil a mitógenos mientras, paradójicamente, hay una fuerte respuesta a antígenos de la mucosa oral fetal durante los brotes de aftosis; esta respuesta es débil en fases de quiescencia⁸⁰. La producción de interferón gamma por los linfocitos T sufre importantes variaciones según la enfermedad se encuentre o no en actividad, lo que puede tener repercusiones trascendentes tanto sobre la actividad de los linfocito natural killer (NK)⁸¹ como sobre la expresión de moléculas HLA y moléculas de adhesión en las células implicadas en la reacción inflamatoria⁸². Hamzaoui et al⁸³ demostraron una reducción del número de células NK durante las fases de actividad de la enfermedad, con aumento en la

convalecencia; los autores encontraron un paralelismo entre el comportamiento de las células NK en la EB y en la infección por herpesvirus (concretamente, por el virus de Epstein-Barr), otro dato a favor de la implicación de un agente vírico en su etiología.

En lo referente a la inmunidad humoral, se ha descrito una activación policlonal de los linfocitos B en la EB, con aumento en la producción de inmunoglobulinas⁸⁴. En nuestra Unidad, sin embargo, se comprobó hipergammaglobulinemia sólo en el 5'3% de pacientes. Se han encontrado anticuerpos antirretina pero de forma inconstante, creyéndose que se comportarían como simples marcadores de la enfermedad, sin carácter patogénico⁸⁵. También se han detectado, durante las fases de actividad, anticuerpos contra la mucosa oral pero son inespecíficos y aparecen en cualquier tipo de aftosis⁸⁶. Otros autoanticuerpos han sido encontrados: anticuerpos antinucleares (ANA) a títulos bajos⁸⁷ (en nuestra serie son positivos en el 40% de pacientes), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)⁸⁸ y anticuerpos anticardiolipina (ACA)^{89,90}. Zouboulis et al⁸⁹ encontraron positividad de los ACA en 14 de 30 pacientes con EB activa (46'7%), pero sin asociación con fenómenos trombóticos, vasculitis retiniana ni afección neurológica, sugiriendo que no juegan un papel patogénico en la EB. Al-Dalaan et al⁹⁰ encontraron datos concordantes con los de Zouboulis et al⁸⁹. En nuestra serie encontramos ACA en el 24% de 21 pacientes no seleccionados, sin que ninguno tuviera criterios clínicos para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido. También se ha investigado la asociación entre EB y anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA), cuya prevalencia parece significativamente superior en los pacientes con EB. En algunos estudios, los AECA se correlacionaron con la existencia de trombosis aguda o vasculitis retiniana^{91,92}. Sin embargo, no hay evidencias de citotoxicidad directa inducida por AECA sobre las células endoteliales y aún existe controversia sobre si representan un fenómeno primario o aparecerían como

resultado del daño endotelial⁴⁵. En los estudios de anticuerpos contra diferentes glicolípidos se han encontrado resultados contradictorios. Los anticuerpos contra los gangliósidos que contienen ácido siálico (presentes en la membrana neuronal) parecen estar elevados en los pacientes con NB cuando se comparan con otros procesos autoinmunes con afección neurológica (lupus eritematoso sistémico -LES-, esclerosis múltiple)⁹³.

Se ha comprobado un aumento de la capacidad de migración, índice de fagocitosis y producción de superóxido por los polimorfonucleares (PMN) en los pacientes con EB, lo que sugiere un posible papel patogénico de estas células⁹⁴. Ello dependería, según Matsamura et al⁹⁵, de un factor sérico que resulta inhibido por la colchicina y que nosotros creemos se trata del TNF- α . Parece, sin embargo, que habría otros factores solubles implicados, como la interleucina 8 (IL 8), que atraería y activaría in situ a los PMN. La secreción espontánea por las células mononucleares tanto de TNF- α como de IL 8 se encuentra aumentada significativamente en la EB, y ambas inducen la expresión de receptores CD11b y CD18 en la membrana de los PMN, facilitando su adhesión a las células endoteliales y la diapedesis⁴⁵.

Es difícil integrar todas las alteraciones del sistema inmunológico encontradas en la EB. Es probable que los diferentes trastornos inmunitarios no afecten por igual a todos los órganos diana. Para Hamza⁷³, la inmunidad humoral se relacionaría fundamentalmente con el eritema nodoso, la artritis, la uveítis anterior y la afección neurológica, mientras la inmunidad celular y las alteraciones de los PMN determinarían la aparición de aftosis, uveítis posterior y el fenómeno patérgico. Así, un fármaco como la ciclosporina A (Cy A), que inhibe la respuesta inmunitaria celular mediante el bloqueo de la síntesis de interleucina 2, es eficaz en el tratamiento de la uveítis posterior, pero no modifica la lesión de otros órganos.

d. 4. Alteraciones de la hemostasia.

Las fenómenos trombóticos, principalmente venosos aunque también arteriales, son frecuentes en la EB. El mecanismo subyacente no está aún aclarado. El endotelio tiene un papel activo en el balance hemostático, junto a las plaquetas y las proteínas de los sistemas de la coagulación y la fibrinólisis. Se cree que la disfunción endotelial secundaria a la inflamación vascular podría jugar un papel crucial en el desarrollo de trombosis en estos pacientes, aunque los datos de que se dispone no son clarificadores. Haznedaröglu et al⁹⁶ encontraron un aumento de las concentraciones plasmáticas de trombomodulina, considerado marcador de daño endotelial, y de marcadores de activación de la cascada de la coagulación y la fibrinólisis (complejos trombina-antitrombina III y plasmina-antiplasmina) en los pacientes con EB en comparación con controles sanos. Los autores propusieron, basados en estos hallazgos, la existencia de una situación procoagulante en la EB. Mishima et al⁹⁷ describieron una reducción de la actividad del activador del plasminógeno en los pacientes con EB, lo que sugiere un defecto en el sistema de la fibrinólisis. Por contra, Hampton et al⁹⁸, tras examinar los sistemas de la coagulación y fibrinólisis en un grupo de pacientes con EB, no encontraron evidencias que apoyaran la existencia de una situación procoagulante.

e. Afección neurológica en la EB.

En 1944, Berlin⁹⁹ describió un paciente con EB y síntomas neurológicos, con evolución fatal. Desde entonces, el número de casos comunicados ha sido creciente, y se ha acuñado el término NB para referirse específicamente a este aspecto de la enfermedad. Su prevalencia varía de forma importante entre las distintas series publicadas, oscilando entre el 4 y el 48%¹⁴.

En 1965, Wolf et al¹⁰⁰ revisaron las manifestaciones neurológicas de los casos de EB comunicados hasta entonces en la literatura, y estimaron una incidencia del 10-25%. Chajek et al¹⁷ encontraron manifestaciones neurológicas en 12 de sus 41 pacientes, Chamberlain¹³ en 8 de los 32 de su serie, y O'Duffy⁵ la describe en 7 de sus 25 enfermos. Habitualmente, el cuadro neurológico se acompaña de otros síntomas de la enfermedad si bien puede aparecer de forma aislada e incluso ser la primera manifestación clínica. Esto último ocurre en el 5% de los casos¹⁸. Aunque su curso puede ser progresivo, lo más frecuente es que evolucione en forma de brotes. Es más frecuente en varones, en una proporción de 3 a 1.

El sustrato patológico es una vasculitis típica de la EB: afección de pequeños vasos con infiltración meníngea y perivascular por linfocitos, engrosamiento y trombosis de arterias y venas pequeñas, y zonas de infarto diseminadas^{18,101}. En una revisión de los datos del registro de autopsias de Japón, Lakhanpal et al¹⁰² encontraron una afección predominante de troncoencéfalo, seguido por este orden de médula espinal, cerebro y cerebelo.

Las manifestaciones clínicas son variadísimas y se puede afectar cualquier región del SNC. Se acepta que predomina la lesión de troncoencéfalo y núcleos de la base^{5,17,18,100,103}, si bien Serdaroglu et al¹⁰⁴ refieren que la afección de otras regiones del SNC es casi tan frecuente como la de estas estructuras. Las alteraciones descritas consisten en cefalea, meningitis aséptica recidivante, meningoencefalitis, encefalitis, síndrome troncoencefálico, síndrome cerebeloso, parálisis de pares craneales, crisis convulsivas, afección medular, síndrome orgánico cerebral, coma, hipoacusia perceptiva, neuritis óptica, etc¹⁸. Junto a la lesión vasculítica del SNC, existe otro tipo de afección neurológica frecuente en la EB: la trombosis de senos venosos cerebrales (TVC), que origina un cuadro de hipertensión intracraneal con o sin infartos cerebrales. Puede

evolucionar hacia la recanalización, completa o parcial, o bien ser permanente. No está claro en qué porcentaje de casos se produce cada una de estas circunstancias, si bien parece que la recanalización (parcial, y menos veces completa) es lo más frecuente, como se deduce de la serie de Wechsler et al¹⁰⁵.

En nuestro país, el trabajo de J Chacón Peña¹⁰⁶ fue pionero en el estudio de las características de la afectación neurológica de la EB. En este estudio multicéntrico describe las características de 30 pacientes procedentes de 13 hospitales españoles. El intervalo medio de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas de la EB y la aparición de manifestaciones neurológicas fue de 4 años y medio. La enfermedad comenzó con alteraciones neurológicas en 2 pacientes (6'6 %), y el intervalo medio de tiempo que transcurrió hasta la aparición de otros síntomas de EB fue de 7 meses. La alteración neurológica más frecuente fue la cefalea (70 %), seguida, en orden de frecuencia, por síndrome hemisférico (46 %), meningitis (23 %), síndrome cerebeloso (20 %), mielitis (16 %), síndrome pseudobulbar (13 %), neuritis óptica (13 %), crisis convulsivas (10 %), deterioro cognitivo (10 %), síndrome radicular (10 %), síndrome vestibular (10 %), disartria (10 %), trombosis venosa cerebral (6 %), disfagia (6 %), y otras alteraciones (neuropatía periférica o de pares craneales, cuadrantanopsia, reflejos de liberación frontal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética e hipotiroidismo hipotalámico). La afección neurológica evolucionó por brotes en todos los pacientes menos uno, cuyo curso fue progresivo. Sólo fallecieron 3 pacientes, ninguno como consecuencia de la afectación neurológica.

En nuestra serie, formada por 108 pacientes con EB (todos estudiados en un mismo centro), 26 tuvieron alteraciones neurológicas (24 %). No tenemos recogida la prevalencia de

cefalea (por las razones que más tarde se comentan) que, según apuntaban Chacón Peña et al.¹⁰⁶, probablemente sea el síntoma neurológico más frecuente en la EB. Las manifestaciones más frecuentes en nuestra serie, por orden de frecuencia, fueron: meningitis (35 %, recidivante en la tercera parte de ellos), convulsiones (31 %), síndrome hemisférico (19 %), trombosis venosa cerebral (15 %), meningoencefalitis (12 %), demencia (8 %), y otras alteraciones (síndrome cerebeloso, vértigo, síndrome pseudobulbar, neuritis óptica, neuropatía periférica o de pares craneales y depresión). La afección neurológica constituyó la forma de presentación de la enfermedad en 4 pacientes (15 % de los que tuvieron clínica neurológica y 4 % del total).

La afección neurológica es considerada una de las complicaciones más graves de la EB. Wolf et al¹⁰⁰ encontraron una tasa de mortalidad del 41%. Los pacientes fallecían habitualmente dentro del primer año que seguía al inicio de la clínica neurológica. La elevada mortalidad comunicada inicialmente se ha visto luego reducida, aunque lo imprevisible de su curso hace del NB un proceso que debe considerarse potencialmente grave. El tratamiento consiste en glucocorticoides a dosis altas e inmunosupresores (clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina) en la afección parenquimatosa, mientras en la TVC deberían emplearse anticoagulantes junto a glucoglucocorticoides^{5,10,18,105,107}. En nuestra serie, la mortalidad secundaria a afectación neurológica ha sido nula hasta el momento. A pesar de que varios pacientes tuvieron manifestaciones clínicas realmente graves, la respuesta al tratamiento con glucoglucocorticoides e inmunosupresores (cuando estos últimos estuvieron indicados) fue generalmente satisfactoria.

La afección neurológica en la EB no siempre es fácil de reconocer. De un lado, hasta la aparición de la RMN no se disponía de pruebas diagnósticas suficientemente sensibles (el

rendimiento de pruebas tales como estudio de potenciales evocados e incluso de la TC, era muy pobre). De otro lado, es muy frecuente encontrar alteraciones sutiles y poco específicas que pueden sugerir daño neurológico, como cefalea y cambios del estado de ánimo o del comportamiento. No se ha establecido aún la significación de estas alteraciones, aunque algunos autores han intentado evaluar cuál es la evolución natural de los pacientes que las presentan para dilucidar el grado de organicidad de las mismas. Wechsler et al¹⁰⁸ vigilaron, de forma prospectiva, la evolución de 7 pacientes con EB que presentaban cefalea aislada como único dato de posible afección neurológica; la RMN estaba alterada inicialmente sólo en uno de ellos. Ninguno, incluido el que tenía la mínima alteración en la RMN, desarrolló complicaciones neurológicas a lo largo de 1 año de seguimiento. Serdaroglu et al¹⁰⁴ siguieron durante un año a 26 pacientes con EB y cefalea, sin otros antecedentes de participación neurológica de la enfermedad. Las características de la cefalea no eran uniformes (migrañosa en 17 pacientes, tensional en 5, y frontal en 4); su inicio precedió al diagnóstico de EB en 14 pacientes, coincidió en 5 y fue posterior en los otros 7. La exploración neurológica fue normal en todos los casos, así como el LCR y la TC. Al reevaluarlos, ningún paciente había desarrollado otros síntomas neurológicos, mientras la cefalea persistía con similares características o incluso había mejorado. Akman Demir et al¹⁰⁹ realizaron un seguimiento prolongado, durante 7 años, de estos mismos 26 pacientes. Durante el seguimiento, 2 pacientes desarrollaron un brote neurológico agudo, 6 presentaron anomalías menores en la exploración neurológica en la reevaluación y, finalmente, un paciente tenía alteraciones neuropsicológicas y en los potenciales evocados a pesar de que la exploración neurológica era normal. Así, aunque inicialmente no parecía que la cefalea aislada tuviera significación pronóstica en la EB, los hallazgos encontrados tras un seguimiento más prolongado sugerían que la existencia de

cefalea definía un subgrupo de riesgo para el desarrollo de NB, quizá porque representa afección neurológica precoz.

Otros autores han encontrado lesiones neurológicas en los exámenes complementarios de pacientes con EB que, por otra parte, carecían de cualquier antecedente neurológico en su evolución. Miller et al¹¹⁰ describieron alteraciones en la RMN en pacientes con EB sin afección neurológica. Besana et al¹¹¹ comunicaron hallazgos similares en pacientes estudiados mediante potenciales evocados. Los hallazgos de Bertol et al¹¹² y Parisi et al¹¹³ coinciden con los de estos autores. Morrissey et al¹¹⁴ encontraron que las lesiones localizadas en la sustancia blanca cerebral, además de ser las más frecuentes, son habitualmente asintomáticas.

Todos estos datos, en su conjunto, obligan a considerar que la afección neurológica subclínica es quizá la más frecuente en la EB. Sin embargo, su significado pronóstico y sus implicaciones terapéuticas aún no han sido evaluados, y queda por determinar si estos pacientes se beneficiarían o no de algún tratamiento concreto.

f. Pruebas complementarias en el diagnóstico del NB.

El diagnóstico del NB es muchas veces difícil pues, como se indicó previamente, las manifestaciones clínicas pueden ser muy sutiles e inespecíficas. Así, es necesario mantener siempre un alto índice de sospecha ante la aparición de cualquier síntoma que pudiera sugerir afección neurológica, dado el mal pronóstico que implica de no instaurarse tratamiento. Para ayudar a su identificación se han empleado diversos estudios complementarios.

El líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentra alterado en la mayoría de los pacientes con NB ^{5,18,105,106,115,116}. Los hallazgos más habituales son: hiperproteíorraquia (que suele ser ligera, habitualmente inferior a 100 mg/dl), con gammaglobulinas normales o discretamente elevadas, y pleocitosis (raramente superior a 500 células/mm³), casi siempre linfocitaria aunque puede ser polimorfonuclear (100 % en alguno de nuestros casos con meningoencefalitis grave) o mixta. La glucorraquia se ha encontrado ocasionalmente descendida. La presión del LCR estará elevada, obviamente, en los pacientes con hipertensión intracraneal (TVC).

Hirohata et al¹¹⁷ encontraron un aumento del índice de IgM en LCR relacionado con la actividad del NB, que sería consecuencia de un aumento de su síntesis intratecal, y sugerían que su cálculo podía ser útil en el diagnóstico. Con posterioridad, Sharief et al¹¹⁸ buscaron bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en el LCR de 16 pacientes con EB, de los que 13 tenían clínica neurológica. Estas bandas estaban presentes en 8 de ellos, con una prevalencia significativamente superior en los pacientes con NB activo de bandas oligoclonales de Ig A e Ig M (y no de Ig G) respecto a los pacientes con NB en remisión. Las bandas desaparecieron con el tratamiento. Sus hallazgos concuerdan con los de Hirohata et al¹¹⁷, lo que refuerza la idea de que el incremento de inmunoglobulinas se debería a síntesis intratecal y no a un deterioro de la barrera hematoencefálica (BHE). Sin embargo, no es un hallazgo específico, ya que puede encontrarse en otras enfermedades mediadas inmunológicamente y en procesos infecciosos del SNC. Los autores sugirieron, finalmente, la utilidad de la detección de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas en LCR en los pacientes con NB, no sólo como apoyo diagnóstico, sino también para monitorizar la actividad de la enfermedad.

El electroencefalograma es con frecuencia patológico en los pacientes con NB (hasta en el 70%), si bien las alteraciones encontradas son inespecíficas y carecen de significado pronóstico^{5,10,18,106,111,115,119}. Los hallazgos más frecuentes son actividad theta difusa y desincronización. En los pacientes con mayor deterioro neurológico pueden encontrarse anomalías marcadas, con ondas delta o theta-delta y patrones paroxísticos.

Diversos autores han encontrado alteraciones de los potenciales evocados en los pacientes con NB, y consideran que esta prueba complementaria es útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. Los potenciales más útiles son los auditivos (PEA) y sensitivos (PES), mientras el estudio de los visuales (PEV) parece de menor interés ante la frecuente afección oftalmológica en la EB¹⁸. Besana et al¹¹¹ estudiaron los potenciales evocados multimodales (PEM) en 8 pacientes con EB estable, de los que 4 tenían antecedentes de afección neurológica. Los PEM, considerados en conjunto, fueron patológicos sólo en 2 de los 4 pacientes con historia de NB, mientras otros 3 pacientes tenían alteraciones neurofisiológicas sin antecedentes de afección neurológica. Las alteraciones encontradas no fueron específicas (particularmente las alteraciones de los PEV, dada la alta frecuencia de afección ocular en la EB). La normalidad de los PEM en pacientes con antecedentes de NB podría explicarse por la diversidad de modalidades de afección neurológica en la EB. Así, uno de los pacientes tenía demencia y otro hipertensión intracraneal, circunstancias que no modifican los PEM al no afectarse las vías nerviosas sensitivas. Nakamura et al¹²⁰ también estudiaron a 8 pacientes con NB mediante PEA y RMN. Los PEA estaban alterados en 1 de los 3 pacientes con clínica neurológica aguda, y en 2 de los 5 con enfermedad crónica. La RMN mostraba lesiones en SNC en 7 casos. Los 3 pacientes con anomalías en los PEA tenían una RMN alterada, y en ellos se correlacionaron las lesiones encontradas en la RMN, de localización troncoencefálica,

con las alteraciones de los PEA. En un estudio previo¹²¹, estos mismos autores habían descrito alteraciones en la TC en el 41% de los pacientes con NB, y en los PEA en el 65%. Estos porcentajes son inferiores al de lesiones en la RMN encontrado en el segundo estudio (87%). Los autores consideraron que la mayor sensibilidad de la RMN frente a los PEA estaba determinada por 2 factores. En primer lugar, mientras la RMN explora todo el cerebro, los PEA se limitan al estudio de una vía concreta. Segundo, las imágenes hiperintensas en T2 reflejan edema vasogénico o citotóxico, mientras las alteraciones en la conducción nerviosa reflejan desmielinización del lemnisco lateral, lo que supone un grado de lesión más evolucionado. Stigsby et al¹²² analizaron la utilidad de los PEM en 44 pacientes con EB, de los que 31 tenían afección neurológica. Los PEA, PES y PEV estaban alterados en diferentes porcentajes de pacientes, con mayor frecuencia en aquellos con antecedentes neurológicos aunque también en los que carecían de ellos. Stigsby et al¹²² concuerdan con Nakamura et al¹²⁰ en la invalidación de los PEV por la alta frecuencia de lesiones oftalmológicas en la EB. Al considerar globalmente los PEM, encontraron alteraciones en el 81% de los pacientes con síntomas neurológicos y el 38% de los que no los tenían, diferencia estadísticamente significativa. La alteración más frecuente en los PEM fue una reducción de la amplitud del potencial. La gran mayoría de pacientes fueron estudiados en fase crónica estable, por lo que las alteraciones encontradas reflejaban, probablemente, un daño neuronal definitivo, si bien en algunos casos se comprobó su reversibilidad. La sensibilidad diagnóstica global fue del 68%. Esta baja sensibilidad se correlaciona bien con la disfunción predominantemente motora en la práctica clínica. Hubo alteraciones concordantes en la RMN y los PE en 26 de 35 pacientes (74%). Sólo en 1 paciente con NB fueron normales tanto los PEM como la RMN, mientras que se encontró alterada alguna de las 2 pruebas complementarias en pacientes sin antecedentes de NB. Los autores concluyeron que en la EB existe afección subclínica del SNC, lo que

implica la presencia de lesiones suficientemente pequeñas para escapar al reconocimiento clínico o localizadas en áreas silentes del SNC. Finalmente, los autores consideraron que, a pesar de la baja sensibilidad de los PEM en la EB, su determinación puede contribuir a diferenciar el NB de otras enfermedades con una sintomatología similar (diferente patrón a la esclerosis múltiple) y, junto a la RMN, pueden proporcionar medidas objetivas de la respuesta al tratamiento. Chacón Peña et al¹⁰⁶ encontraron alteraciones en los PE en algunos casos de su serie, si bien el corto número de pacientes estudiados con esta técnica impedía extraer conclusiones válidas sobre su utilidad.

Los hallazgos más frecuentemente comunicados en la TC en los pacientes con NB son áreas hipodensas únicas o múltiples, que realzan o no con contraste. La atrofia y el edema cerebrales son más raros^{119,123-125}. En la TVC, el hallazgo más característico en la TC es un defecto del llenado del seno sagital superior (signo del delta), si bien pueden observarse hipodensidades focales^{126,127}. Siva et al¹²³ estudiaron, mediante TC, a los pacientes con clínica neuropsiquiátrica de su serie (10 pacientes con afección inequívoca del SNC y 7 con cefalea migrañosa). La TC fue normal en 5 de los pacientes con migraña, y en los otros 2 se encontró atrofia cerebral ligera. Entre los pacientes con síntomas neurológicos inequívocos, la TC fue normal en 3 mientras en los otros 7 mostraba algún tipo de alteración: atrofia cerebral ligera en 3 pacientes, lesiones hipodensas en otros 3, y en un último paciente existía una lesión isodensa que realzaba con contraste y que desapareció en una exploración de control 2 meses después del inicio del tratamiento. Herskovitz et al¹¹⁹ estudiaron a 5 pacientes con NB mediante TC y revisaron otros 10 casos comunicados hasta entonces en la literatura. Las lesiones aparecían como áreas hipodensas que realzaban tras la administración de contraste, y que ocasionalmente tenían efecto masa. El contraste puso de manifiesto en 5 pacientes lesiones

previamente inaparentes. Las alteraciones de la TC se correlacionaron, en la mayoría de los casos, con el déficit clínico. El realce con contraste de las lesiones desapareció tras el tratamiento en un plazo de tiempo muy variable, habitualmente con mejoría clínica asociada, y en 8 pacientes se normalizó la TC en algún momento de la evolución. En 4 pacientes se realizó estudio angiográfico cerebral, y en ninguno se evidenció vasculopatía. Se hizo RMN en 2 pacientes, y en uno mostró una lesión que sólo era visible en la TC tras la administración de contraste. Las áreas hipointensas observadas en los brotes de NB corresponderían a edema secundario a rotura de la BHE, lo que explicaría la captación de contraste en fase aguda con falta de captación al restaurarse su integridad. Este estudio sólo revisó los casos publicados de NB con alteraciones en la TC, sin que permita conocer la sensibilidad diagnóstica de esta técnica, pero deja ver que el realce con contraste de las lesiones de la TC indicaría actividad, y su resolución se correlacionaría con mejoría clínica. Aunque fueron pocos los pacientes estudiados con RMN, se intuye una mayor sensibilidad con respecto a la TC. Chacón Peña et al¹²⁸ comunicaron sus hallazgos, en el seguimiento clínico y mediante TC, en un paciente con EB y clínica neurológica focal. Resaltaba que la TC no siempre pone de manifiesto lesiones neurológicas focales que, por otra parte, son clínicamente evidentes. Poco después, Chacón et al, en su estudio multicéntrico de pacientes con NB españoles¹⁰⁶, encontró alteraciones en la TC craneal en 10 de 20 pacientes (50 %). El hallazgo más frecuente (5 de los 10 pacientes) fue la existencia de una lesión hipodensa, con o sin efecto masa, que no realzaba con contraste.

g. La RMN en el diagnóstico del NB.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha superado claramente el rendimiento diagnóstico del resto de pruebas empleadas en el diagnóstico del NB.

