КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ НА БОЛЕСТ НА БЕХЧЕТ С НЕВРОЛОГИЧНО ЗАСЯГАНЕ

Кристиян Георгиев^{1,2}, Радина Фучиджиева^{1,2}, Дарина Георгиева-Христова^{1,2},
Силва Андонова^{1,2}

¹Катедра по нервни болести и невронауки,

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

²Втора неврологична клиника с ОЛОМИ и ОИЛНБ, УМБАЛ „Св. Марина” – Варна

CASE PRESENTATION OF BEHCET'S SYNDROME WITH NEUROLOGICAL INVOLVEMENT

Kristiyan Georgiev^{1,2}, Radina Fuchidzhieva^{1,2}, Darina Georgieva-Hristova^{1,2},
Silva Andonova^{1,2}

¹Department of Neurology and Neuroscience, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

²Second Clinic of Neurology with ICU and Stroke Unit,
St. Marina University Hospital, Varna

РЕЗЮМЕ

Васкулитите са разнородна група от заболявания с предимно неспецифична етиология, разнообразни клинични прояви, определени от възпаление на кръвоносните съдове, което води до исхемично увреждане на определени органи, в това число и нервната система. Етиологията е многофакторна, с генетична предразположеност (HLA системата и други), както и фактори на околната среда. При почти всички васкулити има отключващо събитие, което невинаги бива диагностицирано. Общ диагностичен стандарт за всички васкулити не е приет. Важни пунктове за диагнозата са годините и полът на пациента, демографската или етническата принадлежност. Проявите при отделните васкулити са разнообразни и пряко зависят от размера, локализацията и степента на увреда на участващите съдове. Инструменталните изследвания се подбират и провеждат в зависимост от предполагаемата диагноза на васкулита и очакваните специфични промени на нервната система. Проследяването на активността и специфичното състояние на васкулитите е важно. За квантифицирането ѝ се използва Birmingham Vasculitis Activity Score. Скалата е съвкупност от симптоми, чрез която могат да се проследяват промените и да се направи прогноза за развитието на заболяването и състоянието

ABSTRACT

Vasculitis is a heterogeneous group of conditions with mostly non-specific etiology and diverse clinical presentation, defined by inflammation of the blood vessels, leading to ischemic damage to certain organs, including the nervous system. The etiology is multifactorial, with a genetic predetermination (the HLA-system is involved), and environmental factors. In almost all cases of vasculitis, there is a triggering factor, which is not always diagnosed and determined. There is no common diagnostic standard for each type of vasculitis. Important hallmarks for the diagnosis are age, sex, and ethnicity of the patient. The clinical presentation is diverse and in correlation to the extent, localization, and degree of the vascular involvement. Laboratory and roentgenology tests are done, aimed at finding the potential type of vasculitis and the expected specific involvement of the damaged organs, including the central nervous system. To quantify the extent of the progression of the condition, the Birmingham Vasculitis Activity scoring system is used. It is an aggregation of symptoms, which when used can help determine the changes and make a prognosis for the presentation of the patient. We present a case with an established and confirmed diagnosis of Behcet's disease and the dynamics presented on the magnetic resonance imaging during several hospitalizations over a two-year period.

на болния в динамика. Представяме клиничен случай на пациентка с поставена диагноза болест на Бехчет и динамиката в промените, наблюдавани на проведените ядрено-магнитни резонанси в продълженията на последователни хоспитализации в течение на 2 години.

Ключови думи: болест на Бехчет, ядрено-магнитен резонанс, клинична проява, невро-Бехчет

Васкулитите са разнородна група от заболявания с предимно неспецифична етиология, разнообразни клинични прояви, определени от възпаление на кръвоносните съдове, което води до исхемично увреждане на определени органи, в това число и нервната система. Наименованието произлиза от латинската дума за съд (vasculum) и наставката -itis, обозначаваща възпаление. При предимно артериално засягане говорим за артериит, а при въвлечане на вените – венулит.

Етиологията е многофакторна, с генетична предразположеност (HLA системата и други), както и фактори на околната среда. При почти всички васкулити има отключващо събитие, което невинаги бива диагностицирано.