Hasta el desarrollo de la RMN, el test diagnóstico de referencia en la TVC era la angiografía cerebral. Como se ha comentado, la TC puede mostrar alteraciones compatibles con trombosis de los senos venosos^{126,127}, pero es una técnica menos sensible que la angiografía, de forma que un resultado normal no la descarta^{129,130}. Tanto El-Ramahi y Al-Kawi¹³¹ como Wechsler et al^{105,108} han publicado los hallazgos en sus series de pacientes con EB y TVC. El-Ramahi y Al-Kawi¹³¹ comunicaron 4 casos de EB con papiledema, cuya presencia se atribuye habitualmente a la existencia de TVC sin que los casos bien documentados sean habituales. Mediante RMN se demostró la trombosis de uno o varios senos venosos cerebrales en 3 de ellos, de los que sólo 2 tenían una TC diagnóstica, y en el otro se encontró un área hiperintensa en T2, con TC normal, que junto al cuadro clínico sugería el diagnóstico. Durante el seguimiento se demostró en 2 pacientes, mediante RMN, la recanalización precoz de los senos venosos obstruidos. Wechsler et al¹⁰⁵ comunicaron los datos clínicos y la evolución de 25 pacientes con EB y TVC, revisados de forma retrospectiva. En los casos diagnosticados a partir de 1985 se realizó una RMN cerebral. Todos los pacientes se sometieron a estudio angiográfico, que fue la prueba diagnóstica de referencia. La TC fue normal en 14 de 23 pacientes (60'8%), mientras la RMN se encontró alterada en los 8 pacientes en que se realizó. Los hallazgos en la RMN consistieron en una señal hiperintensa en los senos afectados en 7 casos, y múltiples áreas hiperintensas en tronco cerebral sin alteraciones del flujo venoso en el otro. En algunos pacientes se hizo angiografía o RMN de control, y sólo en un paciente no se pudo objetivar la recanalización de los senos trombosados. En una comunicación posterior, Wechsler et al¹⁰⁸ estudiaron de forma prospectiva a 31 pacientes con EB y afección neurológica mediante RMN. Se diagnosticó TVC en 10 pacientes. Todos se sometieron a angiografía. La TC, realizada en 9 pacientes, demostró el signo de la "delta" (Δ) en 3 casos y un infarto cerebral en uno. Se hizo RMN en 8 pacientes, y en todos se comprobó una imagen compatible

con trombosis de seno venoso. El patrón observado en la RMN consistió en una señal hiperintensa tanto en T1, donde persistía durante las 2 primeras semanas, como en T2, donde se prolongaba varias semanas. En las RMN de control se comprobó la recanalización completa o, más a menudo, parcial de los senos venosos ocluidos en todos los casos. Así, la RMN se perfila como una excelente prueba diagnóstica, y resulta igualmente útil para valorar la recanalización de los senos venosos obstruidos.

La afección parenquimatosa del SNC representa el otro gran grupo de pacientes con NB. También aquí la capacidad diagnóstica de la TC se ha visto netamente superada por la RMN, que además tiene una clara superioridad en el estudio de las estructuras de fosa posterior al evitar la artefactación por las estructuras óseas¹³²⁻¹³⁴.

Diversos autores han evaluado la utilidad de la RMN en el diagnóstico de la afección parenquimatosa del SNC en la EB, y han comparado su rendimiento con el de otras técnicas complementarias. Las primeras comunicaciones describían casos aislados, fundamentalmente con afección troncoencefálica, difícil de apreciar en la TC por los motivos ya expuestos. Fukuyama et al¹³² estudiaron a un paciente con EB y clínica neurológica. La TC mostró una pequeña lesión protuberancial izquierda que no realizaba con contraste. Esta lesión aparecía en la RMN en T1, y sobre todo en T2, más amplia que en la TC, y se consideró responsable de la clínica neurológica. Kataoka et al¹³³ estudiaron a 2 pacientes con EB y síndrome troncoencefálico mediante TC con contraste y RMN durante la fase aguda y crónica. En fase aguda, la TC puso de manifiesto imágenes hipointensas en troncoencéfalo con realce marginal tras la administración de contraste. Estas lesiones eran más extensas en las imágenes en T2 de la RMN. En fase crónica, tras tratamiento con glucocorticoides, desapareció el realce con

contraste en la TC y las imágenes en T2 eran menos intensas y más pequeñas. Se descartó, por la distribución de las lesiones, que éstas se debieran a oclusión arterial, y se explicaban sus características por aumento del agua libre en los focos lesionales, secundario a rotura de la BHE por el proceso inflamatorio. La RMN aparecía nuevamente como una técnica diagnóstica sensible en el NB, y útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante estudios seriados. Patel et al¹³⁴ describieron, por primera vez en un caso de NB, la desaparición de las lesiones apreciadas en la RMN tras tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresor, de forma paralela a la mejoría clínica. Kermode et al¹³⁵ comunicaron un caso de EB con sintomatología neurológica y hallazgos similares a los previamente descritos. Las peculiaridades evolutivas de su paciente, con mejoría progresiva con el tratamiento con glucocorticoides pero estabilización sintomática al pasar a tratamiento en días alternos, deterioro sintomático los días que no tomaba glucocorticoides, y crecimiento de la lesión con efecto masa en una segunda RMN, sugieren que la hiperintensidad en T2 característica de las lesiones del SNC de la EB representa, más que una alteración anatomopatológica, edema secundario. Estos autores también describieron la resolución casi completa de las alteraciones con el tratamiento. Kazui et al¹³⁶ aportaron algo más, tras estudiar a un paciente con EB y síndrome troncoencefálico mediante RMN con inyección intravenosa de gadolinio. Se observó la existencia de múltiples lesiones diseminadas en sustancia blanca, tanto protuberancial como cerebral. Algunas lesiones realzaron tras la infusión de gadolinio, y además se pusieron de manifiesto otras lesiones que previamente no eran visibles. Los síntomas se resolvieron con glucocorticoides, y las lesiones que realzaban con gadolinio desaparecieron. Por contra, las lesiones sin realce previo persistían, y se interpretó que se trataba de focos lesionales antiguos inactivos. El realce con gadolinio se atribuyó a rotura de la BHE por inflamación local. Algunas lesiones sólo se pondrían de manifiesto tras la administración de gadolinio, que por tanto sería

útil en el diagnóstico precoz del NB y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Erdem et al¹³⁷ estudiaron también a 2 pacientes con NB mediante RMN con gadolinio, y describieron hallazgos similares a los comunicados por Kazui et al¹³⁶.

Las figuras de la página siguiente ilustran las alteraciones características de la afección parenquimatosa del SNC en la EB. Las figuras 1 y 2 corresponden al estudio de un mismo paciente. En la figura 1 se aprecian lesiones hiperintensas en T2 de localización bilateral en los lóbulos temporales y occipitales (corte transversal), y en la figura 2 aparece la lesión occipital derecha en un corte coronal. La figura 3 recoge una lesión protuberancial, y la figura 4 una lesión en hemisferio cerebeloso izquierdo, en ambos casos con las mismas características que en las figuras previas.

La primera serie de pacientes afectados de NB y estudiados mediante RMN fue publicada por Banna et al¹³⁸, que describieron sus hallazgos en 16 casos. El 62% tenían síntomas atribuibles a afección troncoencefálica, y el resto a hipertensión intracraneal, meningoencefalitis y afección de la médula espinal, en proporciones similares. La TC sólo estaba alterada en 2 pacientes, en los que se encontró una ligera atrofia troncoencefálica. Se hizo RMN en 9 pacientes, y en todos ellos se vieron imágenes pequeñas e hiperintensas en T2, que eran iso o hipointensas en T1. Algunas de ellas disminuyeron de tamaño después de la administración de tratamiento. Al igual que otros autores, Banna et al consideraban que las lesiones hiperintensas en T2 representaban áreas de inflamación, desmielinización y edema. Por contra, la RMN practicada a 5 pacientes con EB y sin afección neurológica fue normal. Wechsler et al¹⁰⁸ estudiaron de forma prospectiva a 31 pacientes con NB, de los que 15 tenían manifestaciones clínicas correspondientes a afección parenquimatosa. En la TC se observaba atrofia cerebral

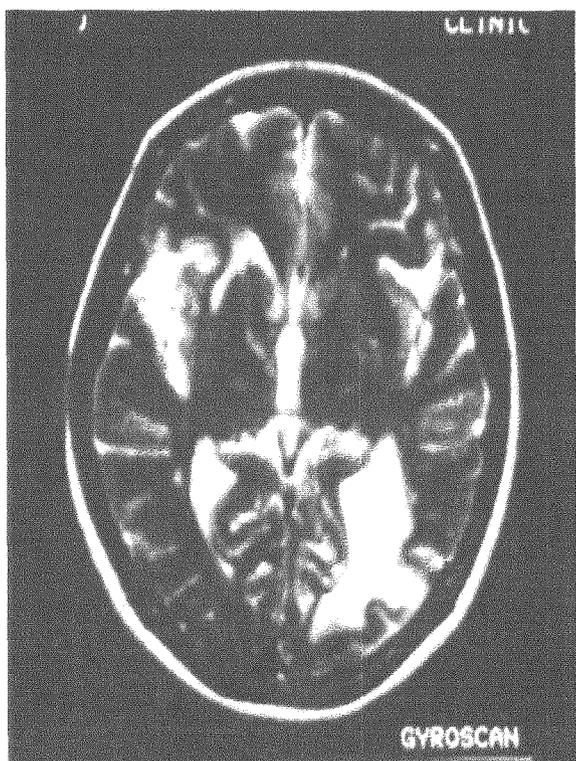


Figura 1

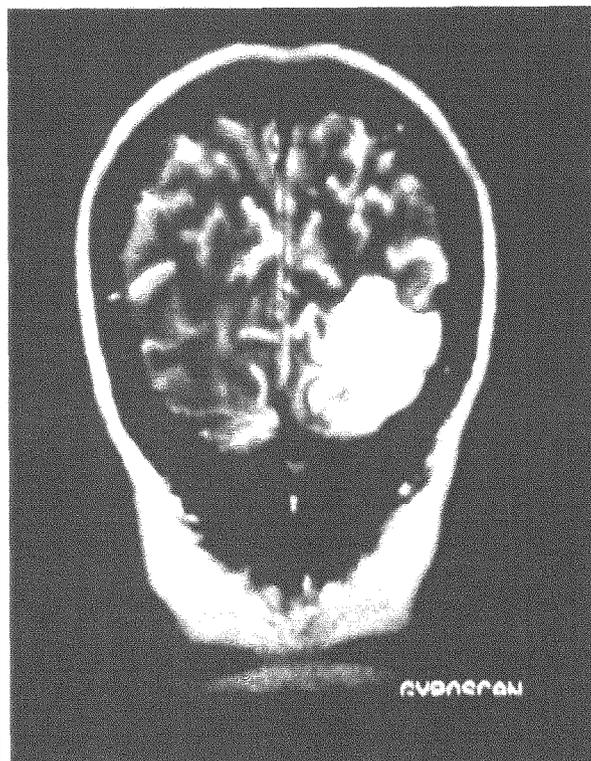
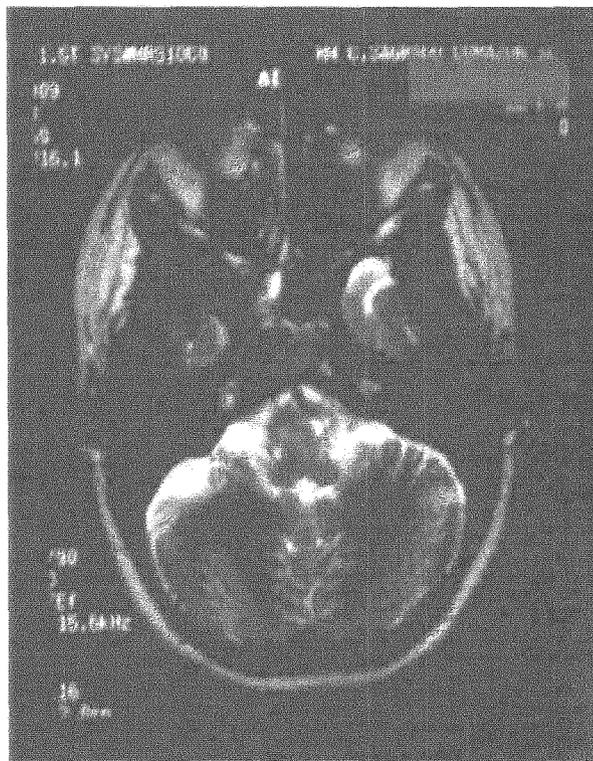


Figura 2

Figura 3

Figura 4



leve en un paciente e hipodensidades focales en 3, mientras que no se encontraron anomalías en otros 7. La RMN estaba alterada en 13 de los 14 pacientes en que se realizó, siempre en la fase aguda. Todos los pacientes con RMN patológica tenían lesiones en T2, mientras que sólo existían anomalías en T1 en 6 casos. Las lesiones aparecían en T2 como áreas hiperintensas, habitualmente pequeñas (menores de 5 mm), dispersas y con tendencia a confluir. las localizaciones predominantes de las lesiones fueron la sustancia blanca hemisférica (70%), el troncoencéfalo (60%), los ganglios basales y el tálamo (40%), y la corteza cerebral (15%). Las lesiones troncoencefálicas siempre afectaban a la protuberancia. Los síntomas neurológicos se correspondían con las lesiones encontradas en la RMN, si bien éstas eran mayores y más diseminadas de lo esperado. En la RMN de control, realizada en 2 pacientes, no se observaron cambios en las lesiones. Morrissey et al¹¹⁴ estudiaron a 25 pacientes con EB, con evidencia clínica inequívoca de afección neurológica en 15 de ellos y síntomas neurológicos inespecíficos en los otros 10. Existían anomalías parenquimatosas en 11 de los 15 pacientes con afección definida del SNC, y sólo en uno de los carecían de una clínica clara. Las lesiones se localizaron en sustancia blanca cerebral (83%), troncoencéfalo (50%) y ganglios basales (16%). También se detectaron lesiones en los nervios ópticos en los 3 enfermos con neuritis óptica, con lesiones múltiples asintomáticas de sustancia blanca cerebral asociadas en 2 de ellos. Se encontró atrofia troncoencefálica y cerebelosa en un paciente, y sólo cerebelosa en otro. Mientras las lesiones de la sustancia blanca hemisférica eran pequeñas y carecían con frecuencia de expresividad clínica, las troncoencefálicas solían ser sintomáticas y de mayor tamaño, incluso con efecto masa en 2 de los enfermos. Se administró gadolinio en 9 pacientes, de los que sólo uno tenía un brote neurológico agudo, con realce exclusivo de las lesiones sintomáticas del enfermo en brote. Las lesiones encontradas en la RMN tenían características similares a las descritas por

Wechsler et al¹⁰⁸, y eran indistinguibles de las que aparecen en otras vasculitis con afección del SNC o la esclerosis múltiple.

Los resultados obtenidos en los diferentes estudios se resumen en la tabla 5.

TABLA 5. Frecuencia de alteraciones en la RMN en diversas series de pacientes con NB.

Autores	Nº de pacientes	% pacientes con RMN alterada
Banna et al	9 con NB / 5 sin NB	100 % / 0 %
Wechsler et al	14	92'85 %
Morrissey et al	15 con NB / 10 con síntomas inespecíficos	73'33 % / 10 %

A partir de los datos expuestos, podemos deducir una serie de características propias de las lesiones que aparecen en la RMN en los pacientes con NB. Son habitualmente pequeñas, múltiples, con tendencia a confluir, hipo o isointensas en T1 e hiperintensas en T2, realzan tras la administración intravenosa de gadolinio en fase aguda, y tienden a reducirse, e incluso desaparecer, de forma paralela a la mejoría clínica con tratamiento. Sin embargo, los autores no se ponen de acuerdo sobre la descripción de un posible patrón típico del NB en la RMN, que podría ayudar en el diagnóstico diferencial con otras vasculitis y enfermedades sistémicas que afectan al sistema nervioso central (como el LES o la sarcoidosis), o con enfermedades desmielinizantes. Mientras algunos encuentran mayor frecuencia de lesiones en tronco encefálico, tálamo y ganglios de la base^{5,138}, otros comunican una localización preferente de las lesiones en sustancia blanca de los hemisferios cerebrales^{108,114}, si bien suelen ser asintomáticas. Morrissey et al¹¹⁴ describieron una tendencia a la localización de las lesiones de hemisferios

cerebrales en el área periventricular, en tanto que Wechsler et al¹⁰⁸ creen que precisamente la falta de tal predilección es un dato característico. También se han descrito lesiones en cerebelo¹⁰⁸ (comprobada en algún paciente de nuestra propia serie), médula espinal y nervios ópticos^{10,114}.

h. Tests neuropsicológicos.

Numerosos estudios relatan alteraciones neuropsicológicas en pacientes con enfermedades sistémicas, y más concretamente en la EB. Las alteraciones cognitivas, sobre todo de memoria, atención, calidad del desempeño verbal y capacidad de razonamiento, coexisten con alteraciones de personalidad, entre las que se citan como más frecuentes la depresión, la hipomanía y los patrones conductuales ansiosos. Aunque pueda discutirse si la sintomatología psicológica tiene algún componente causal en la situación de estrés y de indefensión aprendida de los pacientes, o si es secuela de los tratamientos empleados (en especial, la acción yatrogénica de los glucocorticoides), parece evidente la existencia de una participación neurológica en la enfermedad sistémica, con la consiguiente alteración comportamental.

Schotland et al¹³⁹ encontraron que 9 de los 38 pacientes con NB de su serie se encontraban confusos y tenían labilidad emocional. Kawakita et al¹⁴⁰ encontraron un síndrome orgánico cerebral en 21 de los 40 pacientes con NB descritos en la literatura japonesa hasta su revisión. Chacón Peña et al¹⁰⁶, en su serie, refieren una frecuencia del 10 % para alteraciones psiquiátricas, concretamente en forma de demencia progresiva. Estas alteraciones pueden constituir la única clínica neurológica en algunos pacientes con EB. Así, ya en 1982, Borson¹⁴¹

postulaba la necesidad de considerar la EB dentro del diagnóstico diferencial de la demencia en sujetos jóvenes.

Sin embargo, existen pocas publicaciones sobre la aplicación de pruebas psicométricas a pacientes con EB en general, y con NB en particular. Estas comunicaciones se ciñen, en su mayoría, a la descripción de las manifestaciones psiquiátricas, pero no profundizan en la caracterología de los pacientes con EB, su estilo de vida o sus dificultades emocionales previas al desarrollo de la enfermedad. Sólo algunos autores han descrito casos aislados de pacientes con brotes de EB en relación con diversos eventos vitales (problemas de pareja, divorcio de los padres)¹⁴².

Epstein et al¹⁴² publicaron, en 1970, sus hallazgos psiquiátricos en 10 pacientes con EB diagnosticada *de novo*; de ellos, 3 presentaban clínica neurológica. Encontraron una asociación frecuente con trastornos emocionales o psicosomáticos (úlceras duodenales, asma, migraña, propensión a los accidentes), tanto en pacientes como en sus familiares, lo que sugería un ambiente familiar favorecedor de la expresión de las necesidades y emociones mediante síntomas somáticos. En todos los pacientes se observaron síntomas depresivos, y uno de ellos estaba hipomaniaco. Los trastornos del estado de ánimo se relacionaron, en ocasiones, con la severidad de los síntomas somáticos. En cuanto a los trastornos caracterológicos, los pacientes eran bastante dependientes de sus padres o cónyuges; los parientes eran habitualmente descritos como perfeccionistas, imposibles de agrandar y muy dominantes. El inicio de los síntomas y las recaídas importantes ocurrieron en momentos vitales especialmente críticos. Se hicieron exámenes psicológicos en 5 pacientes, y en todos se encontró un deterioro en el funcionamiento de la personalidad, con depresión y agresividad subyacentes. Un dato

sorprendente fue que 4 de los 5 pacientes dieron respuestas frecuentemente asociadas a síndrome cerebral orgánico, aunque sólo uno de ellos tenía clínica neurológica y otro tenía alteraciones en el LCR pero sin sintomatología asociada. Las funciones cognitivas se encontraron deterioradas en 3 pacientes (fundamentalmente la memoria), en ausencia de clínica neurológica. Los autores concluyeron que, si bien parece evidente la existencia de una estructura alterada de la personalidad previa al inicio de la enfermedad y de relación entre brotes clínicos y desequilibrio emocional, la existencia de trastornos psiquiátricos y emocionales podrían también ser consecuencia de afección orgánica del SNC.

Koptagel Ilal et al¹⁴³ estudiaron desde el punto de vista psicológico a 55 pacientes con EB. Encontraron una tasa importante de situaciones vitales estresantes previas al inicio de la enfermedad (tanto en la esfera social como en la económica y en la interpersonal). La tasa de ansiedad era también alta. Existía un bajo nivel de autoestima, con tendencia al autocompadecimiento. Los pacientes reclamaban simpatía y protección del ambiente, con ganancia secundaria de la enfermedad y huida de sus responsabilidades de la vida cotidiana. El estudio de la personalidad reflejó características patológicas, con una estructura débil del ego y fuerte represión que impedía la libre expresión de emociones y dificultaba el establecimiento de contactos socioambientales; ésto determinaba un aumento de los impulsos agresivos, que de nuevo eran reprimidos, lo que conducía a situaciones conflictivas y al aumento de la tensión psíquica. Este estado emocional era considerado por los autores como un terreno acondicionado para la manifestación de síntomas somáticos.

Estos 2 estudios concuerdan en bastantes puntos, pero se limitan a la descripción de las alteraciones en la esfera psiquiátrica en pacientes con EB. No hay estudios sobre el papel

de las pruebas psicométricas en el diagnóstico del NB, si bien Epstein et al¹⁴² encontraron en algunos pacientes sin diagnóstico de NB datos concordantes con la existencia de un síndrome orgánico cerebral. Queda así por aclarar el papel de estos tests diagnósticos en el NB, después de que los datos disponibles sugieran su utilidad.

i. PET y SPECT cerebrales en la EB.

La medicina nuclear es capaz de estudiar in vivo todas las funciones y fenómenos bioquímicos, en el sujeto sano como en el enfermo. Puede, incluso, detectar y cuantificar moléculas de gran interés biológico (como los mensajeros moleculares), o bien definir y medir sus efectos. Todo ello se consigue con 2 técnicas de imagen: la tomografía con emisión de positrones (PET) y la tomografía cerebral con emisión de fotón simple (SPECT), que se basan en la aplicación de los principios de la TC para la detección de moléculas marcadas con isótopos radiactivos¹⁸.

Sin duda, el cerebro es el órgano en el que se produce mayor número de mensajes moleculares. El desarrollo de la PET y la SPECT, que proporcionan imágenes anatómicas y funcionales (flujo cerebral, actividad metabólica, densidad y afinidad de receptores cerebrales) del SNC con buena resolución, ha supuesto un importante avance en el diagnóstico de diversos procesos neurológicos.

La PET, a diferencia de las técnicas de neuroimagen más habituales (TC y RMN), no se limita a la obtención de imágenes morfológicas del SNC, sino que detecta cambios funcionalmente importantes en su metabolismo. La PET es capaz de ofrecer en imágenes

tomográficas, la distribución regional de múltiples procesos funcionales que no pueden ser medidos in vivo y de manera no invasiva por otras técnicas diagnósticas. El trazador más ampliamente utilizado es la fluordesoxiglucosa (FDG) marcada con F-18. Entre las diversas indicaciones diagnósticas de esta nueva técnica se encuentran procesos neurológicos. Las alteraciones en el consumo regional de glucosa por el cerebro reflejan anomalías en el funcionamiento neuronal, lo que se utiliza en la actualidad para el diagnóstico diferencial de las demencias. También se está utilizando la PET en la actualidad para la localización de focos epileptógenos.

Hasta ahora, son pocos los autores que han comunicado sus hallazgos en el estudio de pacientes con NB mediante PET. Wildhagen et al¹⁴⁴ estudiaron a una paciente diagnosticada de EB que desarrolló un síndrome cerebeloso y hemiparesia. La RMN mostró múltiples áreas hiperintensas en T2, localizadas en sustancia blanca parietal bilateral y de troncoencéfalo. En la PET, las alteraciones encontradas eran más extensas, con defectos diseminados en cerebro y cerebelo. En opinión de los autores, los cambios neuropatológicos descritos en la EB se correlacionan mejor con las alteraciones de la PET (estudio funcional) que con las de la RMN (estudio morfológico), si bien la RMN parece más sensible para el estudio de troncoencéfalo. Minearu et al¹⁴⁵ estudiaron secuencialmente con TC y PET (durante el brote agudo y tras remisión con tratamiento con glucocorticoides) a un paciente con EB que desarrolló una hemiparesia izquierda. La TC mostró un área hipodensa en tálamo derecho, que causaba efecto masa, y tras la administración de contraste realzaron otras lesiones, antes inaparentes, en la proximidad del brazo posterior de la cápsula interna. En la PET se encontró un descenso del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR) y del metabolismo en tálamo derecho, lóbulo temporal derecho y cerebelo izquierdo, lo que sugería que la afección neurológica era más

extensa de lo que cabría pensar por los hallazgos en la TC. Tras la remisión de la sintomatología neurológica, las lesiones inicialmente observadas en la TC disminuyeron de tamaño, y en la PET se apreció un incremento del metabolismo en las regiones en las que previamente estaba alterado, de modo que era casi normal a los 3 meses del inicio del tratamiento. Los autores sugerían que las alteraciones en lóbulo temporal derecho y cerebelo izquierdo encontradas en la PET correspondían a un efecto transneuronal a distancia de las lesiones talámicas más que a daño real de dichas áreas. Finalmente, parece deducirse la utilidad de la PET en la monitorización de la respuesta al tratamiento en los pacientes con NB.

La PET sólo se encuentra actualmente al alcance de centros de muy alto nivel, y su coste es muy elevado. Nuestro hospital ha incorporado esta técnica muy recientemente (en fechas posteriores al desarrollo de este trabajo), y las indicaciones inicialmente aprobadas son muy restrictivas, casi limitadas a la oncología, dado el coste elevado de cada estudio. Por contra la SPECT, aunque no permite una cuantificación absoluta de la magnitud de las alteraciones, está disponible en la mayoría de los servicios de medicina nuclear. Esta técnica proporciona una imagen de la distribución del trazador en las 3 dimensiones, y permite así conocer la situación de la perfusión cerebral y el grado funcional (función y perfusión van íntimamente ligadas). El radiofármaco más empleado en el estudio del flujo cerebral con SPECT ha sido la hexametilpropilenoaminooxima marcada con tecnecio (HMPAO-Tc^{99m}), que tiene como ventajas sobre el resto de trazadores la estabilidad de su distribución intracerebral durante varias horas después de la inyección intravenosa, y su fácil disponibilidad. La SPECT con HMPAO-Tc^{99m} ya ha sido ampliamente utilizada en el estudio de múltiples enfermedades neurológicas: diagnóstico diferencial de las demencias, enfermedad de Huntington, estudio de

la focalidad y lateralidad en epilepsias, vascularización de tumores cerebrales, detección precoz de las alteraciones del SNC por el virus de inmunodeficiencia humana, esquizofrenia, etc¹⁴⁶.

Se han realizado estudios con PET y/o SPECT en pacientes con otra enfermedad sistémica que afecta al SNC de un modo similar a la EB, el LES. Rubbert et al¹⁴⁷ estudiaron mediante SPECT a 35 pacientes (10 con afectación neurológica definida, 15 con clínica neurológica menor, y 10 sin síntomas neuropsiquiátricos) y comprobaron que, mientras los pacientes sin antecedentes neurológicos tenían casi todos una SPECT normal (9/10), la SPECT de los pacientes con clínica neuropsiquiátrica estaba alterada con mucha frecuencia (18/25 pacientes, 72 %). La alta prevalencia de áreas cerebrales con metabolismo reducido en la PET o hipoperfusión en la SPECT en los pacientes con LES y afectación neurológica fue confirmada por otros autores¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Posteriormente, varios estudios describieron la existencia de alteraciones en la SPECT cerebral de pacientes con LES sin manifestaciones neurológicas, aunque con menor frecuencia que la encontrada en presencia de neurolupus¹⁵¹⁻¹⁵⁵. Así, se ha descrito la existencia de alteraciones en la PET (áreas con actividad metabólica disminuida) en el 86-100 % de pacientes con alteraciones neurológicas definidas y el 17-67 % de pacientes con alteraciones neurológicas menores (cefalea, ansiedad, trastornos del ánimo), mientras que no se describen anomalías en pacientes sin neurolupus. La SPECT se ha encontrado alterada (áreas hipoperfundidas) en el 69-100 % de los pacientes con afectación neurológica (porcentaje variable en función de su definición) y alrededor del 15 % de los no afectados. Cuando se compararon con las técnicas convencionales de neuroimagen (TC y RMN), la PET y la SPECT fueron siempre más sensibles. La correlación con los hallazgos en la RMN fue variable en los diferentes estudios.

La mayoría de los estudios publicados al respecto refieren que la PET y la SPECT son técnicas útiles en el seguimiento evolutivo de los pacientes con LES y afectación neurológica^{152,156,157}, con una buena correlación entre cambios clínicos (mejoría o empeoramiento de los síntomas) y hallazgos en las pruebas de imagen funcional. Sin embargo, Reiff et al¹⁵⁸ describieron, en una serie de 11 pacientes (niños con LES y afectación neurológica definida), cómo la mejoría clínica apreciada en todos los casos sólo se correspondía con mejoría de las alteraciones inicialmente encontradas en la SPECT en 4 pacientes.

En nuestra Unidad se ha finalizado una tesis doctoral sobre la utilidad de la SPECT en el LES (pendiente de presentación), y parte de los resultados ya fueron adelantados en congresos nacionales¹⁵⁹ e internacionales¹⁶⁰. Se estudiaron 50 pacientes con LES, de los que 24 (48 %) tenían antecedentes de afección del SNC, mediante RMN, SPECT y tests psicológicos. La RMN (47 pacientes) resultó alterada (lesiones vasculíticas) en el 62'5 % de los pacientes con antecedentes neurológicos y en el 30'5 % de los casos sin neuropatología (diferencia significativa, $p < 0'03$). Globalmente, la RMN estaba alterada en el 51'1 % de los pacientes de la serie. La SPECT se encontró alterada en el 96 % de los casos. Se encontraron diferentes patrones de alteración: focal (3 focos o menos de hipocaptación) en el 46 % de pacientes, multifocal (más de 3 focos de hipocaptación) en el 38 %, hipocaptación difusa en el 10 %, y focos de hipercaptación (sólo un paciente). El patrón multifocal se encontró en el 21'4 % de pacientes sin afectación neurológica frente al 56'5 % de los pacientes con clínica neurológica (diferencia significativa, $p < 0'01$). El 67 % de los pacientes presentaba alteraciones en tests psicológicos (cognitivas y de la personalidad). Estas alteraciones no sólo eran cuantitativas, sino que sus características cualitativas sugerían una causa orgánica (lesional) y no reactiva. Por último, las alteraciones encontradas en los tests psicológicos eran mucho más

intensas en aquellos pacientes con antecedentes de lesión cerebral claramente orgánica ($p = 0,002$) o cuanto más alterada estaba la imagen de su SPECT cerebral (diferencia significativa, $p < 0,03$).

Las primeras descripciones de estudios mediante SPECT cerebral en pacientes con NB correspondieron a casos aislados¹⁶¹⁻¹⁶⁴. En todos ellos, los defectos de perfusión encontrados en la SPECT son más amplios que las alteraciones presentes simultáneamente en la RMN. Mizukami et al¹⁶¹ estudiaron a 3 pacientes con NB mediante TC, RMN y SPECT. Dos pacientes desarrollaron una demencia (asociada en uno a sintomatología focal), mientras el tercero presentaba sólo alteraciones de la memoria. La TC no mostró alteraciones en ninguno de los casos, pero en la RMN se encontraron lesiones características del NB en los 2 primeros, que se redujeron o desaparecieron en respuesta al tratamiento. Estos datos concuerdan con los previamente descritos y que ya han sido analizados más detenidamente. La SPECT puso de relieve una reducción del flujo sanguíneo cerebral, que era mayor en la corteza frontal y temporal, en los 2 pacientes con demencia, mientras que en el tercer paciente, cuyas TC y RMN fueron normales, no existían anomalías. Tras describir estos hallazgos, los autores se limitaron a reconocer la utilidad de la SPECT en una manifestación muy concreta e infrecuente del NB, la demencia. Arai et al¹⁶² describieron un paciente con EB que presentaba cambios en la personalidad y demencia. Los síntomas se asociaban, por una parte, a lesiones hiperintensas múltiples en T2 en la RMN, localizadas en sustancia blanca cerebral y troncoencéfalo y, por otra, a una marcada hipocaptación generalizada del cortex cerebral en la SPECT. En el examen neuropatológico, se encontraron lesiones necrosantes multifocales con infiltración linfocitaria perivascular y proliferación glial. Estos hallazgos sugieren que existe una correlación entre alteraciones psiquiátricas y lesiones en el sistema nervioso central. Watanabe et al¹⁶³

describieron sus hallazgos en un paciente con NB estudiado con SPECT. El paciente presentaba un cuadro neurológico focal florido (cefalea parietal, convulsiones, hemiparesia izquierda y trastornos de la sensibilidad del hemicuerpo izquierdo). La RMN mostró lesiones características bilaterales, aunque con predominio derecho. En la SPECT se encontró reducción de la perfusión en todo el hemisferio cerebral derecho, tanto en sustancia gris como en sustancia blanca (en la RMN se encontraba respetada la sustancia gris). De nuevo se reivindicaba la utilidad de la SPECT en el estudio de los pacientes con NB.

Markus et al¹⁶⁴ fueron los primeros que estudiaron mediante SPECT a un paciente con EB y clínica neurológica dudosa. La TC y la RMN fueron normales. En la SPECT con HMPAO-Tc^{99m} se encontraron múltiples áreas asimétricas de hipocaptación del trazador. Los síntomas (cefalea, irritabilidad, depresión) mejoraron rápidamente con tratamiento con glucocorticoides y no recurrieron tras su supresión. En las exploraciones de seguimiento, limitado a 3 meses, los defectos de captación disminuyeron sin llegar a desaparecer. Esta comunicación describe un paciente con EB y sintomatología neurológica poco clara, con una exploración física normal. Es el primer caso publicado con TC y RMN normales, y SPECT alterado. Fue, precisamente, la asociación de alteraciones clínicas evocadoras de afección neurológica y alteraciones en la SPECT la que determinó el inicio de tratamiento. Los autores planteaban un doble posible origen de las alteraciones del FSCR en este paciente: por un lado, la detección de una afección neurológica difusa, precoz y potencialmente reversible; por otro, que estas alteraciones representaran efectos transneurales a distancia de las áreas lesionadas. La distribución amplia y parcheada de las lesiones encontradas en la SPECT en ausencia de lesiones en la RMN sugerían que la primera era la explicación más plausible. Concluyeron,

finalmente, que la SPECT puede ser un buen método para el diagnóstico y seguimiento de la afección cerebral en la EB.

Nuestra Unidad comunicó en 1.997, en un Congreso nacional, los resultados de un estudio piloto sobre la utilidad de la SPECT cerebral en la EB, los cuales sirvieron de base para la realización de esta Tesis Doctoral¹⁶⁵. El estudio incluyó a 20 pacientes diagnosticados de EB, de los que 14 tenían antecedentes de afección neurológica (70 %), y comparó los hallazgos en la RMN y la SPECT. Se incluyeron como manifestaciones neurológicas la cefalea, la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo. Se encontraron lesiones vasculíticas del SNC en la RMN de 6 de los 13 pacientes (46'6 %) que la tenían hecha (5 de 10 pacientes con antecedentes de afección neurológica -50 %- y 1 de 3 sin tales antecedentes -33'3 %-). Había focos de hipocaptación en la SPECT cerebral en 15/20 pacientes (75 %). Por grupos, la SPECT apareció alterada en 11/14 pacientes con antecedentes neurológicos (78'6 %) y en 4/6 pacientes carentes de estos antecedentes (66'6 %). Fue destacable el hecho de que todos los pacientes con lesiones vasculíticas en la RMN tenían una SPECT alterada mientras que, al contrario, había pacientes con SPECT alterada y RMN normal. A la vista de los resultados descritos, la SPECT cerebral parecía más sensible que la RMN en la detección de lesiones vasculíticas del SNC en la EB.

Una vez iniciada esta Tesis Doctoral, se han publicado algunos estudios sobre la aplicación de la SPECT cerebral a series de pacientes con EB, y por tanto ya no limitados a la descripción de casos aislados de pacientes con NB. Trotta et al¹⁶⁶ estudiaron mediante SPECT cerebral a 15 pacientes con EB vistos de forma consecutiva. Cinco de ellos tenían clínica

compatible con NB, y fueron estudiados además con EEG (5) y RMN (3). Se detectaron áreas de hipoperfusión en la SPECT de los 5 pacientes con clínica neurológica. Se encontraron anomalías en el EEG de 3 de ellos, mientras que la RMN fue normal en todos los casos. Por contra, la SPECT fue negativa en todos los pacientes sin clínica neurológica y en 20 controles sanos. Kao et al¹⁶⁷ evaluaron a 13 pacientes con NB mediante SPECT y RMN. Encontraron alteraciones en la SPECT cerebral en todos ellos (100 %), frente a sólo un 31 % de pacientes con RMN alterada. La prueba no se mostró específica, pues los hallazgos encontrados fueron similares a los que pueden observarse en otras patologías (neuro lupus, complejo demencia-SIDA y demencia multiinfarto entre otros). Vignola et al¹⁶⁸ estudiaron mediante SPECT cerebral a 7 pacientes jóvenes (entre 7 y 18 años de edad) con historia de NB. También se hizo EEG a los 7 pacientes, RMN a 5 y TC a 1. Se apreciaron áreas de hipoperfusión en la SPECT de todos los pacientes (localizadas principalmente en ganglios basales, tálamo y corteza temporal). La localización temporal fue predominante en los pacientes con convulsiones (3), y en sustancia gris profunda en el resto. Se encontraron datos de deterioro funcional cerebral en el EEG de 5 pacientes, mientras en la RMN se apreciaron lesiones múltiples bilaterales en sustancia blanca sólo en 1 paciente. Sus hallazgos fueron concordantes con los relatados en los enfermos de edad adulta.

Al tiempo que aparecían las comunicaciones comentadas anteriormente, 2 estudios reflejaban la existencia de áreas de hipoperfusión cerebral en la SPECT de pacientes sin afectación neurológica, tal y como ocurría en nuestra experiencia¹⁶⁵. En el primero de ellos, Avci et al¹⁶⁹ evaluaron a 20 pacientes con EB pero sin antecedentes neurológicos mediante SPECT cerebral, y establecieron un grupo control compuesto por pacientes con diversas enfermedades sin influencia sobre el flujo sanguíneo cerebral. Se hizo RMN a aquellos

pacientes en los que se encontraron alteraciones en la SPECT. Se detectaron focos de hipocaptación en el 35 % de los pacientes, pero no en los controles. La RMN de los pacientes con SPECT alterada fue normal. Los autores concluyeron que la SPECT puede detectar anomalías en un estadio inicial, previo a la progresión al daño morfológico detectado con RMN, y podría utilizarse para la detección de afectación subclínica del SNC en la EB. En el segundo, García Burillo et al¹⁷⁰ evaluaron mediante SPECT cerebral a 33 pacientes con EB, de los que 12 tenían afección neurológica. Se hizo también una RMN a 25 pacientes. Finalmente, se hizo SPECT cerebral a 20 controles sanos. Se encontraron alteraciones en la SPECT en el 69'7 % de los casos (91'66 % de los pacientes con clínica neurológica frente a 57'14 % de los pacientes sin NB), frente a la normalidad de los estudios realizados a los controles. La localización más frecuente de los defectos de perfusión cerebral encontrados fue la región frontal (44 %), seguida por las regiones occipital (30 %) y temporal (26%). Por contra, sólo se apreciaron alteraciones en la RMN en el 36 % de los pacientes examinados. Entre ellos, hubo 3 pacientes que, a pesar de tener lesiones vasculíticas en la RMN, tenían una SPECT normal. Nuevamente se resalta el hallazgo de alteraciones en el FSCR en pacientes con EB pero sin afección neurológica, que los autores atribuyen a una posible afección precoz subclínica.

Las figuras 5, 6 y 7 de la página siguiente corresponden a cortes sagitales, coronales y transaxiales, respectivamente de un paciente sin alteraciones en el FSCR. La figura 8 corresponde a cortes transaxiales de un paciente, y en ella se aprecia una reducción del FSCR a nivel frontoparietal bilateral.

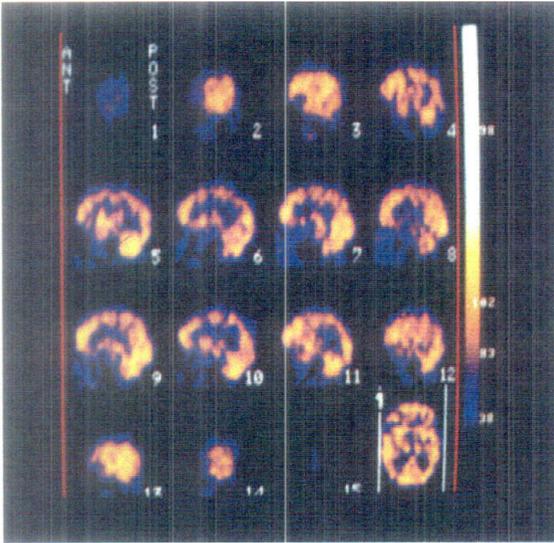


Figura 5

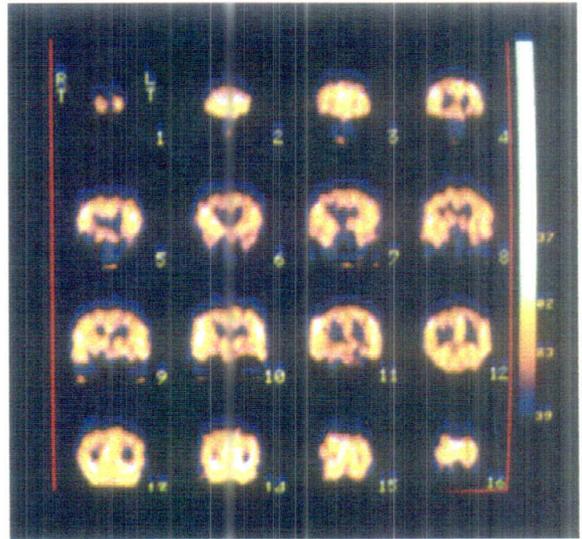


Figura 6

Figura 7

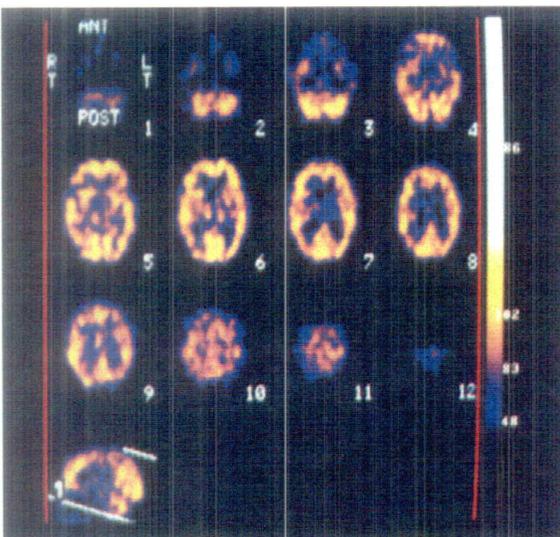
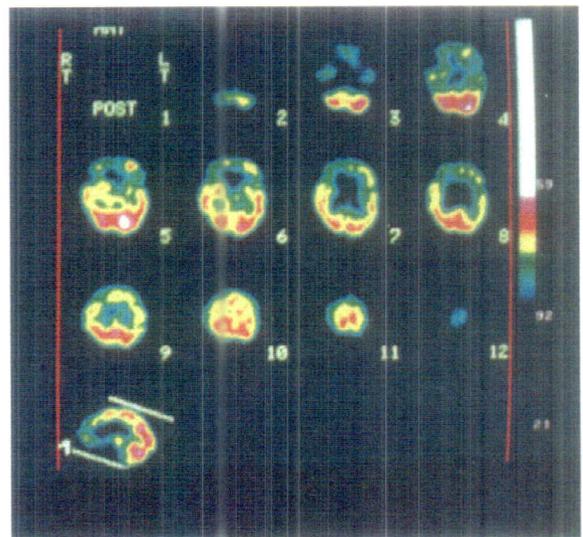


Figura 8



No está aclarado si el origen de las áreas de hipoperfusión que se detectan en la SPECT cerebral de los pacientes con EB se corresponden con lesiones vasculíticas o reflejan, como algunos autores han apuntado^{162,170}, desaferentación neuronal con la consiguiente reducción del metabolismo. Pupi et al¹⁷¹ estudiaron a 11 pacientes durante un brote de actividad de la enfermedad mediante SPECT y RMN cerebrales. Seis de ellos presentaban afectación neuropsiquiátrica aguda. Asociaron a la SPECT la administración de acetazolamida, un vasodilatador cerebral, para evaluar la reserva vascular cerebral y distinguir entre defectos de perfusión de origen vascular (que se acentuarían tras la acetazolamida) e imágenes de desaferentación (la acetazolamida incrementaría el flujo sanguíneo del área hipoperfundida). Se encontraron áreas hipoperfundidas (24 en total) en los 11 pacientes del grupo de estudio, mientras que sólo se encontraron lesiones vasculíticas en la RMN de 7 de ellos (los 6 pacientes con clínica neuropsiquiátrica y uno carente de ella). Tras la administración de acetazolamida, el porcentaje de incremento de la captación del trazador a nivel cerebral fue significativamente superior, y este efecto fue selectivo sobre las áreas hipoperfundidas. Sólo se encontró correspondencia espacial entre las anomalías de la SPECT y de la RMN en una de las lesiones de un paciente (de las 2 que aparecían en su RMN). Los autores concluyeron que los defectos de perfusión cerebral encontrados en la SPECT de los pacientes con EB rara vez se deben a lesiones vasculíticas de esa localización y deben considerarse secundarios a reducción local del metabolismo por desaferentación neuronal.

Los resultados obtenidos en los distintos estudios se resumen en la tabla 6.

TABLA 6. Frecuencia de alteraciones en la SPECT en diversas series de pacientes con NB.

Autores	RMN	RMN alterada (%)	SPECT	SPECT alterada (%)
G ^a Hernández et al	13 (10 NB / 3 no NB))	46 (50 NB / 33 no NB)	20 (14 NB / 6 no NB)	75 (78 NB / 66 no NB)
Trotta et al	3 (NB)	0	15 (5 NB / 10 no NB)	33 (100 NB / 0 no NB)
Kao et al	13 (NB)	31	13 (NB)	100
Vignola et al	5	20	7	100
Avci et al	7 (no NB)	0	20 (no NB)	7 (35)
G ^a Burillo et al	25 (11 NB / 14 no NB)	36 (45 NB / 28 no NB)	33 (12 NB / 21 no NB)	69 % (91 NB / 57 no NB)
Pupi et al	11 (6 NB / 5 no NB)	63 (100 NB/20 no NB)	11 (6 NB / 5 no NB)	100

Las publicaciones sobre NB y SPECT cerebral abren una puerta a esta técnica diagnóstica. Sin embargo, aparte de la descripción de casos aislados, los estudios disponibles con series amplias de pacientes, que permitirían establecer su verdadero papel diagnóstico, así como sus ventajas y desventajas respecto a la RMN, son escasos.

El diagnóstico del NB, con importantes implicaciones pronósticas, es difícil en muchas ocasiones. Como ya se ha dicho, sus manifestaciones clínicas pueden ser muy sutiles e inespecíficas y, con frecuencia, las pruebas complementarias convencionales no están alteradas. Algunas comunicaciones¹⁶¹⁻¹⁷¹ sugieren que la SPECT cerebral con HMPAO-Tc^{99m} podría ser más sensible que la RMN para su diagnóstico. Otros estudios insinúan que los tests psicométricos pueden tener un papel en el diagnóstico del NB, si bien las comunicaciones en esta terreno son muy escasas y su finalidad última no es la valoración de su utilidad diagnóstica¹⁴¹⁻¹⁴³. La rentabilidad diagnóstica y la utilidad de estos estudios complementarios aún no están completamente evaluadas, y con ese fin iniciamos el presente estudio.

Objetivo del estudio

Los objetivos de este trabajo son:

- 1.- Determinar la utilidad de la SPECT cerebral con HMPAO-Tc^{99m} y los exámenes psicométricos en el diagnóstico de la afección neurológica de la EB.
- 2.- Comparar el rendimiento diagnóstico de la SPECT cerebral y los exámenes psicométricos con el de la RMN en la afección neurológica de la EB.
- 3.- Valorar el significado de síntomas neuropsiquiátricos de difícil interpretación (cefalea, cambios del estado de ánimo), frecuentes en una enfermedad con importante prevalencia de la afección neurológica, y relacionar su presencia o ausencia con la existencia de alteraciones demostradas mediante SPECT y/o exámenes psicométricos.
- 4.- Comprobar si existe correspondencia entre el patrón psicopatológico y los hallazgos en imagen de perfusión cerebral.
- 5.- Comprobar si existe un patrón psicopatológico común en los pacientes estudiados y, eventualmente, si pueden identificarse subtipos en ese patrón.

Material y métodos

a. Población objeto de estudio.

La muestra de pacientes analizada consta de 40 pacientes diagnosticados de EB, procedentes de la serie de 108 estudiada por la Unidad de Colagenosis del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Estos pacientes fueron revisados de forma consecutiva en la Unidad entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de julio de 1998, con independencia de la existencia o no de afección neurológica presente o pasada.

Como criterios diagnósticos nos basamos, principalmente, en los establecidos por O'Duffy en el año 1976^{5,6}. Consideramos que tales criterios son los más útiles para el diagnóstico de los pacientes en nuestro medio^{172,173}. Los criterios propuestos por el Grupo Internacional para el Estudio de la EB⁸ no incluyen la afección neurológica, mientras que aceptan la positividad de la prueba de patergia como criterio diagnóstico independiente. El fenómeno de patergia es muy raro entre nuestros pacientes, y lo consideramos una respuesta inespecífica¹¹, en concordancia con la opinión de O'Duffy⁹ y Stratigos et al¹⁰. No obstante, se tuvieron en cuenta otros sistemas de criterios (Mason-Barnes³, Comité Japonés⁷, Comité Internacional⁸), y se realizó la valoración de cada caso de forma automatizada mediante un programa informático de elaboración propia. El tamaño de la muestra necesario para el estudio se predeterminó mediante un programa estadístico, también elaborado por nosotros, en el que desarrollamos y adaptamos algoritmos procedentes de trabajos de Carné et al¹⁷⁴ y de Young M et al¹⁷⁵.