Патогенетичните механизми при тези различни заболявания – отлагане на циркулиращи комплекси антиген-антитяло и образуване на имунен комплекс в стената на кръвоносния съд; клетъчно-медирана свръхчувствителност. Липсата на ясен антиген може да доведе до персистиране на възпалението и образуване на епителоидни и гигантски клетки, в резултат на което е налице грануломатозно-тъканна реакция. Независимо от началната увреда е налице ендотелна клетъчна активация с последваща съдова обструкция и исхемия на определени тъкани.

Общ диагностичен стандарт за всички васкулити не е приет. Важни пунктове за диагнозата са годините и полът на пациента, демографската или етническата принадлежност. Необходимо е да се уточни и липсата на злокачествени заболявания. Болните обикновено имат продромни симптоми, конституционални нарушения и орган-специфични прояви. Обикновено заболяванията започват с неспецифични оплаквания и симптоми – повишена температура, физическо неразположение, мигалгии, артралгии, различен обрив по характер, загуба на тегло, а и понякога животозастрашаващи прояви – хеморагии и увреда на бъбречната функция. Проявите при от-

Keywords: Behcet's disease, MRI, clinical presentation, neuro-Behcet

делните васкулити са разнообразни и пряко зависят от размера, локализацията и степента на увреда на участващите съдове (5).

Лабораторните изследвания са различни в зависимост от фазата на заболяването. В острата фаза са увеличени острофазовите маркери, като при някои пациенти се открива анемичен синдром. Основно значение има ANCA тестът, който е количествен маркер за състоянието и нивото на по-голямата част от васкулитните промени и отразява степента на възпалението. Бъбречните маркери са важни, като е необходимо проследяването им в динамика, с оглед да се изследва въвлечането на бъбречния паренхим в заболяването.

Инструменталните изследвания се подбират и провеждат в зависимост от предполагаемата диагноза на васкулита и очакваните специфични промени на нервната система. Подобни изследвания са ехокардиографията, ехографията на абдомен, ултразвукова доплер-сонография на екстра-, интракраниалните и периферните артериални и венозни съдове. Често видът на засягане на ЦНС се определя от невроизобразяващи методи – рентгенография, ядрено-магнитен резонанс, компютърна томография, конвенционална ангиография, електро-миография, лумбална пункция. Окончателна диагноза може да се постави с биопсия на засегнат орган, но негативната биопсия не изключва заболяването. При имунофлуоресценция се открива наличието на имуноглобулини и отложения комплемент в съдовото русло.

Проследяването на активността и специфичното състояние на васкулитите е важно. За квантифицирането ѝ се използва Birmingham Vasculitis Activity Score. Скалата е съвкупност от симптоми, чрез която могат да се проследяват промените и да се направи прогноза за развитието на заболяването и състоянието на болния в динамика.

Класификацията на васкулитите бива разнообразна, а трудността в унифицирането идва поради няколко факта – наличие на значително припокриване между клинични и хистопатологични прояви при отделните типове и неизяснена етиология на отделните болестни единици. През 1990 г. ACR (American College of Rheumatology) класифицира седем васкулита и диагностичните критерии за тях. В допълнението на класификацията от 1994 г. те биват разпределени според засягането на големи, средни и малки съдове с определени характеристики. Последната актуална класификация е от 2005 г.

Към васкулитите, които засягат предимно големите артерии, принадлежи болестта на Бехчет (Behcet), която ще разгледаме в подробности в последващото изложение. Заболяването е описано 1930 г. (10) с висока заболеваемост в Азия. Предимно се засягат мъжете. Етиопатогенезата не е ясна, но присъствието на HLA-B51 е рисков фактор за появата на заболяването. Инфекцията при болестта на Бехчет е вероятен отключващ фактор за заболяването..

Болестта на Бехчет е мултисистемно заболяване, обхваща съдове от различен тип и калибър. Представлява системен, хронично-ремитентен васкулит с характерна триада от афтозен стоматит, генитални улцерации и увеит. Наблюдават се мултисистемен, некротизиращ васкулит, който се изразява с периваскуларни инфилтрати от Т-лимфоцити и неутрофили около малките кръвоносни съдове (маншонирание) в кожата, мукозата и мозъка, с варираща глиоза, но без фибриноидна дегенерация (12,13). Засягането на мозъка е в резултат на първична паренхимна увреда до 80% от пациентите или вторично засягане на невроваскуларни структури на нервната система. В по-късните стадии на болестта се намират параменингеални и периваскуларни области на демиелинизация и инфилтрация от лимфоцити, плазматични клетки, микроглия и невронална загуба. Промените включват също част от бялото вещество на главния мозък и мозъчния ствол – особено моста (19).