En cada uno de los pacientes que participaron en el estudio se revisó la historia clínica, con atención especial a la presentación a lo largo de su evolución de cada una de las

manifestaciones clínicas características de la EB (antecedentes familiares de la enfermedad, úlceras orales, úlceras genitales, afección ocular, lesiones cutáneas características, afección articular, afección cardiovascular, afección digestiva, epididimitis, trombosis venosas o arteriales, patergia, afección del SNC). Se recogió, más específicamente, el tipo de afección del SNC que sufrió cada uno de los pacientes que la padeció (cefalea, síndrome meníngeo, paresia/plejía, alteraciones de la sensibilidad, vértigo, hipoacusia, trastornos de la marcha, convulsiones, temblor, movimientos anormales, trastornos esfinterianos, y trastornos llamativos en el terreno cognitivo, del comportamiento y de la personalidad). También se valoró su situación en el momento de la consulta, todo ello según protocolo preestablecido. A todos los pacientes se les pidió consentimiento informado previo a su entrada en el estudio.

A partir del momento en que los pacientes fueron revisados, se programó la realización de los diferentes exámenes complementarios previstos.

b. Estudio con RMN cerebral.

Se utilizó como prueba morfológica de referencia en todos los pacientes, tal y como es considerada en la literatura médica. La RMN se realizó con un imán superconductor de 0,5 TESLAS, marca SIGNA de la casa GENERAL ELECTRIC. Se realizaron series con cortes de 7 mm de espesor en los siguientes ejes: sagitales de izquierda a derecha potenciados en T1, coronales desde cara anterior a posterior potenciados en T1 y T2 con técnica de inversión-recuperación, y axiales potenciados en densidad protónica (DP) y T2.

En aquellos casos en que se sospechaba una afección neurológica aguda, se obtuvieron también imágenes tras la administración intravenosa de gadolinio, que es captado por las lesiones agudas y puede poner de manifiesto lesiones que no son visibles en la RMN sin contraste.

En aquellos pacientes a los que se hizo RMN por sospecha de afección del SNC antes del inicio del estudio no se les repitió la prueba, a no ser que hubiesen desarrollado nuevos síntomas compatibles con afección neurológica.

Todas las imágenes fueron interpretadas por un radiólogo experimentado que no conocía la historia clínica del paciente. Cualquier alteración descrita por el radiólogo fue tomada en consideración.

c. Estudio con SPECT cerebral con HMPAO-Tc99m.

Antes de la realización de la SPECT cerebral, se instruyó adecuadamente a los pacientes para que evitaran el consumo de café, alcohol y fármacos que pudieran influir sobre el FSCR. Treinta minutos antes de la inyección del radiofármaco, se administraron, por vía oral, 500 mg de perclorato potásico, para reducir la captación de Tc^{99m} libre por los plexos coroideos y las glándulas salivales. El paciente permaneció, desde entonces y hasta 10 minutos después de la inyección del radiofármaco, en reposo en una habitación aislada de ruidos y con una luz tenue. Se canalizó un acceso venoso al menos 10 minutos antes de la inyección del radiofármaco, acceso que se mantuvo para su administración. El radiofármaco empleado fue

el HMPAO^{Tc99m}, que se administró por vía intravenosa inmediatamente después de la reconstitución del vial. La dosis administrada fue de 925 MBq (equivalente a 25 mCi).

La adquisición de imágenes se inició 60 minutos después de la inyección del radiofármaco. Se utilizó una gammacámara ELSCINT SPX-6HR, equipada con colimador de agujeros paralelos de baja energía y alta resolución. Se usó el menor radio de rotación posible de la cabeza de la gammacámara, que fue inferior a 16 cms en la mayoría de los casos. Los parámetros de adquisición fueron:

*Matriz de 64 x 64.

*Zoom de adquisición: 1'5.

*Muestreo angular: 4°.

*Órbita circular de 360° (90 imágenes), técnica "step and shoot".

*Número mínimo de cuentas: 60.000 por proyección.

Las imágenes originales se estudiaron mediante *display cine*, para comprobar que el paciente no se había movido durante el tiempo de adquisición. Posteriormente, se procedió a la reconstrucción transaxial de las imágenes, mediante retroproyección filtrada (filtro Ramp) de todos los datos obtenidos (desde el vertex hasta el borde inferior del cerebelo), con un espesor de reconstrucción de 1 pixel. A los datos reconstruidos se les aplicó un filtro 3D (generalmente un filtro Metz), con los parámetros adecuados a las características del estudio adquirido. Luego se procedió a una corrección de atenuación uniforme de los datos, aplicando el método de Chang, con un coeficiente de atenuación de 0'11 cm⁻¹ dentro de una elipse delineada alrededor del cerebro. Los datos obtenidos de la reconstrucción transaxial se

reorientaron en los 3 planos ortogonales, con la generación de cortes transaxiales paralelos a la línea frontoparietal basal, coronales y sagitales. En el display final, cada corte representa un espesor de 1 cm.

Se consideraron los siguientes territorios del SNC (tanto en el lado izquierdo como en el derecho): frontal anterior, frontal posterior, temporal anterior, temporal posterior, parietal anterior, parietal posterior, occipital, tálamo, ganglios basales y cerebelo.

Se hizo una interpretación cualitativa de los estudios. Se consideró que existía una perfusión alterada cuando la captación de cada uno de los territorios considerados del SNC fue inferior (hipocaptación) o superior (hipercaptación) a las correspondientes a los estudios de la base de datos de sujetos normales utilizada. Todas las imágenes fueron interpretadas por un observador experimentado.

d. Exámenes psicométricos.

Este estudio intenta evaluar la utilidad clínica de una nueva técnica de neuroimagen (SPECT cerebral) y la aplicación de una batería psicológica en el diagnóstico de NB. La técnica de imagen es más objetiva y está menos sujeta a condiciones de validez y fiabilidad que las pruebas psicológicas. En cambio, éstas tienen una larga trayectoria científica en la identificación de cuadros psicopatológicos. Además, las baterías psicológicas son menos agresivas y costosas, y pueden repetirse con la frecuencia que se juzgue necesaria.

La batería psicológica diseñada para esta investigación debe: 1) reunir requisitos de validez y fiabilidad, y 2) estar compuesta por instrumentos acreditados en la literatura científica, traducidos al castellano con baremos españoles. Así, los resultados obtenidos no pueden ser fácilmente discutidos y permiten su comparación con los de la población de referencia. Además, el contenido de la batería psicológica debe abarcar los procesos cognitivos y cuadros psicopatológicos que en estudios anteriores han aparecido afectados.

Todos los pacientes se sometieron a las siguientes pruebas:

1.- Evaluación de la atención: test de los cuadrados de letras¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Test elaborado por la Sección de Estudios de TEA Ediciones, S. A., a partir de un material procedente de los estudios factoriales realizados por L L Thurstone y sus colaboradores en la Universidad de Chicago, en 1960. Su aplicación puede ser individual o colectiva, a partir de los 11 años de edad, y requiere un nivel cultural mínimo de alfabetización. Es un buen instrumento para medir la percepción y la atención. Para su realización se requiere el manual (1990), un ejemplar de la prueba y la plantilla de corrección. En la edición de 1990 se ha modificado la presentación, aunque no el contenido de la prueba, que queda integrada por 90 cuadros que contienen 16 letras, distribuidas en 4 filas y 4 columnas. La tarea consiste en señalar la fila o columna que contiene una letra repetida.

2.- Evaluación de la memoria: WAIS^{179 a 182}.

Su autor es David Wechsler (The Psychological Corporation de Nueva York, 1955), y su adaptación española se debe al Departamento I+D de TEA Ediciones, S.A., bajo la dirección de M Yela y A Cordero (Madrid, 1970). Su aplicación es individual, a partir de los 15 años de edad y con cualquier nivel cultural. Valora la inteligencia general, entendida, en un sentido amplio, como capacidad global de resolución de problemas, y una amplia batería de factores cognitivos. Ofrece información de interés clínico sobre el comportamiento del sujeto en el examen y permite detectar la existencia de posibles perturbaciones previas. El material necesario consiste en el manual (9ª edición, 1993), la hoja de anotación y registro, hojas auxiliares para la aplicación, y material manipulativo diverso. Los resultados en este test se traducen a una puntuación tipificada, de modo que, dependiendo de la edad y nivel cultural, se establezca la distancia a la que se encuentra el sujeto respecto a la media poblacional. La estandarización de la puntuación confiere una gran estabilidad a la medida psicológica y permite traducir los resultados obtenidos a diferentes puntuaciones (C.I., percentiles, estanninas, etc) y operar después con estos valores en análisis estadísticos paramétricos. La estructura psicométrica de este test posibilita obtener medidas independientes de cada uno de los factores cognitivos evaluados, así como medidas globales de inteligencia verbal, manipulativa y total. En la versión que hemos usado, los baremos se han calculado sobre muestras españolas representativas de la población general adulta, en tres grupos de edad (15-19, 20-34 y 35-44 años).

El WAIS es uno de los instrumentos de psicodiagnóstico de mayor renombre y uso más generalizado. Constituye una revisión de la primitiva Escala "Wechsler-Bellevue" que el autor

había elaborado. Consta de 6 tests verbales (información, comprensión, aritmética, semejanzas, dígitos y vocabulario) y 5 manipulativos (clave de números, figuras incompletas, cubos, historietas y rompecabezas). Cada puntuación se convierte a escala estandarizada con una media 100 y desviación típica 15. En la adaptación española se han introducido numerosas modificaciones (sobre todo en las pruebas verbales), pero se ha mantenido invariable la estructura original; los 91 índices de intercorrelación, calculados en muestras de nuestro país, ofrecen valores muy semejantes a los obtenidos en las americanas.

Además de la valoración psicométrica, la Escala de Wechsler ha constituido una importante fuente de información sobre aspectos cualitativos del sujeto. La observación directa del comportamiento del examinado durante la prueba, el análisis de perfiles, la comparación entre los puntos C.I. verbal y manipulativo, el cálculo del posible deterioro mental, etc., son otros tantos puntos de referencia que favorecen la interpretación clínica de los resultados.

Dentro de la escala Wechsler, tiene especial interés para el propósito de esta Tesis el test de memoria ("test de dígitos"). Se trata de un test verbal, muy independiente del nivel cultural de los sujetos. Evalúa la memoria de fijación y la gestión de memoria de trabajo, especialmente importante para valorar la integridad y el nivel de deterioro neurológico. Se trata de un factor psicológico claramente ligado a la organicidad y de valor predictor indudable en los primeros estadios de la afectación neurológica.

3.- Valoración de la habilidad y la comprensión verbales y del razonamiento lógico (PMA, de Thurstone)¹⁸³⁻¹⁸⁶.

Elaborado a partir de los trabajos de L. L. Thurstone y Th. G. Thurstone, por el Departamento de Psicología Experimental del CSIC, Madrid (TEA Ediciones, SA., Madrid). Su aplicación puede ser individual o colectiva, a partir de los 10 años de edad, con un nivel mínimo educativo de alfabetización. Evalúa los factores básicos de la inteligencia: comprensión verbal, concepción espacial, razonamiento, cálculo numérico y fluidez verbal. Un total ponderado se equipara a la inteligencia general. El material necesario consta de: manual de aplicación (4ª edición revisada, 1.979), cuadernillo con los 5 tests, y plantillas de corrección. La tipificación de los resultados ha dado lugar a 59 baremos para cada factor, en centiles y en eneatis, según nivel escolar (cruzando información para diferentes edades, sexos y cursos), profesional (amplia gama de categorías) y cultural general.

Existen, en realidad, varias versiones basadas en los tests experimentales de Thurstone. En la adaptación española del PMA que hemos empleado se incluyen los siguientes factores (subtests):

- * D: “capacidad para comprender ideas expresadas en palabras”, con 50 elementos de elección múltiple en los que hay que identificar el sinónimo de la palabra propuesta.
- * E: “capacidad para imaginar y concebir objetos en 2 o 3 dimensiones”, con 20 elementos con modelos y figuras que han girado sobre el plano.
- * DR: “capacidad para resolver problemas lógicos, prever y planear”, con 30 elementos de series de letras que siguen un cierto orden.

* DN: "capacidad para manejar números y resolver rápidamente problemas cuantitativos", con 70 sumas sencillas cuyo resultado incluido es erróneo en ocasiones.

* F: "capacidad para hablar y escribir con facilidad", prueba que requiere escribir el mayor número de palabras que comiencen por una determinada letra.

En nuestro estudio tienen especial interés los resultados de las escalas 'D' y 'DR'

4.- Evaluación de personalidad y rasgos psicopatológicos (MMPI)^{187 a 190}.

Sus autores son S. R. Hathaway y J. C. McKinley (The Psychological Corporation, Nueva York, 1967; adaptación española: Sección de Estudios de TEA Ediciones, 1970-1975). Su aplicación puede ser individual o colectiva (con distinta forma), a adolescentes y adultos con un nivel cultural mínimo que permita la comprensión lectora de sus items, frases cortas con las que el sujeto debe manifestar su acuerdo o desacuerdo. Evalúa múltiples factores o aspectos de la personalidad, fundamentalmente 10 escalas básicas (hipocondriasis, depresión, histeria, desviación psicopática, masculinidad-feminidad, paranoia, psicastenia, esquizofrenia, hipomanía e introversión social) y 4 escalas de validación (interrogantes, sinceridad, fiabilidad y factor K de corrección). Existen muchas otras escalas adicionales, ampliamente documentadas en la literatura internacional. En la edición española se incluye material para fuerza del yo, dependencia, dominancia, responsabilidad y control. Requiere el siguiente material: manual de aplicación (2ª edición, 1979), caja con 550 tarjetas, hoja de anotación, y perfil y juego de plantillas de corrección (forma individual); cuadernillo, hoja de respuestas (normal o para mecanización), modelo de perfil (tipificación original o española) y 3 juegos de plantillas (básicas, validación y adicionales) (forma colectiva). Para realizar nuestro estudio, hemos

diseñado una hoja de respuestas con una tipografía de cuerpo superior al de la hoja original, con el propósito de facilitar su cumplimentación por pacientes con alteraciones visuales. Al igual que en otras pruebas de la batería psicológica aplicada, se han seguido unas pautas de aplicación especiales en aquellos pacientes de nuestra muestra con importantes limitaciones visuales. Los baremos empleados en la interpretación de resultados siguen puntuaciones típicas T (media 50 y desviación 10), separadamente para varones y mujeres, basados en una muestra de la población general. En nuestro trabajo hemos tenido en consideración tanto los baremos de los estudios originales como la tipificación española.

Desde su primera edición, el MMPI se ha convertido en uno de los instrumentos más importante en el campo clínico y de la orientación. Las escalas básicas se refieren a algunas de las más importantes dimensiones de la personalidad desde un punto de vista psiquiátrico y relacionadas con la adaptación personal y social del sujeto. La construcción de las 550 frases que componen el cuestionario (sobre un amplio campo de materias: salud, neurología, sensibilidad, familia, hábitos, ocupaciones, educación, afectos, fobias, estados de ánimo, etc.), se realizó sobre la base de que estos elementos forman numerosas escalas en potencia, y la literatura actual alude ya a centenares de escalas o dimensiones de personalidad.

Existen tres formatos del MMPI: individual (con tarjetas), colectivo (con cuadernillo y hoja de respuestas) y R (no editado en España, de aplicación colectiva y con ordenación de los 550 elementos de tal manera que permite una aplicación reducida de sólo los 399 primeros sin perder la información fundamental de las 10 escalas básicas y las 4 de validación). La prueba ha demostrado validez y utilidad tanto en psicopatología (tratamiento, pronóstico y diagnóstico

de diversas entidades psicopatológicas) como con sujetos normales (consejo, orientación, selección, etc.).

Aunque los tests empleados en el estudio psicométrico están perfectamente estandarizados y validados universalmente, establecimos un grupo de controles compuesto por pacientes afectados de una artropatía inflamatoria crónica. El grupo control se introdujo con el fin de discriminar entre alteraciones reactivas, atribuibles al hecho de padecer una enfermedad crónica, y procesos con base orgánica.

Se estimó que alguno de los tests psicométricos estaba claramente alterado cuando la puntuación obtenida era inferior a la media más 2 desviaciones estándar, y que existía una desviación límite cuando era inferior a la media más 1 desviación estándar, si consideramos como media al valor medio obtenido en la población española.

e. Análisis estadístico de los datos.

Se aplicó el paquete estadístico SPSS 10.0.

El análisis descriptivo comprendió la determinación de la media aritmética y el rango para todas las variables paramétricas y cálculo de porcentajes para las no paramétricas.

Se hizo un análisis previo de la distribución muestral para las variables paramétricas, por la prueba de Shapiro Wilk. Las asociaciones simples se estudiaron mediante la prueba *t* de Student para datos no apareados, en el caso de variables continuas, y mediante la prueba

de chi-cuadrado (con corrección de Yates o sustituyéndola por la prueba exacta de Fisher cuando el tamaño reducido de la muestra lo hizo necesario) si se trataba de variables no paramétricas.

En todos los casos se rechazó la hipótesis nula cuando el valor p , de significación estadística, fué inferior a 0,05.

Resultados

a. Datos generales de la serie.

Se incluyó en el estudio a 40 pacientes con EB, revisados de forma consecutiva en régimen ambulatorio u hospitalario en una Unidad especializada en enfermedades sistémicas autoinmunes. Aunque todos los pacientes dieron su consentimiento a participar en el estudio inicialmente, finalmente fueron 30 los que completaron el estudio de neuroimagen (RMN y SPECT), y 31 los que realizaron los tests psicológicos. Sólo 25 de los 40 pacientes que iniciaron el estudio (62'5 %) completaron todo el protocolo (RMN, SPECT y valoración psicológica).

Entre los pacientes que no completaron el estudio, 5 de los inicialmente reclutados decidieron, con posterioridad a su consentimiento inicial, no participar en el estudio, y otros 10, por diferentes motivos, rehusaron a realizarse alguna de las técnicas de imagen y/o la batería psicológica.

Entre los 30 pacientes que completaron el estudio de neuroimagen (RMN y SPECT cerebrales), 21 eran mujeres (70 %) y 9 varones (30 %). Su edad media al inicio del estudio era 41'6 años (rango entre 20 y 67), con una edad media al comienzo de los síntomas de la enfermedad de 25'7 años (rango entre 12 y 57). El tiempo medio de retraso en el diagnóstico de EB fue 8 años (rango entre 0 y 47). El tiempo medio de evolución de la enfermedad antes de la inclusión de los pacientes en el estudio fue 17'2 años (rango entre 2 y 42). Sólo uno de los pacientes tenía antecedentes familiares de EB (una hermana). Ninguno de ellos realizaba tratamiento con glucocorticoides o inmunosupresores.

Las manifestaciones clínicas acumuladas de los 30 pacientes que completaron el estudio de neuroimagen, así como las que presentaban en el momento de su revisión, quedan recogidas en la tabla 7. Todos habían sufrido aftas orales de repetición (100 %). El resto de síntomas que presentaron de forma previa al inicio del estudio, en orden de frecuencia, fueron: afección cutánea (80 %, con foliculitis como manifestación más frecuente y eritema nodoso como segunda alteración), afección articular (76'6 %, fundamentalmente poliartralgias, pero también artritis de pequeñas y de grandes articulaciones), aftas genitales (70 %), afección ocular (66'6 %, con uveítis en todos los casos menos uno, que tuvo una epiescleritis; la uveítis fue siempre posterior, y se asoció uveítis anterior en el 31'6 %), afección neurológica (56'6 %), epididimitis (33'3 % de los varones), afección digestiva (10 %), tromboflebitis (6'6 %) y afección cardiovascular (6'6 %).

TABLA 7. Manifestaciones clínicas de los pacientes de la serie.

PACIENTES	CLÍNICA ACUMULADA	CLÍNICA REVISIÓN
1	Aor, Agen, Art, Cut	Art
2	Aor, Uv, Art, Cut	Art
3	Aor, Uv, Art, Cut	Uv, Neu
4	Aor, Uv, Art, Cut, Neu	Uv
5	Aor, Agen, Art, Neu	Art, Neu (cefalea)
6	Aor, Agen, Art, Cut, Epid, Neu (cefalea)	Cut, Neu (cefalea)
7	Aor, Uv (pan), Art, Cut	Art, Cut
8	Aor, Agen, Uv (pan), Art	Aor, Neu (cefalea)
9	Aor, Agen, Uv, Art, Cut	Aor, Art
10	Aor, Agen, Uv, Art, Cut	Uv
11	Aor, Agen, Uv (pan), Art, Tf, Cv	Art
12	Aor, Agen, Uv, Cut, Dig	Art, Dig
13	Aor, Uv, Art, Neu	
14	Aor, Uv (pan), Art, Cut	Aor
15	Aor, Agen, Cut, Neu	Aor, Agen, Cut, Neu (Depresión)
16	Aor, Agen, Art, Cut, Neu, Epid	Aor
17	Aor, Agen, Art, Cut, Neu	Aor, Agen, Art
18	Aor, Agen, Uv, Art, Neu	
19	Aor, Agen, Uv (pan), Art, Cut, Neu	Art, Cut
20	Aor, Agen, Art, Cut, Neu (cefalea)	Aor, Cut, Neu (cefalea)
21	Aor, Agen, Uv, Cut, Neu	
22	Aor, Agen, Cut, Neu, Tf, Dig	Aor, Dig
23	Aor, Uv, Cut	Aor
24	Aor, Uv, Cut, Neu, Cv	Cut, Neu
25	Aor, Agen, Neu (meningitis y cefalea)	Aor, Neu (cefalea)
26	Aor, Agen, uv (pan), Art, Cut, Neu	Aor, Agen
27	Aor, Art, Cut, Episcleritis	Aor, Cut
28	Aor, Agen, Uv, Art, Cut, Epid	
29	Aor, Agen, Uv, Art, Cut	Aor
30	Aor, Agen, Art, Cut, Dig, Neu (depresión)	Cut, Neu (depresión)

Abreviaturas: Aor=af aftas orales, Agen=af aftas genitales, Uv=uveítis, Art=af articular, Cut=af cutánea, Dig=af digestiva, Epid=epididimitis, Cv=af cardiovascular, Tf=tromboflebitis, Resp=af respiratoria, Neu=af neurológica.

Las aftas orales fueron, de nuevo, la manifestación clínica más frecuente en el momento de la revisión clínica en la que se cumplimentó el protocolo de estudio (43'3 %). Tras ellas, y en orden de frecuencia, existía afección articular (30 %), neurológica (30 %), cutánea (26'6 %), ocular (uveítis posterior activa, 10 %), aftas genitales (10 %) y afección digestiva (6'6 %). Hubo 4 pacientes (13'3 %) que se encontraban asintomáticos en el momento de la revisión. Estos datos vienen resumidos en la tabla 7.

Todos los pacientes cumplían criterios para el diagnóstico de EB tras la aplicación de los criterios de O'Duffy, que por razones ya expuestas son los que utilizamos en nuestra Unidad. En la tabla 8 se recoge, no obstante, el resultado de la aplicación de los diferentes sistemas de criterios diagnósticos a los 30 pacientes que completaron el estudio mediante técnicas de neuroimagen. Como se puede comprobar, sólo 2 de los 30 pacientes no cumplirían los criterios establecidos por el Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (son los pacientes nº 5 y 25). Ambos tienen aftosis orogenital recurrente con afectación neurológica, y uno de ellos, además, artritis.

TABLA 8. Aplicación de los sistemas de criterios diagnósticos a los pacientes de la serie.

PACIENTES	SISTEMAS DE CRITERIOS DIAGNOSTICOS									
	Mason-Barnes			Japón			O'Duffy		Internacional	
	M	m	D/ND	M	m	C/I	Nº	ND/C	Nº	D/ND
1	3	1	D	3	1	I	4	C	3	D
2	4	1	D	4	1	C	5	C	4	D
3	4	2	D	4	2	C	6	C	4	D
4	4	2	D	4	2	D	6	C	4	D
5	2	2	D	2	2	ND	4	C	2	ND
6	3	2	D	3	3	I	4	C	4	D
7	3	1	D	3	1	I	4	C	3	D
8	4	1	D	4	1	C	5	C	4	D
9	4	1	D	4	2	C	5	C	4	D
10	4	1	D	4	1	C	5	C	4	D
11	3	3	D	3	2	I	4	C	3	D
12	4	1	D	4	1	C	4	C	3	D
13	3	2	D	3	2	I	5	C	3	D
14	3	1	D	3	1	I	4	C	3	D
15	3	1	D	3	1	I	4	C	3	D
16	3	2	D	3	3	I	5	C	3	D
17	3	1	D	3	1	I	4	C	3	D
18	3	2	D	3	3	I	5	C	3	D
19	4	2	D	4	1	C	5	C	4	D
20	3	1	D	3	1	I	4	C	3	D
21	4	0	D	4	0	C	4	C	4	D
22	4	3	D	4	2	C	5	C	4	D
23	4	1	D	4	1	C	5	C	4	D
24	3	2	D	3	2	I	4	C	3	D
25	2	2	D	2	2	ND	4	C	2	ND
26	4	2	D	4	2	C	6	C	4	D
27	3	1	D	3	1	I	4	C	3	D
28	4	1	D	4	2	C	5	C	4	D
29	4	2	D	4	1	C	5	C	4	D
30	3	2	D	3	2	I	4	C	3	D

Abreviaturas: M, criterios mayores / m, criterios menores / Nº, nº de criterios / D, diagnóstico / ND, no diagnóstico / C, completo / I, incompleto.

b. Afección neurológica.

Entre los 30 pacientes que completaron los estudios de neuroimagen, 17 habían sufrido síntomas neurológicos en algún momento de su evolución (56'6 %). Este porcentaje es llamativamente más elevado que el que hemos comentado para nuestra serie general (de 108 pacientes). Se debe, en parte, a la inclusión de cefalea que, como hemos dicho, no se contemplaba en la serie total. Pero si exceptuamos la cefalea, el porcentaje de pacientes con afectación neurológica desciende sólo a un 46'6 %, que sigue siendo muy superior al 24 % de la serie general. Las razones para ello pueden ser la mayor disponibilidad e interés para entrar en el estudio de los pacientes que habían sufrido manifestaciones de esta índole.

De los 17 pacientes del grupo de estudio que tenían síntomas neurológicos, 16 los habían tenido antes de comenzar el estudio, y 2 tuvieron que ingresar por sospecha de afección neurológica aguda. Uno de los 2 ya tenía antecedentes de NB, e ingresó por bradipsiquia y desorientación temporoespacial (cuadro confusional). El otro paciente carecía de antecedentes neurológicos, y consultó por hemihipoestesia e inestabilidad en la marcha. En la tabla 9 se describen las diferentes alteraciones neurológicas encontradas en la serie objeto del presente estudio. La existencia de alteraciones neurológicas no se encontró relacionada con el sexo (relación hombre: mujer de 1:2'3 en la composición de la serie de estudio, y 1:2'2 en cuanto a afectación neurológica), la edad de los pacientes, la edad de inicio de la enfermedad, el tiempo de evolución, ni con ninguna de las otras manifestaciones clínicas de la EB.

TABLA 9. Manifestaciones neurológicas en la serie de pacientes.

PACIENTES	FORMA EVOLUTIVA	CLÍNICA
3	Agudo	Hemihipoestesia derecha, inestabilidad
5	Episodio previo	Meningitis, convulsión
	Crónico	Cefalea
6	Crónico	Cefalea
8	Crónico	Cefalea
13	Episodio previo	Neuritis óptica bilateral (amaurosis), inestabilidad, disartria
15	Crónico	Depresión, convulsiones, temblor en manos
16	Episodio previo	Síndrome de Parinaud
17	Episodio previo	Hemiparesia y hemihipoestesia izquierdos
	Crónico	Cefalea, depresión
18	Episodio previo	Convulsiones
19	Crónico	Hipoacusia perceptiva
20	Crónico	Cefalea
21	Episodio previo	Neuritis óptica derecha
22	Episodio previo	Hemiparesia
24	Episodio previo	Neuritis óptica, parálisis facial, hemiparesia, parestesias
	Crónico	Depresión
	Agudo	Bradipsiquia, desorientación
25	Episodios previos	Meningitis aséptica recurrente
	Crónico	Cefalea
26	Episodio previo	Meningitis
30	Crónico	Depresión

Las manifestaciones clínicas neurológicas se dividieron en 2 categorías sintomáticas:

1. *Afección definida del SNC*, que incluyen manifestaciones tales como meningitis, déficits motores, déficits sensitivos, convulsiones, trastornos del equilibrio, trastornos de la marcha, temblor, afección de pares craneales (incluida la neuritis óptica), e hipoacusia.

2. *Alteraciones neurológicas de difícil interpretación*, entre las que se incluyen la cefalea de cualquier característica, la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo.

Hubo, entre los 17 pacientes con manifestaciones neurológicas, 13 (76'5 %) con afección definida del SNC y 9 (53 %) que aquejaron alteraciones neurológicas de difícil interpretación. Los pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación habían tenido también, con frecuencia, afección definida del SNC (5 de los 9 pacientes, 55'5 %). Así, sólo 4 pacientes tenían historia de alteraciones neurológicas de difícil interpretación exclusivamente.

Las manifestaciones de afección definida del SNC que presentaron los pacientes estudiados fueron los siguientes: hemiparesia (3), convulsiones (3), neuritis óptica (3, bilateral en un caso), meningitis (2, de repetición en uno de ellos), hemihipoestesia (2), inestabilidad (2), parestesias (1), disartria (1), parálisis facial (1), hipoacusia perceptiva (1), síndrome de Parinaud (1), temblor (1), y bradipsiquia-desorientación (1). Sólo 4 de los pacientes incluidos en este grupo quedaron con secuelas, que arrastraban hasta el momento del estudio: ceguera

secundaria a neuritis óptica bilateral (paciente 13), temblor en manos (paciente 15), hipoacusia neurosensorial (paciente 19) y parestesias (paciente 24).

Entre los 9 pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación, 7 tuvieron cefalea y 3 estaban en seguimiento por depresión. Los síntomas tenían, en todos los casos, un carácter crónico.

c. Hallazgos en la RMN cerebral.

Se encontraron alteraciones en la RMN en 14 de los 30 pacientes que completaron el protocolo de estudio mediante técnicas de neuroimagen. En 12 de ellos, las lesiones eran características de la EB (85'7 % de los pacientes con RMN alterada y 40 % de la serie). Los otros 2 pacientes portaban alteraciones no relacionadas con la EB: en uno se encontró un meningioma, y en el otro una malformación de Arnold Chiari. En ambos casos, los hallazgos fueron completamente casuales.

Se encontraron 3 tipos de alteraciones en la RMN:

1º El hallazgo más frecuente consistió en lesiones hiperintensas en T2 (66'6 % de los pacientes con RMN alterada), que eran hipo o isointensas en las secuencias en T1. Las lesiones eran múltiples con frecuencia (patrón vasculítico). Se localizaron, por orden de frecuencia, en sustancia blanca cerebral (4 pacientes, múltiples en todos los casos y con distribución preferentemente periventricular), centros semiovais (4 pacientes, uni o bilaterales), córtex cerebral (2 pacientes), núcleos de la base (1 paciente),

protuberancia (1 paciente), cerebelo (1 paciente), tálamo (1 paciente, con afectación bilateral), cápsula interna (1 paciente), mesencéfalo (1 paciente) y pedúnculos cerebrales (1 paciente). Estas lesiones, tras valorar su evolución en aquellos pacientes con exploraciones repetidas a lo largo de su seguimiento clínico, tendían a persistir, si bien algunas desaparecieron con el tiempo.

2º Atrofia de estructuras del SNC, no relacionada con la edad (6 pacientes, 50 %). La atrofia afectaba al cerebro (cortical o córtico-subcortical) en 4 pacientes, y al vermis cerebeloso en otros 2. En 2 casos (33'3 %) coexistía la atrofia cerebral con lesiones vasculíticas.

3º Imágenes compatibles con trombosis de los senos venosos cerebrales (1 paciente, que además tenía imágenes hiperintensas parenquimatosas múltiples, en T2, sugestivas de vasculitis).

En la tabla 10 se reflejan los resultados de la RMN cerebral de todos los pacientes, relacionada con la sintomatología neurológica que presentaban. En la tabla 11 se resume la frecuencia de los diferentes patrones de alteración de la RMN entre los pacientes en estudio.

TABLA 10. Correlación entre sintomatología neurológica y hallazgos en la RMN cerebral.

Pacientes	Clinica	RMN
1	No	Normal
2	No	Normal
3	Hemihipoestesia + hemiparesia	Normal
4	No	Atrofia cerebral
5	Meningitis + convulsiones + cefalea	Lesión T2 núcleo lenticular izquierdo
6	Cefalea	Normal
7	No	Normal
8	Cefalea	Normal
9	No	Normal
10	No	Lesiones múltiples T2: protuberancia, sustancia blanca periventricular, centro semioval (bilateral). Atrofia cerebral (predominio frontotemporal)
11	No	Atrofia vermis cerebeloso
12	No	Lesiones T2 centro semioval bilateral
13	Neuritis óptica bilateral, inestabilidad, disartria.	Atrofia cerebral
14	Depresión, convulsiones, temblor.	Normal
15	No	Normal
16	Síndrome de Parinaud	Lesiones múltiples T2: cerebelo derecho, occipitoparietal izquierda, frontoparietal derecha. Infarto antiguo asta frontal derecha. Trombosis venosa parietal derecha.
17	Hemiparesia + hemihipoestesia + cefalea + depresión	Normal
18	Convulsiones	Lesión T2 centro semioval derecho. Infarto occipital derecho antiguo.
19	Hipoacusia perceptiva	Lesiones T2 centro semioval bilateral
20	Cefalea	Atrofia vermis cerebeloso
21	Neuritis óptica	Normal
22	Hemiparesia	Normal
23	No	Normal
24	Neuritis óptica + parálisis facial + hemiparesia + parestesias + depresión.	Lesiones múltiples T2: tálamo bilateral, cápsula interna derecha, sustancia blanca periventricular bilateral.
	Síndrome confusional.	Lesiones nuevas T2 (captan gadolinio): mesencéfalo, pedúnculo cerebral derecho. Atrofia cerebral
25	Meningitis recurrente + cefalea.	Arnold-Chiari tipo I.
26	Meningitis	Normal
27	No	Normal
28	No	Normal
29	No	Meningioma ángulo pontocerebeloso.
30	Depresión	Infarto antiguo parietal izquierdo.

TABLA 11. Distribución de los pacientes con RMN alterada en función del patrón lesional

<i>Patrón lesional</i>	<i>Pacientes</i>
Lesiones hiperintensas en T2	Única 2
	Múltiples 6
Atrofia cerebral o cerebelosa	Aislada 4
	Asociada a lesiones hiperintensas T2 2
Trombosis de senos venosos	1
Meningioma	1
Malformación de Arnold-Chiari tipo 1	1
<i>Número total de pacientes: 14</i>	

Cuando se considera la serie de 30 pacientes dividida en 2 grupos, según tuvieran o no manifestaciones neurológicas, 9 de los 17 pacientes (52'94 %) con clínica neurológica tenían alteraciones compatibles con NB en la RMN, frente a 3 de los 13 (23'07 %) que nunca habían padecido síntomas neurológicos, diferencia próxima a la significación estadística ($p < 0'1$). Esta tendencia a la significación no se vio modificada tras considerar sólo los estudios con lesiones vasculíticas.

Tras distribuir a los pacientes con clínica neurológica en 2 grupos, delimitados por las categorías sintomáticas previamente establecidas, se encontraron alteraciones en la RMN en 7 de los 13 pacientes con afección definida del SNC (53'8 %), y en 2 de los 4 con alteraciones neurológicas de difícil interpretación (50 %). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, si bien el grupo de pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación fue demasiado pequeño para ser valorado. En la tabla 12 se recoge la frecuencia de RMN

alteradas y normales entre pacientes con síntomas neurológicos (de ambas categorías) y sin ellos.

TABLA 12. Alteraciones de la RMN en función de las alteraciones neurológicas.

RMN	Pacientes con alteraciones neurológicas		Pacientes sin alteraciones neurológicas
	Af. definida SNC	Alt. difícil interpretación	
RMN normal	6	2	10
RMN alterada	7	2	3

Si consideramos como afectación cierta del SNC la existencia de afección definida del SNC, la sensibilidad diagnóstica de la RMN fue del 53'84 %, su especificidad del 70'58 %, el valor predictivo positivo del 58'33 %, y su valor predictivo negativo del 66'66 %.

La RMN tendió a estar alterada en relación con la mayor edad de los pacientes. Así, la edad media en el grupo de pacientes con RMN normal fue $41'35 \pm 12'59$ años, frente a una edad media en el grupo de pacientes con RMN alterada de $50'31 \pm 11'94$ ($p = 0'05$).

Durante el periodo de estudio, 2 pacientes (nº 3 y 24) presentaron síntomas clínicos compatibles con un cuadro neurológico agudo. En ambos casos se hizo una RMN cerebral tras la administración intravenosa de gadolinio. La RMN resultó normal en el primero de los casos (nº 3), sin historia hasta entonces de afección neurológica (este paciente será analizado con detalle posteriormente). En el otro paciente (nº 24), con antecedentes de afección neurológica previa y en tratamiento por depresión, la RMN mostró, además de las lesiones hiperintensas

múltiples en T2 ya existentes en estudios previos, una lesión nueva, que realizaba tras la administración intravenosa de gadolinio y que ejercía un discreto efecto masa sobre las estructuras vecinas.

d. Hallazgos en la SPECT cerebral.

Se hallaron alteraciones en la SPECT cerebral en 22 de los 30 pacientes que completaron el protocolo de estudio mediante técnicas de neuroimagen (73'33 %). Tras distribuir a los pacientes en 2 grupos, según tuvieran o no afección neurológica, se encontraron alteraciones de la SPECT cerebral en 14 de los 17 pacientes que sufrieron alguna manifestación neurológica a lo largo de su evolución (82'35 %), y en 8 de los 13 pacientes sin participación neurológica de la enfermedad (61'53 %). Dentro del grupo de pacientes con afección neurológica, 11 de los 13 que alguna vez presentaron afección definida del SNC tenían una SPECT alterada (84'61 %), así como 3 de los 4 pacientes que sólo tuvieron alteraciones neurológicas de difícil interpretación (75 %). Ninguna de las diferencias apuntadas resultó significativa, si bien el grupo de pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación fue muy pequeño. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el porcentaje de pacientes con SPECT alterada cuando se agrupó a aquéllos con alteraciones neurológicas de difícil interpretación con los que carecían de clínica neurológica.

En la tabla 13 se recogen los resultados de la SPECT cerebral de todos los pacientes, y su correlación con la clínica neurológica y las alteraciones en la RMN.

Tabla 13. Correlación entre sintomatología neurológica y hallazgos en la RMN y SPECT.

Pac	Clínica	RMN	SPECT
1	No	Normal	Normal
2	No	Normal	Hipoperfusión temporoparietooccipital bilateral. Defectos focales temporal derecho, temporal izquierdo y ganglios basales bilaterales.
3	Hemihipoestesia + hemiparesia	Normal	Hipoperfusión cerebelo y frontotemporal izquierdos.
4	No	Atrofia cerebral	Normal
5	Meningitis + convulsiones + cefalea	Lesión T2 núcleo lenticular izquierdo	Defectos focales frontotemporal, temporal y frontoparietal derechos.
6	Cefalea	Normal	Defecto focal parietal derecho. Hiper captación temporal anterior izqda.
7	No	Normal	Defecto focal frontal izquierdo.
8	Cefalea	Normal	Defecto focal temporoccipital derecho.
9	No	Normal	Déficit focal frontal derecho.
10	No	Lesiones múltiples T2: protuberancia, sustancia blanca periventricular, centro semioval (bilateral). Atrofia cerebral (predominio frontotemporal)	Hipoperfusión temporo-parieto-occipital derecho.
11	No	Atrofia vermis cerebeloso	Normal.
12	No	Lesiones T2 centro semioval bilateral	Defectos focales frontal, parietal y temporal derechos.
13	Neuritis óptica bilateral + inestabilidad + disartria.	Atrofia cerebral	Hipoperfusión occipital bilateral, y cerebelosa y parietal derechos. Defecto focal parietal derecho.
14	Depresión + convulsiones + temblor.	Normal	Normal.
15	No	Normal	Hipoperfusión generalizada, más marcada temporo-parietal izquierdo y occipital bilateral.
16	Síndrome de Parinaud	Lesiones múltiples T2: cerebelo derecho, occipitoparietal izquierda, frontoparietal derecha. Infarto antiguo asta frontal derecha. Trombosis venosa parietal derecha.	Defectos focales occipitoparietal y fronto-temporo-parietal izquierdos y frontoparietal derecho.
17	Hemiparesia + hemihipoestesia + cefalea + depresión	Normal	Defectos focales temporal y frontal izquierdos y temporoccipital bilateral.
18	Convulsiones	Lesión T2 centro semioval derecho. Infarto occipital derecho antiguo.	Defecto focal frontoparietal derecho.
19	Hipoacusia perceptiva	Lesiones T2 centro semioval bilateral	Defectos focales frontotemporal y ganglios basales izquierdos, y parietal y frontal derecho).
20	Cefalea	Atrofia vermis cerebeloso	Normal
21	Neuritis óptica	Normal	Normal
22	Hemiparesia	Normal	Hipoperfusión hemisferio cerebral y tálamo izquierdos.
23	No	Normal	Normal
24	Neuritis óptica + parálisis facial + hemiparesia + parestesias + depresión.	Lesiones múltiples T2: tálamo bilateral, cápsula interna derecha, sustancia blanca periventricular bilateral.	Defectos focales tálamo bilateral, ganglios basales izquierdos y parietal derecho.
	Síndrome confusional.	Lesiones nuevas T2 (captan gadolinio): mesencéfalo, pedúnculo cerebral derecho. Atrofia cerebral	Hipoperfusión hemisferio cerebral izquierdo. Defectos focales frontoparietal bilateral y frontal derecho.
25	Meningitis recurrente + cefalea.	Arnold-Chiari tipo I.	Normal
26	Meningitis	Normal	Defectos focales temporal izquierdo, y frontotemporal y frontal bilaterales.
27	No	Normal	Defecto focal parietal derecho.
28	No	Normal	Defectos focales temporoparietal y ganglios basales izquierdos.
29	No	Meningioma ángulo pontocerebeloso.	Hipoperfusión cerebelo izquierdo.
30	Depresión	Infarto antiguo parietal izquierdo.	Hipoperfusión generalizada. Defectos focales temporal, frontal y parietal bilaterales, y ganglios basales derechos.

Se encontraron 2 tipos diferentes de alteraciones en la SPECT cerebral:

1º Defectos focales de captación en lóbulos cerebrales, ganglios basales u otras estructuras del SNC, limitados o extensos. Estos defectos, a su vez, eran únicos en algunos pacientes (7), y múltiples en otros (15).

2º Focos de hipercaptación, sólo en uno de los pacientes, asociados a un área hipocaptante.

En la tabla 14 se refleja la frecuencia de los diferentes patrones de alteración en la SPECT, y en la tabla 15 la distribución de SPECT alterados entre los pacientes con y sin alteraciones neurológicas.

TABLA 14. Distribución de pacientes con SPECT alterada en función del patrón lesional.

<i>Patrón de SPECT</i>	<i>Pacientes</i>	
Áreas hipocaptantes	Únicas	7
	Múltiples	15
Áreas hipercaptantes		1
<i>Número total de pacientes: 22</i>		

TABLA 15. Alteraciones de la SPECT en función de las alteraciones neurológicas.

SPECT	Pacientes con alteraciones neurológicas		Pacientes sin alteraciones neurológicas
	Af definida SNC	alt. difícil interpretación	
SPECT normal	2	1	5
SPECT alterada	11	3	8

La frecuencia con la que se encontraron alteraciones en la SPECT en las distintas regiones consideradas del SNC fue la siguiente: parietal (68'2 %), temporal (68'2 %), frontal (59'1 %), occipital (45'5 %), ganglios basales (22'7 %), cerebelo (13'6 %) y tálamo (9'1 %)

Cuando se compararon los hallazgos de la SPECT cerebral con los de la RMN en el grupo completo de pacientes con EB, la SPECT estaba alterada con una frecuencia significativamente superior a la RMN (22 frente a 12 de los 30 pacientes, $p < 0'02$). Al comparar los resultados de ambas pruebas diagnósticas en los subgrupos de pacientes con y sin NB, la SPECT apareció nuevamente alterada con mayor frecuencia que la RMN tanto en pacientes con antecedentes neurológicos (diferencia que tendía ser estadísticamente significativa, $p < 0'08$) como en los que carecían de ellos (diferencia estadísticamente significativa, $p < 0'05$). Estos datos se resumen en la tabla 16.

Tabla 16. Comparación de los resultados de RMN y SPECT cerebrales.

Grupo de pacientes	Nº	RMN alterada	SPECT alterada	Valor de p
Completo (EB)	30	12 (40 %)	22 (73'33 %)	$p < 0'02$
Con clínica neurológica	17	9 (52'94 %)	14 (82'35 %)	$p < 0'08$
Sin clínica neurológica	13	3 (23'07 %)	8 (61'53 %)	$p < 0'05$

Ninguno de los 3 pacientes con RMN alterada y SPECT normal tenía historia de enfermedad neurológica. La alteración encontrada en la RMN consistió, en los 3 casos, en atrofia de estructuras del SNC: cerebral en uno de ellos y del vermis cerebeloso en los otros 2, sin que en ninguno se apreciaran lesiones vasculíticas. Por otra parte, todos los pacientes que tenían lesiones sugestivas de vasculitis en la RMN (100 %) tenían, a su vez, una SPECT

alterada. Las alteraciones encontradas en la SPECT de estos pacientes eran más extensas y numerosas que las halladas en la RMN, como se puede apreciar si se analiza la tabla 13.

Si consideramos como afectación cierta del SNC la existencia de afección definida del SNC, la sensibilidad diagnóstica de la SPECT fue del 84'61 %, su especificidad del 35'29 %, el valor predictivo positivo del 50 %, y su valor predictivo negativo del 75 %. Cuando consideramos conjuntamente los resultados obtenidos en la RMN y la SPECT, estos índices se vieron incluso reducidos.

La SPECT cerebral de los 2 pacientes que ingresaron durante el periodo de estudio por afección neurológica aguda (ambos mujeres) estaba alterada. Una de ellas tenía antecedentes de NB (alteraciones de ambas categorías), y había sido estudiada mediante SPECT a su entrada en el estudio, cuando no presentaba clínica aguda. Posteriormente, desarrolló un nuevo brote neurológico, con aparición de nuevas lesiones en la RMN (como se describió previamente) y deterioro importante del FSCR en la nueva SPECT al compararla con la primera. La segunda paciente carecía de antecedentes neurológicos, y entró en el estudio coincidiendo con un ingreso por brote de afección neurológica. La RMN fue normal, incluso tras la administración de gadolinio, mientras la SPECT cerebral estaba alterada (reducción regional del flujo sanguíneo en cerebelo izquierdo y defecto focal frontotemporal izquierdo). La paciente mejoró progresivamente con tratamiento exclusivamente sintomático, y en la SPECT de control realizada un mes después del ingreso, cuando ya se encontraba completamente restablecida, las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral persistían, si bien tendían a atenuarse.

*e. Hallazgos en los tests psicológicos.**e. 1. Batería cognitiva (test de los cuadrados de letras, WAIS y PMA).*

Se estudió a 31 pacientes mediante tests psicológicos; 25 de ellos completaron el estudio con técnicas de neuroimagen. La edad media fue 44'3 años (rango entre 20 y 70), y la duración media de la enfermedad, considerada a partir del inicio de los síntomas, de 18'7 años (rango entre 4 y 45). Existía historia deafección definida del SNC en 13 pacientes (41'9 %), y otros 2 tenían alteraciones neurológicas de difícil interpretación (6'5 %); los 16 pacientes restantes carecían de antecedentes neurológicos. No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de enfermedad neurológica en relación con la edad de inicio de la EB o con el tiempo de evolución. También se estudiaron 10 pacientes afectados de una artropatía inflamatoria crónica, que formaron el grupo control tal y como se definió en la sección de material y método.

Los resultados de la aplicación de la batería de tests cognitivos a pacientes y controles se recogen en la tabla 17. Aunque no se encontraron diferencias significativas entre los resultados de la batería cognitiva de pacientes y controles al considerar cada variable cognitiva de forma aislada, sí aparecieron al considerar la función cognitiva global, encontrándose el grupo control en peor situación ($p < 0'03$). El nivel cognitivo global de ambos grupos (pacientes y controles) fue normal-bajo, similar al de la población en la que se insertan.

TABLA 17. Resultados de la batería cognitiva en pacientes y controles.

Evaluación cognitiva	Pacientes			Total de pacientes	Controles
	Con clínica neurológica		Sin clínica neurológica		
	Cat. 1	Cat. 2			
Normal	6	2	12	20	5
Límite	4	0	3	7	0
Alterado	3	0	1	4	5
Total de individuos	13	2	16	31	10

Entre los 16 pacientes sin clínica de afección neurológica, la evaluación cognitiva resultó normal en 12 (75 %) y alterada en 1 (6'25 %), mientras que la puntuación obtenida se consideró límite en 3 casos (18'75 %). Entre los 13 pacientes con afección definida del SNC, 6 no presentaban alteración cognitiva (46'15 %), 4 obtuvieron una puntuación límite (30'76 %), y en 3 casos los resultados de la batería de exámenes cognitivos resultaron alterados (23'07 %). Finalmente, no se encontraron trastornos cognitivos en los 2 pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación. En su conjunto, no se apreciaron alteraciones cognitivas en 20 de los 31 pacientes (64'51 %), mientras que los tests psicométricos estaban alterados o mostraban valores límite en 11 (35'48 %).

No se encontró relación entre la existencia de alteraciones en la batería cognitiva y la existencia de clínica neurológica. Tampoco se encontró relación entre alteraciones cognitivas y sintomatología neurológica cuando los pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación se agruparon con los que carecían de alteraciones neurológicas.

La sensibilidad y especificidad de los exámenes cognitivos en el diagnóstico del NB, si se considera como afectación cierta del SNC la existencia de afección neurológica definida, variaron según se agruparan los resultados límite con los normales o los alterados. En la tabla 18 se recogen estos valores. Como se puede apreciar, la sensibilidad mejoró claramente cuando los resultados límite se agruparon con los alterados, pero a expensas de menor especificidad y valor predictivo positivo.

TABLA 18. *Sensibilidad y especificidad diagnósticas de los exámenes cognitivos.*

Exámenes cognitivos	S	E	VPP	VPN
Límite = normal	23'07 %	94'44 %	75 %	62'96 %
Límite = alterado	53'84 %	77'78 %	63'64 %	70 %

Abreviaturas: S: *Sensibilidad* / E: *Especificidad* / VPP: *Valor predictivo positivo* / VPN: *Valor predictivo negativo*.

Tras comparar los resultados de la batería de exámenes cognitivos con los resultados de la RMN y la SPECT, no se encontraron diferencias significativas entre el número de pacientes con exámenes cognitivos alterados y el de pacientes con RMN alterada, ni en el grupo completo de pacientes ni en los diferentes subgrupos (de nuevo recalamos que el grupo de pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación era muy pequeño para ser analizado por separado). En cambio, si aparecieron diferencias significativas entre los resultados de los exámenes cognitivos y la SPECT. Así, el número de pacientes con SPECT alterada fue significativamente superior al de pacientes con alteraciones en los exámenes cognitivos, tanto al considerar al grupo completo de pacientes con EB ($p < 0'002$) como a los pacientes con y sin afectación neurológica por separado ($p < 0'003$ y $p < 0'008$,

respectivamente). La significación estadística se mantuvo tras agrupar a los pacientes con resultado límite en los exámenes cognitivos con los pacientes con resultado alterado.

e. 2. Test de personalidad (MMPI).

El grupo de estudio estaba compuesto por los mismos 31 pacientes que fueron valorados mediante la batería cognitiva. Así, su edad media, la duración media de la enfermedad, la incidencia de alteraciones neurológicas, y el número de pacientes que completaron el estudio con técnicas de neuroimagen se corresponden con lo descrito en el apartado anterior. De igual modo, el grupo control lo formaban los mismos 10 pacientes con artropatía inflamatoria crónica que constituyeron el grupo control para la batería cognitiva.

El número de pacientes con resultado del MMPI alterado (24) fue claramente superior al de pacientes con resultado normal y/o límite (7). Lo mismo ocurrió en el grupo control (9 individuos con resultado alterado y 1 con resultado límite). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los resultados globales (normal, límite o alterado) del MMPI de pacientes y controles. Tampoco se apreciaron al agrupar los individuos con resultado límite con aquellos cuyo resultado fue normal. En la tabla 19 se recogen los resultados del MMPI en pacientes y controles.

TABLA 19. Resultados del test de personalidad (MMPI) en pacientes y controles.

Resultado MMPI	EB	C
Normal	1	0
Límite	6	1
Alterado	24	9

Las escalas MMPI halladas con mayor frecuencia fueron la 2 (19 pacientes), la 1 (13 pacientes) y la 8 (11 pacientes). Los tipos MMPI más frecuentes fueron el 21 y el 28 (6 y 5 apariciones, respectivamente). Cuando se distribuyó a pacientes y controles según las escalas del MMPI en su grupo, la escala de organicidad resultó significativamente más frecuente en pacientes que en controles ($p < 0.05$). También se halló una relación estadísticamente significativa entre la existencia de afección neurológica definida y la escala de personalidad 2 (depresión) ($p < 0.05$). En la tabla 20 se recoge la distribución de las distintas escalas del MMPI entre el grupo de pacientes y el de controles.

TABLA 20. Tipos del MMPI en pacientes y controles.

Tipos MMPI	Pacientes	Controles
12	6	5
13	3	0
16	1	0
18	3	0
23	1	1
24	3	0
25	1	0
26	1	1
28	5	2
48	0	1
78	1	0

Se comprobó que los resultados globales del MMPI estaban alterados con una frecuencia significativamente superior a la SPECT sólo cuando los resultados límite se agruparon con los alterados ($p < 0'05$), mientras que la RMN estaba alterada con una frecuencia significativamente inferior al MMPI con independencia de que se consideraran o no los resultados límite como alterados ($p < 0'005$). No se encontró relación entre las distintas escalas de personalidad y los resultados de la SPECT o la RMN cerebrales.

Finalmente, se halló una relación estadísticamente significativa entre MMPI alterado y la existencia de úlceras genitales ($p < 0'05$).

f. Seguimiento.

El periodo de seguimiento clínico de los 30 pacientes con EB que completaron el estudio con técnicas de neuroimagen se prolongó hasta el 31 de diciembre del año 2.000, con un tiempo medio de seguimiento de 42'6 meses (rango entre 30 y 46).

Entre los 30 pacientes estudiados con técnicas de neuroimagen, 29 carecían de clínica neurológica aguda en el momento de su revisión inicial, y 28 de ellos (96'55 %) no sufrieron ningún brote de NB durante el tiempo que se prolongó el seguimiento (2 años y medio en el caso cuyo tiempo de seguimiento fue menor, y muy próximo a los 4 años en aquellos con un seguimiento más prolongado), con independencia de los resultados de la RMN y la SPECT. No se instauró tratamiento para NB en ninguno de ellos.

Sólo hubo 2 pacientes, mujeres, que desarrollaron un brote agudo de NB durante el periodo de estudio. Una de las pacientes (nº 24) tenía ya antecedentes de NB (con afección neurológica definida - un primer brote de neuritis óptica, y un segundo brote de hemiparesia con parestesias en hemicuerpo derecho, parálisis facial y midriasis con parálisis del músculo recto superior derecho - y alteraciones neurológicas de difícil interpretación -depresión-). En la RMN previa tenía lesiones vasculíticas múltiples, localizadas en ambos tálamos, cápsula interna derecha, y sustancia blanca cerebral bilateral. La SPECT realizada al ser incluida en el estudio mostraba áreas múltiples de hipocaptación, localizadas en lóbulo parietal derecho, ambos tálamos y ganglios basales izquierdos. Transcurridos 10 meses, desarrolló un cuadro confusional agudo. En la RMN con gadolinio realizada durante el nuevo brote neurológico aparecieron nuevas lesiones, que realizaban con el contraste y ejercían un discreto efecto masa,

y que se localizaron en mesencéfalo y pedúnculo cerebral derecho, acompañadas además por una discreta atrofia córtico-subcortical. También la SPECT, realizada en el mismo momento, puso de manifiesto la existencia de áreas de hipocaptación más numerosas (hipoperfusión multifocal que afectaba de forma difusa al hemisferio cerebral izquierdo, y la región frontoparietal derecha). La paciente evolucionó favorablemente tras iniciar tratamiento con glucocorticoides y con ciclofosfamida oral. No se realizaron nuevos estudios de neuroimagen con posterioridad.

La segunda paciente (nº 3) entró en el estudio durante un ingreso hospitalario indicado por la instauración aguda de síntomas de afección definida del SNC (hemihipoestesia derecha e inestabilidad de la marcha). La RMN realizada durante el episodio, con y sin gadolinio, fue normal, y la clínica se resolvió espontáneamente en 72 horas, sin la necesidad de instaurar tratamiento. Antes de ser dada de alta hospitalaria se hizo una SPECT cerebral, donde se encontraron defectos focales de perfusión (hipoperfusión del hemisferio cerebeloso izquierdo y de la región frontotemporal izquierda). Transcurridos 20 meses de aquel episodio, volvió a ingresar con un brote de NB (meningitis aséptica, vértigo, diplopia, y hemiparesia con parestesias en hemicuerpo derecho). En la exploración neurológica se comprobó la existencia de parálisis de la abducción y elevación del ojo izquierdo, nistagmus horizontal a la abducción del ojo derecho, hemiparesia derecha, hemihipoestesia táctil derecha y clonus rotuliano bilateral. Se hizo una RMN, que demostró lesiones confluentes en tronco encefálico de aspecto vasculítico, que realzaban con gadolinio. No se pudo hacer SPECT cerebral por imposibilidad técnica. Su evolución fue favorable tras iniciar tratamiento con glucocorticoides (bolos intravenosos primero, y luego por vía oral) y megadosis intravenosas de ciclofosfamida.

Discusión

El NB representa un reto diagnóstico y terapéutico. La RMN ha supuesto una mejora de nuestra capacidad diagnóstica (Wechsler et al^{105,108} describen hallazgos característicos en el 85 a 100 % de pacientes con TVC; en el diagnóstico de lesión parenquimatosa, se describen positividades del 100 % para Banna et al¹³⁸, 92'8 % para Wechsler et al¹⁰⁸, y 73'3 % para Morrissey et al¹¹⁴). Todo apunta a que el uso de gadolinio mejora aún más su rendimiento, con realce de las lesiones agudas^{114,136,137}. Recientemente han aparecido nuevas técnicas de neuroimagen, como la PET y la SPECT, que detectan cambios en el metabolismo de la glucosa y en el FSCR del SNC, y que pueden tener un papel importante en el diagnóstico del NB. Sin embargo, son técnicas que deben evaluarse con precaución para establecer su justo lugar en el manejo de los pacientes con EB y sintomatología neurológica. Igualmente, algunos estudios describen la existencia de alteraciones neuropsicológicas en pacientes con EB, si bien todavía no se ha aplicado de forma sistemática una batería de pruebas cognitivas y de personalidad con el fin de valorar su utilidad diagnóstica.

Existen indicios que hacen pensar que un porcentaje de pacientes con EB podrían sufrir una afectación neurológica subclínica detectable mediante las técnicas diagnósticas usuales^{111-113,122}. Esta impresión, derivada inicialmente de los resultados de pruebas diagnósticas poco sensibles y específicas como los potenciales evocados, se vio reforzada luego por el hallazgo en la RMN de lesiones típicas en pacientes con EB sin antecedente neurológico alguno, o que sólo referían alteraciones de difícil interpretación, como cefalea, ansiedad o depresión^{110,114}. En este sentido, quizá los resultados más inquietantes sean los obtenidos por Akman Demir et al¹⁰⁹, que tras seguir de forma prospectiva durante 7 años a 26 pacientes con EB y cefalea crónica, describieron el desarrollo en 2 casos de un brote neurológico agudo, mientras que otros 7 presentaron en la nueva evaluación anomalías menores en la exploración neurológica y/o en los

exámenes diagnósticos complementarios. Por contra, Wechsler et al¹⁰⁸, tras el seguimiento durante 1 año de 7 pacientes con EB y cefalea como único síntoma neurológico, entre los que sólo uno tenía una pequeña lesión en la RMN, comprobaron que ninguno de ellos desarrolló manifestaciones neurológicas definidas.

Así, iniciamos un estudio prospectivo en pacientes diagnosticados de EB y seguidos en una Unidad especializada en el estudio y tratamiento de enfermedades sistémicas autoinmunes, con un triple propósito: primero, establecer el papel que puedan desempeñar la SPECT cerebral y una batería contrastada de tests psicológicos en la evaluación diagnóstica del NB; segundo, valorar si síntomas neurológicos de difícil interpretación como la cefalea o alteraciones psiquiátricas comunes como la ansiedad o la depresión representan manifestaciones de NB o constituyen índices de riesgo para su desarrollo; y tercero, aclarar si la existencia de alteraciones asintomáticas en las pruebas diagnósticas se traducen en el desarrollo posterior de complicaciones neurológicas. Con posterioridad a la puesta en marcha de esta Tesis Doctoral, se han publicado 6 estudios transversales que comparaban los hallazgos de la SPECT y la RMN en pacientes con EB¹⁶⁶⁻¹⁷¹, cuyos resultados no hicieron sino reforzarnos en la necesidad de profundizar en este campo. Algunos de estos estudios valoraban sólo a pacientes con NB^{167,168}, mientras que otros comparaban los resultados en pacientes con EB con y sin afectación neurológica^{166,170,171} o incluso evaluaban exclusivamente a pacientes sin alteraciones neurológicas¹⁶⁹.

La prevalencia encontrada de alteraciones en la RMN cerebral entre los pacientes con afectación neurológica (agrupadas las alteraciones de ambas categorías) en nuestra serie fue del 53 %, frente a un rango muy variable de pacientes con alteraciones en la RMN en los

estudios que la comparan con la SPECT (todas fueron normales en la serie de Trotta et al¹⁶⁶ y todas estaban alteradas en la serie de Pupi et al¹⁷¹, pasando por el 20 % de Vignola et al¹⁶⁸, el 31 % de Kao et al¹⁶⁷ y el 45'5 % de García Burillo et al¹⁷⁰). La frecuencia encontrada de alteraciones en la RMN cerebral de pacientes con NB en nuestro grupo y en la mayoría de los otros se aleja de las previamente comunicadas por Banna et al¹³⁸ (100 %) y Wechsler et al¹⁰⁸ (92'8 %), y se aproxima a la encontrada por Morrissey et al¹¹⁴ (48 %). Las series de Banna et al¹³⁸ y Wechsler et al¹⁰⁸ sólo incluían a pacientes con afección neurológica definida, y siempre en fase aguda de la enfermedad. Cuando valoramos sólo a los pacientes de nuestra serie con afección definida del SNC, la prevalencia de lesiones características en la RMN fue similar a la encontrada en el grupo completo de pacientes con alteraciones neurológicas (53'85 %). Morrissey et al¹¹⁴, en cambio, sí distinguieron entre afección definida del SNC y síntomas neurológicos indefinidos (superponibles a los de difícil interpretación de nuestro estudio). Después de separar a nuestros pacientes por categorías sintomáticas y comparar nuestra serie con la suya, la similitud global inicial en la prevalencia de alteraciones en la RMN se vio modificada. Morrissey et al¹¹⁴ encontraron una prevalencia superior de alteraciones en los pacientes con clínica neurológica definida (73'3 % frente a 53'8 %), e inferior en aquéllos con clínica neurológica de difícil interpretación (10 % frente a 23 %).

Es posible que la mayor prevalencia de alteraciones en la RMN descrita por Banna et al¹³⁸ y Wechsler et al¹⁰⁸ se deba al diferente momento evolutivo en el que se realizó el estudio. De hecho, nuestros resultados se asemejan más a los descritos por Morrissey et al¹¹⁴, Kao et al¹⁶⁷ y García Burillo et al¹⁷⁰, cuyos criterios de selección de pacientes fueron similares a los que usamos nosotros.

La RMN estaba alterada en 3 de los 13 pacientes sin clínica neurológica de nuestra serie (23 %). Otros autores también describen alteraciones en la RMN de pacientes sin NB^{110,170}. Concretamente, García Burillo et al¹⁷⁰ encontraron alteraciones en 4 de los 15 pacientes de su serie que carecían de historia de manifestaciones neurológicas (26'6 %), un porcentaje muy próximo al que encontramos nosotros. La diferencia entre los resultados de la RMN de los pacientes con y sin NB de nuestro estudio (23 vs 53%) no alcanzó en rigor una clara significación estadística ($p < 0'1$; valor considerado habitualmente como "casi" significativo), pero posiblemente hubiese alcanzado dicho rango si el número de pacientes estudiados hubiera sido mayor.

Hasta donde tenemos conocimiento, esta es la primera vez que se describe una relación próxima a la significación estadística entre la edad de los pacientes y la existencia de alteraciones en la RMN en pacientes con EB. El hallazgo de lesiones en la RMN fue más frecuente en los pacientes de mayor edad, diferencia que se aproximó a la significación estadística. No hemos encontrado otras referencias al respecto en la literatura médica. Este hallazgo contrasta, sin embargo, con la ausencia de relación encontrada entre edad y prevalencia de alteraciones neurológicas.

Encontramos signos de atrofia cerebral y/o cerebelosa en varios pacientes, asociada o no a lesiones vasculíticas. Este hallazgo fue descrito ya por Morrisey et al¹¹⁴ en 2 pacientes de su serie, con asiento en ambos casos en troco encefálico y cerebelo, aunque no hemos encontrado descripciones adicionales. Sorprende la frecuencia con que estos signos aparecen en nuestra serie (5 pacientes al inicio del estudio, 2 de ellos sin clínica neurológica y otro con cefalea aislada, a los que se añadió uno más al repetir la RMN durante el seguimiento por el

desarrollo de un brote neurológico; prevalencia del 20 %). La atrofia se asoció con lesiones vasculíticas en 2 casos, y con alteraciones neurológicas en 3 (afección definida del SNC en 2, y alteraciones neurológicas de difícil interpretación en 1). Aunque puede explicarse en 2 pacientes por alteraciones vasculares del SNC (por su asociación en ellos a lesiones vasculíticas), su origen y significado son difíciles de definir.

La prevalencia de alteraciones en la SPECT cerebral (73'3 %) fue superior a la hallada en la RMN, tanto en el grupo completo de pacientes como en los diferentes subgrupos. Nuestros resultados se asemejan a los previamente publicados por otros autores¹⁶⁶⁻¹⁷¹. La diferencia entre la frecuencia de alteraciones en la SPECT y la RMN en el grupo completo de pacientes en estudio y entre los pacientes sin antecedentes neurológicos alcanzó significación estadística, mientras que tendió a la significación entre los pacientes con alteraciones neurológicas. El patrón de afectación de la SPECT cerebral encontrado con mayor frecuencia, en concordancia también con lo descrito por otros autores¹⁶⁶⁻¹⁷¹, consistió en áreas múltiples de hipocaptación (68'2 % de las SPECT alteradas). En la SPECT de uno de nuestros pacientes se apreció además la existencia, asociada a áreas hipocaptantes, de un foco hipercaptante cuyo significado no podemos explicar.

Un porcentaje muy importante de pacientes con EB carentes de antecedentes neurológicos tenía alteraciones en la SPECT, a diferencia de lo descrito por Trotta et al¹⁶⁶ pero en concordancia con los hallazgos del resto de autores (100 % de pacientes en la serie de Pupi et al¹⁷¹, 61'5 % de pacientes en nuestra serie, 57'1 % en la de García Burillo et al¹⁷⁰, y 35 % en la de Avci et al¹⁶⁹). Este hallazgo ha sugerido 2 interesantes cuestiones: ¿Es capaz la SPECT cerebral de descubrir afectación neurológica subclínica?, ¿Estaría indicado estudiar mediante

SPECT cerebral a los pacientes con EB sin clínica neurológica, y tratarlos en caso de hallar alteraciones para evitar el desarrollo de NB?

El primer interrogante no tiene una respuesta firme. La alta prevalencia de alteraciones del FSCR encontrada en la SPECT de los pacientes con EB sin afectación neurológica (que en nuestra serie, aunque fue inferior, no difirió de forma significativa de la prevalencia de alteraciones en pacientes con clínica neurológica) contrasta con la ausencia de alteraciones en la SPECT en los sujetos que actuaron como controles en algunos estudios^{169,170}. Por otra parte, la prevalencia de alteraciones en la SPECT de pacientes con EB con y sin alteraciones neurológicas supera la de alteraciones en la RMN¹⁶⁷⁻¹⁷¹. Estos datos parecen apuntar hacia la existencia frecuente de alteraciones asintomáticas del FSCR en los pacientes con EB, que con el tiempo originarían verdaderas lesiones (sintomáticas o no) reconocibles por pruebas morfológicas tales como la RMN.

Los estudios realizados aún no han proporcionado datos que apoyen una respuesta coherente a la segunda pregunta planteada. Nuestro trabajo es el primero que ha seguido de forma prospectiva a una cohorte de pacientes, tras estudiarlos mediante RMN y SPECT, durante un periodo de tiempo prolongado (por término medio de 42'6 meses, y superior en todos los casos a 30). Ninguno de los pacientes sin antecedentes neurológicos de nuestra serie, con independencia de los resultados de la SPECT, desarrolló clínica de NB, y ninguno de los 4 pacientes con clínica neurológica aislada de difícil interpretación desarrolló otro tipo de manifestaciones neurológicas. Sólo 2 pacientes sufrieron durante el seguimiento un brote agudo de NB, y ambos tenían ya antecedentes de afección neurológica definida. El caso más llamativo fue el de la paciente nº3, cuyo primer brote de NB coincidió con su entrada en el estudio y

revirtió espontáneamente en 48-72 horas. Esta paciente tenía una SPECT alterada con una RMN normal y en su segundo brote de NB, que apareció durante el seguimiento, se detectaron ya lesiones amplias en la RMN. Problemas técnicos impidieron la realización de una nueva SPECT, como hubiera sido nuestro deseo, pero la evolución clínica sugiere, con las limitaciones que conlleva generalizar a partir de un caso, que ante un cuadro clínico sugestivo de NB la SPECT cerebral puede ser una técnica diagnóstica más sensible que la RMN (como lo indican los resultados globales de este estudio). Tras analizar nuestros resultados, no creemos adecuado administrar tratamiento a los pacientes con EB sólo por tener alteraciones en la SPECT cerebral y, por consiguiente, tampoco estaría indicada la realización de una SPECT cerebral en el protocolo de evaluación de la EB sin clínica neurológica asociada.

La correlación global entre hallazgos en la SPECT cerebral y la RMN no fue buena. Observamos casos con SPECT alterada y RMN normal y, al contrario, pacientes con RMN alterada pero SPECT normal. Sin embargo, si consideramos sólo la existencia de lesiones vasculíticas en la RMN y deseamos la atrofia de estructuras del SNC, todos aquellos pacientes que las presentaron (8 al inicio del estudio, y 9 a lo largo del seguimiento) tenían una SPECT alterada.

La valoración de la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas disponibles para el diagnóstico del NB precisa de la comparación de los resultados obtenidos con todas ellas con los proporcionados por una prueba diagnóstica de referencia. Sin embargo, en la actualidad no disponemos de ninguna técnica que pueda considerarse como tal. Hasta ahora, varios estudios han considerado la RMN como la mejor prueba diagnóstica en el NB^{108,114,138}. Comunicaciones más recientes sugieren con fuerza que la SPECT cerebral supone un avance importante

respecto a la RMN en nuestra capacidad diagnóstica^{165-168,170}. Resulta evidente que, si tomamos como referencia la RMN, la SPECT es una técnica más sensible (en todos los estudios, incluido el nuestro, el número de falsos negativos fue muy inferior) pero su especificidad fue baja (importante número de falsos positivos, superior al proporcionado por la RMN). Sin embargo, el auténtico patrón de referencia utilizado por todos los autores no es una prueba diagnóstica, pues ninguna ha demostrado aproximarse al ideal, sino el diagnóstico clínico de afectación neurológica. Nosotros creemos que ésta no es la mejor vara de medir, pero es la menos mala que tenemos. No podemos fiar un diagnóstico tan trascendente al resultado de pruebas complementarias que no nos permiten afirmarlo o descartarlo con un mínimo de confianza. Nuestros resultados demuestran que, si tomamos como referencia la clínica, ni la RMN ni la SPECT permiten confirmar o desechar el diagnóstico de NB. Tampoco el seguimiento de los pacientes con alteraciones asintomáticas en las pruebas de neuroimagen evaluadas indicó que tales alteraciones justifiquen ningún tipo de tratamiento para adelantarse a males futuros.

Esta es la primera vez (hasta donde hemos podido comprobar en la revisión de la literatura que hemos realizado) que se aplica de forma sistemática una batería contrastada de exámenes cognitivos a un grupo numeroso de pacientes con EB. Epstein et al¹⁴² y Koptagel Ilal et al¹⁴³ son nuestros principales antecesores en este aspecto. Nuestros hallazgos se asemejan a los suyos. La prevalencia de alteraciones cognitivas en nuestro estudio fue baja (12'9 %) y, aunque fue algo superior entre los pacientes con antecedentes de afección definida del SNC, no encontramos diferencias significativas entre pacientes con y sin clínica neurológica. Llama la atención que el funcionamiento cognitivo global estaba significativamente más deteriorado en el grupo control. Nosotros creemos que esta diferencia entre ambos grupos se debe al corto

número de individuos que constituyeron el grupo control, pues no aparecieron diferencias significativas al considerar cada variable cognitiva aisladamente.

Los exámenes cognitivos no fueron más útiles que la RMN en el diagnóstico de NB, y su capacidad diagnóstica se vio superada significativamente por la SPECT. En consecuencia esta herramienta diagnóstica, valorada insuficientemente en la literatura, no ofrece ventajas sobre las técnicas de neuroimagen. Nuestros resultados no apoyan su uso en la práctica clínica diaria.

Encontramos una prevalencia elevada de alteraciones en el MMPI, tanto en pacientes como en controles. No hubo diferencias significativas entre el resultado global del MMPI en pacientes y controles, ni entre los distintos subgrupos de pacientes. Las alteraciones en el MMPI fueron más frecuentes que las alteraciones de la SPECT (diferencia significativa cuando sólo cuando se agruparon los resultados límite con los alterados) y de la RMN (diferencia significativa). Podría especularse que la alta prevalencia de alteraciones en ambos grupos puede justificarse por la influencia sobre la *psique* de una enfermedad crónica que a veces resulta invalidante (o se percibe así). La mayor prevalencia, estadísticamente significativa, de alteraciones del MMPI entre pacientes con aftas genitales podría estar influida por el corto número de pacientes con esta alteración clínica incluidos en nuestra serie.

La finalidad que perseguimos con la aplicación sistemática del MMPI fue la búsqueda de un patrón psicológico que definiera a los pacientes con EB como grupo. Epstein et al¹⁴² y Koptagel Ilal et al¹⁴³ coinciden en la mayoría de los aspectos al definir el perfil caracterial de

los pacientes con EB: elevada frecuencia de síntomas de depresión y ansiedad, relación entre inicio de la enfermedad y aparición de nuevos brotes de actividad con situaciones vitales estresantes, escasa autoconfianza, relación de dependencia con los familiares con obtención de ganancia secundaria a su enfermedad, y ambiente favorecedor de la expresión de las necesidades emocionales a través de síntomas somáticos. Nuestros resultados concuerdan bastante con esta descripción. Predominaron unas escalas principales de personalidad, que fueron por orden de frecuencia, la 2 o depresión (significativamente más frecuente entre pacientes con afección definida del SNC que en el resto de pacientes), la 1 o histeria y la 8 o hipomanía. Los tipos MMPI más frecuentes fueron el 21 y el 28.

También se investigaron otras escalas del MMPI (escalas de investigación). Se encontró que la escala de organicidad alcanzaba valores significativamente superiores en los pacientes con respecto a los controles. Esta diferencia es importante. Una puntuación alta en la escala de organicidad orienta a que muchos de los síntomas somáticos manifestados por estos pacientes (nauseas, vómitos, dolor de espalda, cefalea, disestesias, mareo, temblor de manos, problemas con el habla, la audición o la visión, debilidad, fatiga) y que frecuentemente se interpretan como funcionales, pueden tener una base orgánica. Dentro de este grupo de síntomas tienen especial relieve los de la esfera neurológica. Estos pacientes, además, tienen dificultades de concentración y de memoria, dificultad para entender lo que leen, muestran un juicio escaso, y admiten atravesar periodos en los que ejecutan actividades de forma automática sin percatarse de lo que hacen.

Las características más sobresalientes de la combinación 12/21 son las quejas somáticas sin base orgánica. Son personas muy preocupadas por el funcionamiento de su cuerpo, y

reaccionan de forma exagerada ante trastornos físicos menores. Las quejas somáticas pueden ser múltiples o restringirse a un sistema en particular. El aparato digestivo es el más frecuentemente implicado. Son comunes las úlceras, especialmente en las vías gastrointestinales superiores, y pueden referir anorexia, náuseas y vómitos. También se quejan de vértigo, insomnio, debilidad, fatiga y cansancio. Reaccionan a la tensión, incluyendo la responsabilidad, con síntomas físicos y se resisten a los intentos por explicar sus síntomas en términos emocionales o psicológicos. Son, por lo general, individuos ansiosos, tensos, irritables, inquietos, aprensivos, y tienden a tener múltiples preocupaciones. Aunque no es común la depresión clínica profunda, tienen sentimientos de infelicidad o disforia, melancolía y pérdida de la iniciativa. Manifiestan excesiva timidez, y son introvertidos y retraídos en situaciones sociales, particularmente con miembros del sexo opuesto, tendiendo a la soledad y el aislamiento. Son hipersensibles en relación a lo que piensan de ellos los demás, suspicaces y desconfiados en sus relaciones interpersonales. Abrigan muchas dudas acerca de sus propias capacidades, son indecisos y vacilan hasta en los asuntos más rutinarios. Existe inclinación a una relación pasivo-dependiente, y pueden encubrir hostilidad hacia las personas que perciben como indiferentes y no les brindan suficiente apoyo.

Los individuos con la combinación 28/82 se sienten ansiosos, agitados, tensos y asustadizos. Las perturbaciones del sueño, la incapacidad para concentrarse, el pensamiento confuso y la falta de memoria también son características. No son lo bastante eficientes para llevar a cabo sus responsabilidades, tienden a carecer de originalidad en su pensamiento y son estereotipados en la solución de problemas. Es probable que se presenten a sí mismos como físicamente enfermos, sus quejas somáticas incluyen vértigo, ataques de pérdida del conocimiento, náusea y vómito. Se resisten a las interpretaciones psicológicas de sus conflictos

y al cambio. Subestiman la gravedad de sus problemas y no son muy objetivos sobre sus propias capacidades. Son básicamente personas dependientes e ineficaces y tienen dificultades para ser asertivas. La mayor parte del tiempo son irritables y rencorosas, temen perder el control y no se expresan directamente. Intentan rechazar los impulsos indeseables y pueden presentar actuaciones en periodos disociativos cognoscitivos. Estos periodos son seguidos por culpa y depresión. Las personas 28/82 son bastante sensibles a las reacciones de los demás y muy suspicaces sobre las motivaciones de otras personas. Pueden tener una historia de sufrimiento emocional y temen sufrir más. Evitan las relaciones interpersonales íntimas y se mantienen emocionalmente alejadas de aquéllos que las rodean. Esta falta de compromiso significativo con otros incrementa sus sentimientos de desesperación y falta de valía. Si tanto la escala 2 como la 8 están muy elevadas, la combinación sugiere una psicopatología grave. Los diagnósticos más comunes que se dan a los pacientes psiquiátricos son psicosis maniaco-depresiva, melancolía involutiva y esquizofrenia, tipo esquizoafectivo. Presentan una sintomatología crónica, incapacitante. Están acosados por la culpabilidad y parecen clínicamente deprimidos. El aislamiento, habla lenta y reducida, llanto e ilación de ideas retardada, son característicos. También son comunes la apatía, la indiferencia y los sentimientos de inutilidad. Los pacientes psiquiátricos con combinación 28/82 pueden estar preocupados con pensamientos suicidas y es probable que tengan un plan específico para suprimirse.

El número de pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación fue demasiado pequeño para permitir extraer conclusiones válidas acerca de su significación. Sin embargo, el hecho de que no aparecieran complicaciones neurológicas importantes a lo largo de su seguimiento sugiere que no son precisas medidas diagnósticas ni terapéuticas especiales en este grupo de pacientes. Los resultados observados en nuestro estudio son concordantes con

los comunicados previamente por Wechsler et al¹⁰⁸ y Serdaroglu et al¹⁰⁴. Por contra, el seguimiento más prolongado de los pacientes cuya evolución inicial comunicaron Serdaroglu et al¹⁰⁴ ofrece unos resultados más inquietantes. Es posible, dados los trastornos caracteriales que encontramos en los pacientes con EB en nuestro estudio, que los síntomas neurológicos de difícil interpretación tengan su origen en ellos. Pero, por otro lado, estos trastornos caracteriales podrían tener una base orgánica, dada la puntuación significativamente superior alcanzada en la escala de organicidad por los pacientes con respecto a los controles.

Conclusiones

1. La RMN cerebral apareció alterada en el 40 % de los pacientes estudiados. Encontramos alteraciones en la RMN cerebral de los pacientes con EB tanto en casos con clínica neurológica como en aquéllos que carecían de antecedentes neurológicos.
2. Encontramos en nuestros pacientes los 3 tipos de alteraciones de la RMN cerebral descritos en pacientes con EB: lesiones vasculíticas (las más frecuentes), atrofia de estructuras del SNC (cerebral o cerebelosa) y TVC. La frecuencia con que se encontraron cambios atróficos fue sorprendentemente alta, si bien su significación es incierta.
3. La edad media de los pacientes con alteraciones en la RMN cerebral tendió a ser significativamente superior ($p = 0'05$) a la edad de los pacientes que carecían de ellas.
4. La prevalencia de alteraciones en la RMN cerebral fue superior entre los pacientes con alteraciones neurológicas, y la diferencia respecto a los pacientes sin tales antecedentes (52'94 % frente a 23'07 %) se aproximó a la significación estadística ($p < 0'1$). La misma tendencia a la significación se mantuvo cuando sólo se consideró la existencia de lesiones vasculíticas en la RMN. La prevalencia de alteraciones en la RMN en pacientes con clínica neurológica de las 2 categorías consideradas fue muy similar, si bien el grupo de pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación era muy pequeño para permitir extraer conclusiones limitadas a dicho grupo.
5. No encontramos diferencias significativas en la prevalencia de alteraciones de la SPECT cerebral entre pacientes con y sin alteraciones neurológicas, ni entre pacientes con afección neurológica definida y aquéllos con alteraciones neurológicas de difícil interpretación. Los

resultados obtenidos al estudiar a los pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación no permiten extraer conclusiones, dado el pequeño número de pacientes que lo componían.

6. El hallazgo más habitual en la SPECT cerebral consistió en áreas de hipocaptación, con mayor frecuencia múltiples. Sólo un paciente tenía un área hipercaptante, pero asociada a otras hipocaptantes.

7. La prevalencia de alteraciones en la SPECT cerebral superó a la hallada en la RMN, tanto para la serie completa de pacientes (73'33 % frente a 40 %) como para los distintos subgrupos establecidos por la existencia (82'35 % frente a 52'94 %) o no (61'53 % frente a 23'07 %) de alteraciones neurológicas, y en las distintas categorías de alteraciones neurológicas definidas. No podemos extraer conclusiones sobre el subgrupo de pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación por su pequeño tamaño.

8. La SPECT estaba alterada con una frecuencia significativamente superior a la RMN (22 frente a 12 de los 30 pacientes, $p < 0'02$) en el grupo completo de pacientes con EB. La diferencia en el número de pacientes con alteraciones fue también significativa en el subgrupo de pacientes sin antecedentes neurológicos ($p < 0'05$), y tendió a serlo en el subgrupo de pacientes con alteraciones neurológicas ($p < 0'08$).

9. Todos los pacientes con lesiones vasculíticas en la RMN tuvieron, a su vez, una SPECT alterada. Al contrario, la existencia de alteraciones en la SPECT no se correspondió necesariamente con la existencia de alteraciones en la RMN.

10. La prevalencia de alteraciones cognitivas entre los pacientes de nuestra serie fue baja, sin que se existieran diferencias significativas entre pacientes con y sin afectación neurológica.

11.- El funcionamiento cognitivo global del grupo control fue significativamente inferior ($p < 0'03$) al del grupo de estudio. Creemos que esta diferencia puede atribuirse al número reducido de pacientes que formaron el grupo control, pues no se encontraron diferencias significativas al comparar cada variable cognitiva por separado.

12. La diferencia entre el número de pacientes con alteraciones en la batería de exámenes cognitivos y en la RMN no fue significativa, tanto al considerar al grupo completo de pacientes con EB como al estudiar a los diferentes subgrupos. En cambio, el número de pacientes con alteraciones en la SPECT fue significativamente superior al de pacientes con alteraciones en la batería cognitiva, tanto al considerar al grupo completo de pacientes con EB ($p < 0'002$) como a los pacientes con y sin afectación neurológica por separado ($p < 0'003$ y $p < 0'008$, respectivamente). La significación estadística de la diferencia se mantuvo tras agrupar a los pacientes con resultado límite en los exámenes cognitivos con los pacientes con resultado alterado. Nuevamente, el número de pacientes con alteraciones neurológicas de difícil interpretación no permitió extraer conclusiones específicas para este subgrupo.

13. Ninguna de las 3 pruebas diagnósticas evaluadas demostró tener la fiabilidad necesaria para ser considerada ideal. Cuando se considera como referencia el diagnóstico clínico de afección definida del SNC, la SPECT fue la prueba más sensible (84'61 %) y los exámenes cognitivos constituyeron la más específica (77'78 % y 94'44 %, según se consideraran los resultados límite como alterados o como normales, respectivamente). La sensibilidad y especificidad de la RMN

se situaron entre los valores de estas 2 pruebas (sensibilidad 53'84 % y especificidad 70'58 %). Los valores predictivos positivo y negativo de las 3 pruebas diagnósticas evaluadas oscilaron entre el 50 y el 75 %.

14. Los exámenes cognitivos tuvieron la menor sensibilidad diagnóstica de todas las pruebas evaluadas. Aunque su especificidad fue la más elevada, su alta tasa de falsos negativos desaconseja su uso en la práctica clínica diaria.

15. La prevalencia de alteraciones en el MMPI fue alta, tanto entre los pacientes (sólo un caso normal y 6 con resultados límite de los 31 evaluados) como entre los controles (ninguno de ellos obtuvo una puntuación normal). No encontramos diferencias significativas en el resultado del MMPI entre pacientes y controles, ni entre pacientes con y sin afectación neurológica. La mayor prevalencia, estadísticamente significativa, de alteraciones del MMPI entre pacientes con aftas genitales creemos que se debe al corto número de pacientes de nuestra serie con esta manifestación clínica.

16. Las escalas del MMPI que predominaron en el grupo de pacientes fueron, por orden de frecuencia, la 2 (depresión), la 1 (histeria) y la 8 (hipomanía). La escala 2 (depresión) fue significativamente más frecuente entre pacientes con afectación neurológica definida que entre el resto de pacientes. La escala de organicidad (una escala denominada de investigación) fue significativamente más frecuente entre pacientes que entre controles, lo que sugiere que muchas quejas somáticas de los pacientes con EB, interpretadas como funcionales con frecuencia, pueden tener una base orgánica.

17. Los tipos MMPI más frecuentes fueron el 21 y el 28. Nuestros hallazgos definen un perfil de personalidad peculiar de los pacientes con EB (considerados como grupo). Sus características fundamentales son: formulación de quejas somáticas múltiples, ansiedad y sentimientos disfóricos subyacentes, introversión y retracción frente a las relaciones sociales, y escasa autoconfianza.

18. Después de un periodo de seguimiento prospectivo prolongado, ninguno de los pacientes con SPECT cerebral alterado y sin antecedentes neurológicos, o que referían sólo síntomas neurológicos de difícil interpretación, desarrolló un brote de NB. Así, creemos que esta técnica carece de valor para delimitar un grupo de pacientes de riesgo para el desarrollo de NB, y sus alteraciones no son indicativas, per se, de la necesidad de iniciar tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores.

19. Sólo 2 pacientes fueron evaluados durante un brote neurológico agudo, y uno de ellos había sufrido previamente brotes de NB. Aunque la existencia de alteraciones en la SPECT cerebral de la paciente con un primer brote de NB, en ausencia de alteraciones en la RMN, sugiere un papel importante de la SPECT en esta situación, no se pueden extraer conclusiones similares a partir de casos aislados.

- 1.- O'Duffy JD. History and evolution of Behçet's disease. En: Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy, editores. Behçet's disease: a contemporary synopsis. Nueva York: Futura Publishing Company Inc, 1.988; 1-7.
- 2.- Teter MS, Hochberg MC. Diagnostic criteria and epidemiology of Behçet's disease. En Plotkin GR, Calabro JJ, O'Duffy, editores. Behçet's disease: a contemporary synopsis. Nueva York: Futura Publishing Company Inc, 1.988; 9-27.
- 3.- Mason RM, Barnes CG. Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1.969; 28: 95-103.
- 4.- O'Duffy JD, Carney J, Deddhar S. Behçet's disease. Report of 10 cases, three with new manifestations. *Ann Intern Med* 1.971; 75: 561-570.
- 5.- O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1.976; 61: 170-178.
- 6.- O'Duffy JD. Proposes pour le diagnostic de la maladie de Behçet et notes therapeutiques. *Revue Med* 1.974; 36: 2371.
- 7.- Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1.979; 8: 223-260.
- 8.- International Study Group for Behçet's Disease. Evaluation of diagnostic ('Classification') criteria in Behçet's disease: toward internationally agreed criteria. *Lancet* 1.990; 335: 1.078-1.080.
- 9.- O'Duffy JD. Behçet's disease. *Current opinion in Rheumatology* 1.994; 6: 39-43.
- 10.- Stratigos AJ, Laskaris G, Stratigos JD. Behçet's disease. *Seminars in Neurology* 1.992; 12: 346-357.

- 11.- Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Navarrete Ortega M, Marín García E, Rodríguez Cañas T. Valoración de la reacción patérgica en la enfermedad de Behçet. *Rev Clín Esp* 1.993; 193: 164-167.
- 12.- Tüzün Y, Yurdakul S, Cem Mat M, Özyazgan Y, Hamuryudan V, Tüzün B et al. Epidemiology of Behçet's syndrome in Turkey. *Int J Dermatol* 1.996; 35: 618-620.
- 13.- Chamberlain MA. Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1.977; 36: 491-499.
- 14.- González T, Gantes M, Bustabad S. Epidemiología de la enfermedad de Behçet en las Islas Canarias. En Graña Gil J, editor. II Symposium Internacional sobre la Enfermedad de Behçet. I Reunión del Grupo Ibérico de Estudio sobre la Enfermedad de Behçet. Barcelona: Ediciones Consulta SA., 1.991; 23-26.
- 15.- Eiroa P, Sánchez J, Rosales M, Rodríguez R, Gómez N, Graña J et al. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Behçet en el área sanitaria de La Coruña. *Rev Esp Reumatol* 1.991; 18: 285-287.
- 16.- Castillo Palma MJ. Estudio combinado de moléculas de claser I y II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. Sus aportaciones como índices diagnósticos y pronósticos en la enfermedad de Behçet (Tesis doctoral). Sevilla 1.993.
- 17.- Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease: Report of 41 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1.975; 54: 179-196.
- 18.- Bosch JA, Montalbán J, Vilardell M. Neurobehçet. *Rev Clín Esp* 1.994; 194: 623-628.
- 19.- Jankowski J, Crombie I, Jankowski R. Behçet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J*. 1.992; 68: 566-570.
- 20.- Aoki K, Ohno S, Ohguchi M, Sugiura S. Familial Behçet's disease. *Jpn J Clin Ophthal* 1.978; 22: 72-75.

- 21.- Goolamali SK, Comaish JS, Hassanyek F, Stephens A. Familial Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 1.976; 95: 637-642.
- 22.- Ohno S, Aoki K, Sugiura S, Nakayama E, Itokura K, Aizawa M. HLA-B5 and Behçet's disease. *Lancet* 1.972; 2: 1.383-1.384.
- 23.- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1.982; 100: 1.455-1.458.
- 24.- O'Duffy JD, Taswell HF, Elveback LR. HLA antigens in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1.976; 3: 1-3.
- 25.- Ohno S, Asanuma T, Sugiura S, Waikasaka A, Aizawa M. Recent advances in Behçet's disease. En: Lehner T, Barnes CG, editores. *Recent advances in Behçet's disease*. Londres: Royal Society of Medicine, 1986; 11-15.
- 26.- Lehner T, Batchelor JR. Classification and immunogenetics basis of Behçet's syndrome. En Lehner T, Barnes CG, editores. *Behçet's syndrome. Clinical and immunological features*. Proceedings of a conference sponsored by the Royal Society of Medicine. Londres: London Academic Press, 1.979; 13-22.
- 27.- Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Ocaña Medina C, González Escribano MF, Núñez Roldán A, López Checa F. Tipificación HLA serológica y molecular en pacientes andaluces con enfermedad de Behçet. *Correlaciones genético-clínicas*. *Med Clín* 1.996; 106: 121-125.
- 28.- Mizuki N, Inoko H, Ando H, Nakamura S, Kashiwase K, Akaza T et al. Behçet's disease associated with one of the HLA-B51 subantigens, HLA-B*5101. *Am J Ophthalmol* 1.993; 116: 406-409.
- 29.- Mizuki N, Ohno S, Ando H, Chen L, Palimeris GD, Stavropoulos Ghiokas E et al. A strong association between HLA-B*5101 and Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 1.997; 50: 57-60.

- 30.- González Escribano MF, Rodríguez MR, Walter K, Sánchez Román J, García Lozano JR, Núñez Roldán A. Association of HLA-B51 subtypes and Behçet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1.998; 52: 78-80.
- 31.- Lee S, Koh YJ, Kim DH, Bang D, Nam IW, Lee KH et al. A study of HLA antigens in Behçet's syndrome. *Yonsei Med J* 1.988; 29:259-262.
- 32.- Villanueva JL, González Domínguez J, Gonzalez Fernández R, Prada JL, Peña J, Solana R. HLA antigen familial study in complete Behçet syndrome affecting three sisters. *Ann Rheum Dis* 1.993; 52:155-157.
- 33.- Mori M, Kuriyama T, Mitsuda T, Aihara Y, Yokota S, Chiba J et al. Familial Behçet's disease. A case report. *Ryumachi* 1.994; 34:988-992.
- 34.- Sanz L, González Escribano F, de Pablo R, Núñez Roldán A, Kreisler M, Vilches C. HLA-Cw*1602: a new susceptibility marker of Behçet's disease in southern Spain. *Tissue Antigens* 1.997; 51:111-114.
- 35.- Mizuki N, Ohno S, Ando H, Kimura M, Miyata S, Ishihara M et al. HLA-C genotyping of patient with Behçet's disease in the Japanese population. *Hum Immunol* 1.996; 50:47-53.
- 36.- Ando H, Mizuki N, Ando R. HLA-C genotyping in the Japanese population by the PCR-SSP method. *Tissue Antigens* 1.996; 48:55-58.
- 37.- Mizuki N, Ohno S, Tanaka H, Sugimura K, Seki T, Mizuki M et al. Association of HLA-B51 and lack of association of class II alleles with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1.992; 40: 22-30.
- 38.- Hamza M, Ayed K, Bardi R, Gorgi Y, Meddeb N. Maladie de Behçet et antigènes classes II et III du complexe majeur d'histocompatibilité. *Revue du Rhumatisme* 1.990; 57:59-61.
- 39.- Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, Mochizuki M, Hayashi K, Fujino Y et al. HLA antigens in Behçet's disease with refractory ocular attacks. *Tissue antigens* 1.987; 29:208-213.

- 40.- Balboni A, Pivetti-Pezzi P, Orlando P, Rubini M, Selvatici R, Accorinti M et al. Serological and molecular HLA typing in Italian Behçet's disease: significant association to B51-DR5-DQw3 haplotype. *Tissue Antigens* 1.992; 39:141-143.
- 41.- Sun A, Lin SC, Chu CT, Chiang CP. HLA-DR and DQ antigens in Chinese patients with Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1.993; 22: 60-3.
- 42.- Mineshita S, Tian D, Wang LM, Jian XY, Li SY, Fang GZ et al. Histocompatibility antigens associated with Behcet's disease in northern Han Chinese. *Intern Med* 1.992; 31: 1.073-1.075.
- 43.- Mizuki N, Inoko H, Tsuji K, Ding T, Ohno S. Behçet's disease. En: *HLA* 1.991. *Proceedings of the 11th International Histocompatibility Workshop and Conference. Vol 1: 775-780.*
- 44.- Ohno S. Immunogenetic and molecular genetic studies on ocular diseases. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1.992; 96: 1.558-1.579.
- 45.- Emmi L, Salvati G, Brugnolo F, Marchione T. Immunopathological aspects of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1.995; 13: 687-691.
- 46.- Mizuki N, Ohno S. Immunogenetic studies of Behçet's disease. *Rev Rhum* 1.996; 63: 520-527.
- 47.- Monaco JJ, McDevitt HO. Identification of a fourth class of proteins linked to the murine major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1.982; 79: 3.001-3.005.
- 48.- Goldberg AL, Rock KL. Proteolysis, proteasomes and antigen presentation. *Nature* 1.991; 357: 375-379.
- 49.- Brown MG, Driscoll J, Monaco JJ. Structural and serological similarity of MHC-linked LMP and proteasome (multicatalytic proteinase) complexes. *Nature* 1.991; 353: 355-357.
- 50.- Roitt I, Brostoff J. *Immunology*. 3ª ed. Londres: Mosby-Year Book Europe Lim, 1.993.

- 51.- Jackson MR, Peterson PA. Assembly and intracellular transport of MHC class I molecules. *Annu Rev Cell Biol* 1.993; 9: 207-235.
- 52.- Carrington M, Colonna M, Spies T, Stephens JC, Mann DL. Haplotypic variation of the transporter associated with antigen processing (TAP) genes and their extension of HLA class II region haplotyp. *Immunogenetics* 1.993; 37: 266-273.
- 53.- Trowsdale J, Hanson I, Mockridge I, Beck S, Townsend A, Kelly A. Sequences encodes in the class II region of the MHC related to the ABC superfamily of transporters. *Nature* 1990; 348: 741-744.
- 54.- Momburg F, Roelse J, Howard JC, Butcher GW, Hämmerling GJ, Neefjes JJ. Selectivity of MHC-encoded peptide transporters from human, mouse and rat. *Nature* 1.994; 367: 648-651.
- 55.- Androlewicz MJ, Creswell P. Human transporters associated with antigen processing possess a promiscuous peptide-binding site. *Immunity* 1.994; 1: 7-14.
- 56.- Neefjes JJ, Momburg F, Hämmerling J. Selective and ATP-dependent translocation of peptides by the MHC-encoded transporter. *Science* 1.993; 261: 769-771.
- 57.- Singal DP, Ye M, Qiu X, D'Souza M. Polymorphisms in the TAP 2 gene and their association with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1.994; 12: 29-33.
- 58.- Stastny P, Fink CW, Fernández Viña MJ. Possible role of peptide transporter genes TAP 1 and TAP 2 in polyarticular juvenile arthritis. *Immunol* 1.993; 150: 256 A.
- 59.- Caillat Zucman S, Berlin E, Timsit J, Boitard C, Assan R, Bach JF. Protection from insulin-dependent diabetes mellitus is linked to a peptide transporter gene. *Eur J Immunol* 1.993; 23: 1.050-1.056.

- 60.- Ocaña Medina C. Análisis de la asociación entre enfermedad de Behçet y polimorfismo de los genes TAP1 y TAP2 (codificados por la región de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad) (Tesis doctoral). Sevilla 1995.
- 61.- González Escribano MF, Morales J, García-Lozano JR, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J, Núñez Roldán A et al. TAP polymorphism in patients with Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1.995; 54:386-388.
- 62.- Zwirner NW, Fernández Viña, MA, Stastny P. MICA, a new polymorphic HLA-related antigen, is expressed mainly by keratinocytes, endothelial cells, and monocytes. *Immunogenetics* 1.998; 47:139-148.
- 63.- Ando H, Mizuki N, Ota M, Yamazaki M, Ohno S, Goto K et al. Allelic variants of the human MHC class I chain-related B gene (MICB). *Immunogenetics* 1.997; 46: 499-508.
- 64.- Tsuchiya N, Shiota M, Moriyama S, Ogawa A, Komatsu Wakui M, Mitsui H et al. MICA allele typing of HLA-B27 positive Japanese patients with seronegative spondylarthropathies and healthy individuals: differential linkage disequilibrium with HLA-B27 subtypes. *Arthritis Rheum* 1.998; 41: 68-73.
- 65.- Goto K, Ota M, Ohno S, Mizuki N, Ando H, Katsuyama Y et al. MICA gene and ankylosing spondylitis: linkage analysis via a transmembrane-encoded triplet repeat polymorphism. *Tissue Antigens* 1.997; 49: 503-507.
- 66.- Mizuki N, Ota M, Kimura M, Ohno S, Ando H, Katsuyama Y et al. Triplet repeat polymorphism in the transmembrane region of the MICA gene: A strong association of six CGT repetitions with Behçet's disease. *Proc Nat Acad Sci USA* 1.997; 94: 1.298-1.303.
- 67.- González Escribano MF, Rodríguez MR, Aguilar F, Alvarez A, Sánchez Román J, Núñez Roldán A. Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behçet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1.999; 54: 278-281.

- 68.- Maeda K, Nakae K. Recent epidemiological review on Behçet's disease. *Asian Med J* 1.977; 20: 568-582.
- 69.- Hussain L, Ward R, Lehner T, Barnes CG. Antibodies to herpes simplex virus in polyethylene glycol precipitable complexes and in sera from patients with Behçet's disease. En: Lehner T, Barnes CG, editores. *Recent advances in Behçet's disease*. Londres: Royal Society of Medicine, 1986; 73-77.
- 70.- Eglin RP, Lehner T, Subak Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1.982; ii: 1.356-1.361.
- 71.- Young C, Lehner T, Barnes CG. CD4 and CD8 cell response to herpes simplex virus in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1.988; 73: 6-10.
- 72.- Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Torronteras Santiago R, Varela Aguilar JM, López Checa F, Sánchez García F. Virus del herpes simple tipo 1, fenotipo HLA y Enfermedad de Behçet. *Med Clin* 1.992; 98: 366-368.
- 73.- Hamza M. Pathologie et physiopathologie de la maladie de Behçet. *Revue du Rhumatisme* 1.988; 55: 771-786.
- 74.- Münke MD, Stöckmann F, Ramadori G. Possible association between Behçet's syndrome and chronic hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1.995; 332: 400-401.
- 75.- Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Torronteras Santiago R, Núñez Roldán A. Ausencia de relación entre enfermedad de Behçet e infección por virus de la hepatitis B y C. *Med Clin* 1.996; 106: 196.
- 76.- Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal related antigens stimulate production of IL-6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* 1.992; 140: 410-419.

- 77.- Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Çalgüneri M. Parvovirus B19 infection in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1.996; 14: 71-73.
- 78.- Cooper C, Pippard EC, Sharp H, Wickham C, Chamberlain MA, Barker DJ. Is Behçet's disease triggered by childhood infection?. *Ann Rheum Dis* 1.989; 48: 421-423.
- 79.- Palmarés J, Delgado L, Candeias J, Araujo J, Torrinha JF. "Supressor-inducer" T cell subsets in uveitis. En: 2nd Congress of Immunointervention in Autoimmune Diseases. Paris, 1.991; 153.
- 80.- Sigiura S, Aoki K, Kono M, Safurada M, Soto N. Serum antibodies to various pathogenics agents and lymphocytic transformation in Behçet's disease. *Acta Soc Ophtal Jap* 1.972; 76: 635.
- 81.- Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu R, Hadachi X, Miura Y, Nakani A et al. Natural killer cell number and function in peripheral lymphoid cells in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1.985; 113: 313-315.
- 82.- De Maeyer E, De Maeye Guignard. Interferons. En: Thomson AW editor. *The Cytokine Handbook*. Londres: Academic Press, 1.991; 215-240.
- 83.- Hamzaoui K, Ayeb Kh, Hamza M, Touraine JL. Natural killer cells in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1.988; 71: 126-131.
- 84.- Susuki N, Sakane T, Ueda Y, Tsunematsu T. Abnormal B cell function in patients with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1.986; 29: 212-219.
- 85.- Chi Chao C, Palestine AG, Nussenblant RB, Roberge FG, Benezra D. Antiretinal autoantibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Behçet's disease and sympathetic ophtalmia. *Ophtalmology* 1.985; 92: 1.025-1.028.
- 86.- Lehner T. Behçet's syndrome and autoimmunity. *Br Med J* 1.967; 1: 465-467.

- 87.- Moroi Y, Takeuchi A, Mori M, Tanimoto K, Miyamoto T. Antinuclear antibodies in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1.982; 9: 809-810.
- 88.- Baleva M, Kolarov ZI, Nikolov K. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody in two patients with Behçet's disease. *Nephrol Dial Transplant* 1.994; 9: 876.
- 89.- Zouboulis Ch, Büttner P, Tebbe B, Orfanos CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1.993; 128: 281-284.
- 90.- Al-Dalaan AN, Al-Ballaa SR, Al-Janadi MA, Bohlega S, Bahabri S. Association of anticardiolipin antibodies with vascular thrombosis and neurological manifestation of Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1.993; 12: 28-30.
- 91.- Aydintug AO, Tokgoz G, D'Cruz DP, Gurler A, Cervera R, Duzgun N et al. Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1.993; 67: 157-62.
- 92.- Cervera R, Navarro M, López Soto A, Cid MA, Font J, Esparza J et al. Antibodies to endothelial cells in Behçet's disease: cell-binding heterogeneity and association with clinical activity. *Ann Rheum Dis* 1.994; 53: 265-267.
- 93.- Inaba G, Aoyama J. Antiglycolipid antibodies in neuroBehçet's syndrome. En: Inaba G editor. Behçet's disease pathogenic mechanism and clinical features. Proceedings of the International Conference of Behçet's disease. Tokyo: University of Tokyo Press, 1.982: 145-152.
- 94.- Mizushima Y. Chemotaxis and phagocytosis in Behçet's disease. En: Lehner T, Barnes CG editores. Recent advances in Behçet's disease. Londres: Royal Society of Medicine Services, 1.986; 235-246.
- 95.- Matsamura N, Mizushima Y. Leucocyte movement and colchicine treatment in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1.989; 48: 206-210.

- 96.- Haznedaröglu IC, Özcebe OI, Özdemir O, Çelik I, Dündar SV, Kirazli S. Impaired haemostatic kinetics and endothelial function in Behçet's disease. *J Intern Med* 1.996; 240: 181-187.
- 97.- Mishima H, Masuda K, Shjimada S, Toki N, Tsushima H, Gocho M. Plasminogen activator activity levels in patients with Behçet's syndrome. *Arch Ophtalmol* 1.985; 103: 935-936.
- 98.- Hampton KK, Chamberlain MA, Menon DK, Davies JA. Coagulation and fibrinolytic activity in Behçet's disease. *Thromb Haemostas* 1.991; 66: 292-294.
- 99.- Berlin C. Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system. Report of a case, with necropsy, of lesions of the mouth, genitalia and eyes; review of the literature. *Arch Dermatol Syphilol* 1.944; 49: 227-233.
- 100.- Wolf SM, Schotland DL, Phillips LL. Involvement of nervous system in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1.965; 12: 315-321.
- 101.- Totsuka S, Hattori T, Yazaki M, Nagao K, Mizushima S. Clinicopathologic studies on neuro-Behçet's disease. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 1.985; 39: 155-166.
- 102.- Lakhanpal S, Tani K, Lie JT, Katoh K, Ishigatsubo Y, Ohokubo T. Pathologic features of Behçet's syndrome: a review of japanese autopsy registry data. *Hum Pathol* 1.985; 16: 790-795.
- 103.- Pallis CA, Fudge BJ. The neurological complications of Behçet's syndrome. *Arch Neurol Psychiat* 1.956; 75: 1-14.
- 104.- Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1.989; 46: 265-269.

- 105.- Wechsler B, Vidailhet M, Piette JC, Bousser MG, Dell Isola B, Blétry O et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: clinical study and long-term follow-up of 25 cases. *Neurology* 1.992; 42: 614-8.
- 106.- Chacón Peña J, Márquez Infante C, Chinchón Lara I. Manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Behçet. *Phronesis*. 1.989; 4: 235-252.
- 107.- O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behçet's disease. *Amer J Med* 1.984; 76: 75-84.
- 108.- Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, Dormont D, Piette JC, Blétry O et al. MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1.993; 56: 793-798.
- 109.- Akman Demir G, Baykan Kurt B, Serdaroglu P, Gurvit H, Yurdakul S, Yazici H et al. Seven years follow up of neurologic involvement in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1.996; 53: 691-694.
- 110.- Miller DH, Ormeroy IEC, Gibson A, Du Boulay EPGH, Rudge P, McDonald WI. MR brain scanning in patients with vasculitis: differentiation from multiple esclerosis. *Neuroradiology* 1.987; 29: 226-231.
- 111.- Besana C, Comi G, Del Maschio A, Praderio L, Vergani A, Medaglini S et al. Electrophysiological and MRI evaluation of neurological involvement in Behçet's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1.989; 52: 749-754.
- 112.- Bertol V, Ara JR, Oliveros A, Gutierrez AI, Samperiz P, Gros B et al. NeuroBehçet. Estudio clínico de 19 pacientes. *Neurología* 1.992; 7: 10-14.
- 113.- Parisi L, Terracciano ME, Valente GO, Calandriello E, Accorinti M, Spadaro M. Presymptomatic neurological involvement in Behçet's disease: the diagnostic role of Magnetic Transcranial Stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1.996; 101: 42-47.

- 114.- Morrissey SP, Miller DH, Hermaszewski R, Rudge P, MacManus DG, Kendall B et al. Magnetic Resonance Imaging of the central nervous system in Behçet's disease. *Eur Neurol* 1.993; 33: 287-293.
- 115.- Hatzinkolaou P, Vaipoulos G, Mavropoulos S, Avdelidis D, Stamatelos G, Kaklamanis Ph. Adamantiadis-Behçet's syndrome: central nervous system involvement. *Acta Neurol Scand* 1.993; 87: 290-293.
- 116.- Shakir RA, Sulaiman K, Kahn RA, Rudwan M. Neurological presentation of neuro-Behçet's syndrome: clinical categories. *Eur Neurol* 1.990; 30: 249-253.
- 117.- Hirohata S, Takeuchi A, Miyamoto T. Association of cerebrospinal fluid Ig M index with central nervous system involvement in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 1.986; 29: 793-796.
- 118.- Sharief MK, Hentges R, Thomas E. Significance of CSF immunoglobulins in monitoring neurologic disease activity in Behçet's disease. *Neurology* 1.991; 41: 1.398-1.401.
- 119.- Herskovitz S, Lipton RB, Lantos G. NeuroBehçet's disease: CT and clinical correlates. *Neurology* 1.988; 38: 1.714-1.720.
- 120.- Nakamura Y, Takahashi M, Ueyama K, Mitsui Y, Tanaka H, Nishimoto K et al. Magnetic resonance imaging and brain-stem auditory evoked potentials in neuro-Behçet's disease. *J Neurol* 1.994; 241: 481-486.
- 121.- Nakamura Y, Takahashi M, Kitaguchi M, Imaoka H, Tarui S. Comparative study of evoked potentials in multiple sclerosis and neuro-Behçet's syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1.989; 29: 59-64.
- 122.- Stigsby B, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Al-Dalaan A, El-Ramahi K. Evoked potential findings in Behçet's disease. Brain-stem auditory, visual and somatosensory evoked potentials in 44 patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1.994; 92: 273-281.

- 123.- Siva A, Özdoğan S, Yazici H, Yurdakul S, Yardim M, Akyatan N et al. Headache, neuropsychiatric, and neurocomputerized tomography findings in Behçet's syndrome. En Lehner T, Barnes CG editores. Recent advances in Behçet's disease. Londres: Royal Society of Medicine Services Limited, 1986; 247-254.
- 124.- Kozin F, Haughton V, Bernhard GC. Neuro-behçet's disease: two cases and neuroradiologic findings. *Neurology* 1.977; 27: 1.148-1.152.
- 125.- Williams AL, Haughton VM, Saxena VK, Albers CW. Computed tomography in Behçet's disease. *Radiology* 1.979; 131: 403-404.
- 126.- Buonanno FS, Moody DM, Ball MR, Laster DW. Computed cranial tomographic findings in cerebral sinovenous occlusion. *J comput Assist Tomogr* 1.978; 2: 281-290.
- 127.- Rao KC, Knipp HC, Wagner EJ. Computed tomographic findings in cerebral sinus and venous thrombosis. *Radiology* 1.981; 140: 391-398.
- 128.- Chacón Peña J, Iriarte García Baquero LM, Villalobos Chaves F, Monreal C, Díaz Espejo CE, Vadillo Olmo FJ. Tomografía axial computadorizada en la enfermedad de Behçet. *Revista de Neurología* 1.987, XV: 73-78.
- 129.- Brissaud P, Laroche L, De Gramont A, Krulik M. Digital angiography for the diagnosis of dural sinus thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheumatism* 1.985; 28: 359-60.
- 130.- Snyder TC, Sachdev HS. MR imaging of cerebral dural sinus thrombosis. *J Comput Assist Tomogr* 1.986; 10: 889-891.
- 131.- El-Ramahi KM, Al-Kawi MZ. Papilloedema in Behçet's disease: value of MRI in diagnosis of dural sinus thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1.991; 54: 826-9.
- 132.- Fukuyama H, Kameyama M, Nabatame H, Takemura M, Nishimura K, Fujisawa I et al. Magnetic resonance images of neuro-Behçet syndrome show precise brain stem lesions. Report of a case. *Acta Neurol Scand* 1.987; 75: 70-73.

- 133.- Kataoka S, Hirose G, Tsukada K. Brain stem type neuro-Behçet's syndrome. Correlation of enhanced CT scans and MRI during the acute and chronic stage of the illness. *Neuroradiology* 1.989; 31: 258-262.
- 134.- Patel DV, Neuman MJ, Hier DB. Reversibility of CT and MRI findings in neuro-Behçet disease. *J Comput Assist Tomogr* 1.989; 13: 669-673.
- 135.- Kermode AG, Plant GT, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DPE, Moseley IF. Behçet's disease slowly enlarging midbrain mass on MRI: Resolution following steroid therapy. *Neurology* 1.989; 39: 1.251-1.252.
- 136.- Kazui S, Naritomi H, Imakita S, Yamada N, Ogawa M, Sawada T. Sequential gadolinium-DTPA enhanced MRI studies in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1.991; 33: 136-139.
- 137.- Erdem E, Carlier R, Idir ABC, Masnou PO, Moulonguet A, Adams D et al. Gadolinium-enhanced MRI in central nervous system Behçet's disease. *Neuroradiology* 1.993; 35: 142-144.
- 138.- Banna M, El-Ramahi K. Neurologic involvement in Behçet disease: imaging findings in 16 patients. *AJNR* 1.991; 12:791-796.
- 139.- Schotland DL, Wolf SM, White HH, Bubin HV. Neurologic aspects of Behçet's disease. Case report and review of the literatura. *Am J Med* 1.963; 34: 544-553.
- 140.- Kawakita H, Nishimura M, Satoh Y, Shibata N. Neurologic aspects of Behçet's disease. *J Neurol Sci* 1.965; 5: 417-428.
- 141.- Borson S. Behçet's disease as psychiatric disorder: a case report. *Am J Psychiatry* 1.982; 139:1348-1349.
- 142.- Epstein RS, Cummings NA, Sherwood EB, Bergsma DR. Psychiatric aspects of Behçet's syndrome. *J Psychosom Res* 1.970; 14: 161-172.

- 143.- Koptagel Ilal G, Tunçer Ö, Enbiyaoglu G, Bayramoglu Z. A psychosomatic investigation of Behçet's disease. *Psychother Psychosom* 1.983; 40: 263-271.
- 144.- Wildhagen K, Meyer GJ, Stoppe G, Heintz P, Deicher H, Hundeshagen H. PET and MR imaging in a neuro-behçet syndrome. *Eur J Nucl Med* 1.989; 15: 764-766.
- 145.- Minearu K, Sasajima T, Kowada M, Shishido F, Uemura K, Nagata K. Sequential PET studies in neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol* 1.989; 236: 367-370.
- 146.- Carreras JL, Sopena R, Llamas JM, Caballero E, editores. *Aplicaciones clínicas de la SPECT cerebral*. Barcelona: Masson SA, 1.994.
- 147.- Rubbert A, Marienhagen J, Pirner K, Manger B, Grebmeier J, Engelhardt A et al. Single-photon-emission computed tomography analysis of cerebral blood flow in the evaluation of central nervous system involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1.993; 36:1.253-1.262.
- 148.- Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, Dovigo L, Trotta F, Tola MR et al. Brain single-photon emission tomography with ^{99m}Tc-HMPAO in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: relations with EEG and MRI findings and clinical manifestations. *Eur J Nucl Med* 1.995; 22: 17-24.
- 149.- Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD, Zeman R. The use of single photon emission computerized tomography in neuropsychiatric SLE: a pilot study. *J Rheumatol* 1.995; 22: 1.247-1.253.
- 150.- Otte A, Weiner SM, Peter HH, Mueller-Brand J, Goetze M, Moser E et al. Brain glucose utilization in systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric symptoms: a controlled positron emission tomography study. *Eur J Nucl Med* 1.997; 24: 787-791.
- 151.- Lin WY, Wang SJ, Yen TC, Lan JL. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in systemic lupus erythematosus with CNS involvement. *J Nucl Med* 1.997; 38: 1.112-1.115.

- 152.- Falcini F, De Cristofaro MT, Ermini M, Guarnieri M, Massai G, Olmastroni M et al. Regional cerebral blood flow in juvenile systemic lupus erythematosus: a prospective SPECT study. *J Rheumatol* 1.998; 25: 583-588.
- 153.- Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP, Liao KK, Chieng PU. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Rheum* 1.999; 42: 61-68.
- 154.- Kao CH, Lan JL, ChangLai SP, Liao KK, Yen RF, Chieng PU. The role of FDG-PET, HMPAO-SPET and MRI in the detection of brain involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Nucl Med* 1.999; 26: 129-134.
- 155.- Sabbadini MG, Manfredi AA, Bozzolo E, Ferrario L, Rugarli C, Scorza R, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus patients without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 1.999; 8: 11-19.
- 156.- Huang JL, Yeh KW, You DL, Hsieh KH. Serial single photon emission computed tomography imaging in patients with cerebral lupus during acute exacerbation and after treatment. *Pediatr Neurol* 1.997; 17: 44-48.
- 157.- Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis* 2.000; 59: 377-85.
- 158.- Reiff A, Miller J, Shaham B, Bernstein B, Szer IS. Childhood central nervous system lupus; longitudinal assessment using single photon emission computed tomography. *J Rheumatol* 1.997; 24: 2.461-2.465.

- 159.- Sánchez Román J. Alteraciones neuropsiquiátricas en el LES. Mesa Redonda "enfermedades sistémicas autoinmunes". XIV Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Úbeda (Jaen), 7-9 de noviembre de 1.996.
- 160.- García Solis D, Ruíz J, Sánchez Román J, García Hernández F, Castillo MJ, Ocaña C et al. Correlation between psychometric tests and brain SPECT imaging with HMPAO-Tc^{99m} in the study of the neuropsychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus. European Association of Nuclear Medicine Congress. Glasgow (Escocia), 23-27 de agosto de 1.997.
- 161.- Mizukami K, Shiraishi H, Tanaka Y, Terashima Y, Kawai N, Baba A et al. CNS changes in neurobehçet's disease: CT, MR, and SPECT findings. *Comput Med Imag Graph* 1.992; 16: 401-406.
- 162.- Arai T, Mizukami K, Sasuki M, Tanaka Y, Shiraishi H, Horiguchi H et al. Clinicopathological study on a case of neuroBehçet's disease in special reference to MRI, SPECT and neuropathological findings. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1.994; 48: 77-84.
- 163.- Watanabe N, Seto H, Sato S, Simizu M, Wu Y, Kageyama M et al. Brain SPECT with neurobehçet disease. *Clini Nucl Med* 1.995; 20: 61-64.
- 164.- Markus HS, Bunker CB, Kouris K, Costa DC, Harrison MJ. rCBF abnormalities detected, and sequentially followed, by SPECT in neuro-Behçet's syndrome with normal CT and MRI imaging. *J Neurol* 1.992; 239: 363-366.
- 165.- García Hernández F, Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C, Galindo Ocaña J, Ruiz Franco Baux J et al. Utilidad del SPECT cerebral en la evaluación de la afección neurológica en la enfermedad de Behçet. Comunicación para el XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna. Huelva, 6-8 de noviembre de 1.997.

- 166.- Trotta F, Bajocchi G, Colamussi P, Sandri G, Ciancio G, Tola MR et al. Cerebral hypoperfusion detected by SPET in early neuro-Behçet syndrome. Nucl Med Commun 1.998; 19: 777-780.
- 167.- Kao CH, Lan JL, Chang Lai SP, Chieng PU. Technetium-99m-HMPAO SPECT and MRI of brain in patients with neuro-Behçet's syndrome. J Nucl Med 1.998; 39: 1.707-1.710.
- 168.- Vignola S, Nobili F, Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, Vitali P et al. Brain perfusion spect in juvenile neuro-behçet's disease. J Nucl Med 2.001; 42: 1.151-1.157.
- 169.- _Avcı O, Kutluay E, Argon M, Erdem S, Tahsin Gunes A. Subclinical cerebral involvement in Behçet's disease: a SPECT study. Eur J Neurol 1.998; 5: 49-53.
- 170.- García Burillo A, Castell J, Fraile M, Jacas C, Vilardell M, Ortega D et al. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Behçet's disease. J Nucl Med 1.998; 39: 950-954.
- 171.- Pupi A, Sestini S, D Cristofaro MTR, Emmi L, Marchione T, Salvati G et al. Use of technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime SPET for the study of cerebral blood flow reactivity after acetazolamide infusion in patients with Behçet's disease. Eur J Nuc Med 2.000; 27: 700-706.
- 172.- Varela Aguilar JM, Sánchez Román J. Diagnóstico de la enfermedad de Behçet. ¿Qué criterios utilizar?. Anales de Medicina Interna 1.990; 7: 165.
- 173.- Varela Aguilar JM, Sánchez Román J, Castillo Palma MJ. Diagnóstico de la enfermedad de Behçet: nuevos criterios. Anales de Medicina Interna 1.991; 8: 104.
- 174.- Carné X, Moreno V, Porta Serra M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. Med Clin 1989; 92:72-77
- 175.- Young M, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical studies. Ann Int Med 1.983; 99: 248-251.

- 176.- Army Air Forces Aviation Psychology Program Research. Reports "Printed Classification tests. Integration Tests" No 5. U 8. Gov. Print. Off., 1.947.
- 177.- Sánchez Sánchez, U. "Validación de tests con monitores de formación". *Rev Psic Gral y Apl* 1.969, XXIV; 98: 301-313.
- 178.- Wamtttenboi, J R. "Factorial Equation for Tests of Attention". *Psychometrika*, 1.943; 3: 19-35.
- 179.- Cerdá. E. "Nuestra adaptación española de las Escalas W-B, WISC y WAIS". *Revista de Psiquiatría y Psicología Medica*, 1.957, IV; 3.
- 180.- Conde López, V, Domenech B. "Validez de los puntajes directos y del cociente intelectual en la adaptación española del WAIS en una muestra-control de población normal". *Actas Luso- Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias afines*, 1.975.
- 181.- Conde López V, Domenech, B. "Algunas reflexiones sobre las adaptaciones españolas de las Escalas de Wechsler para Adultos". *Revista de Psicología General y Aplicada*, 1.977, XXXII; 147: 619-645.
- 182.- Zimmerman. IC, Woo-Sam, JM. "Interpretación clínica de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos". Madrid: TEA Ediciones, 1.976.
- 183.- Secadas, F. "El test de inteligencia PMA de Thurstone". *Rev. Psic, Gral y Apl*. 1.952; 22-24: 345-357.
- 184.- Secadas, F. "Reajuste de valoraciones de PMA". *Rev. Psic. Gral y Apl*. 1.958, XIII; 45: 129-131.
- 185.- Thurstone L L "The isolation of seven primary abilities". *Psycho. Boil*, 1.936; 33: 780-781.
- 186.- Thurstone, L L "Factorial Studies of Intelligence". *Psychom. Monogr.* 2. Chicago: Univ of Chicago Press, 1.941.

187.- Dahlstrom WG, Welsh GS. An MMPI handbook, a guide to use in clinical practice and research. Minneapolis: University of Minnesota Press. 1.960.

188.- Buteher JN, Panchieri P. A handbook of cross-national MMPI research. Minneapolis: University of Minnesota Press. 1.976.

189.- Hathaway SR, Meehi PE. Atlas clínico del MMPI. México: El Manual Moderno SA. 1.974.

190.- Seisdodos N. MMPI. Suplemento técnico. Madrid: TEA Ediciones, SA. 1.980.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
Francisco José Gómez Hernández
titulada _____

acordó otorgarle la calificación de SECRETALIENTE
CUM LAUDE PUR UNANIMIDAD

Sevilla, 4 de JULIO 2002

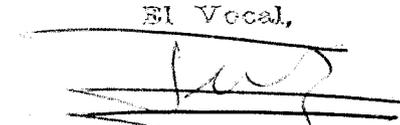
El Vocal,

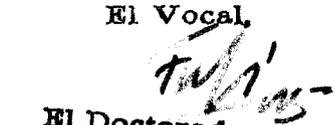
El Vocal,

El Vocal,


El Presidente

D. Sánchez López


El Secretario.


El Doctorado,