Клинично се среща между 20- и 40-годишна възраст. Най-често се манифестира с рецидивиращи промени в устната кухина, които се изразяват в множествени афти по устните, езика и вътрешната страна на бузата. Стомашно-чревните разязвявания могат да се появяват навсякъде по продължението на тракта – от устната кухина до ануса. Често е и въвлечането на окото, до 70% от засегнатите, като се представя с преден или/и заден увеит (16). Тези прояви могат да се появят

след афтите в устата, въпреки че до 20% от случаите могат и да са начален симптом. Може да се стигне до неоваскуларизация на ретината и атрофия на зрителния нерв. По кожата се наблюдават пустулозни лезии, които имитират акне и еритема. Васкуларните нарушения са четири типа – венозни оклузии на дълбоките съдове, варици, артериални оклузии и аневризми. Ставните прояви са артралгии и артрити, които се наблюдават до 74% от пациентите (12,13).

Засягането на ЦНС е една от най-тежките прояви на болестта и се нарича невро-Бехчет. Проявява се при до 1/3 от пациентите след петата година на началото на заболяването. При много малък процент – около 3%, се проявява единствено неврологична симптоматика. Заболяването може да протича остро и хронично, като има ремитиращ или прогресиращ характер на протичане. Засягането на бялото и сивото вещество може да доведе до хемипарези или сетивно промени по хеми тип, малка част от болните развиват енцефалопатия. Проявява се със засягане на краниалните нерви, кохлеарна и вестибуларна дисфункция, инсулти, епилептични припадъци, главоболие, дезориентация, личностови промени, по-рядко деменция, асептичен менингит и менинго-енцефалит, който се характеризира с менинго-радикуларни симптоми, интракраниална венозна тромбоза, псевдотумор. Периферната нервна система се уврежда изключително рядко. Наличието на възпалителни промени в ликвора с повишен белтък и плеоцитоза се приема за лош прогностичен белег (14).

Етиологията на болестта на Бехчет остава неизвестна. Хистопатологичният израз на заболяването е инфилтрация на артерии и вени с Т-лимфоцити, В-лимфоцити, рядко неутрофили и последващ васкулит, като се наблюдават мултифокални некрози, глиална пролиферация със значително венозно засягане. Съществува теорията за генетична предразположеност, която се провира от пусков механизъм от външната среда, например инфекциозно заболяване, но не се касае за автоимунно заболяване. Наблюдаваните на ЯМР лезии, които се визуализират в острата фаза на заболяването, претърпяват развитие във времето, което показва, че представляват зони на възпалителен едем и инфарктни зони. Най-често са засегнати мозъчния ствол и базалните ганглии, но други локализации са също възможни (20). Възможно обяснение за стволната локализация са венозните анастомози на това ниво и техният радиален ход (15,9).

Диагнозата на заболяването е главно клинична, като се основава на основните критерии на Международната група за изучаване болестта на Бехчет: рецидивираща орална автоза в съчетание с два от следните симптоми: рецидивиращи генитални улцерации, кожни лезии, очни лезии, и позитивен изоморфен кожен тест при липса на друго обяснение за симптоматиката.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентката е на 25 г. с установена диагноза болест на Бехчет с висока степен на активност, кожно-лигавична и неврологична форма, която провежда лечение с медрол 5 таблетки дневно, колхицин 2x1 таблетки дневно и имуран 1 таблетка дневно. Пациентката е хоспитализирана двукратно в неврологична клиника в рамките на една година по повод на внезапно новопоявила се неврологична симптоматика.

При първата хоспитализация през март 2019 г. болната внезапно е получила изтръпване и слабост на десни крайници, без загуба на съзнание, но с пристъп на силно главоболие. Съобщава за кашлица с променлив интензитет в дните преди хоспитализацията. Болната се оплаква и от „замъглено зрение“, предимно пред ляво око, поява на „черни точки“ пред очите. Началото на тази симптоматика е 6-7 месеца преди хоспитализацията. Обективно при прегледа се установяват изразени афтозни промени по езика и устните, стрии по кожата на ръцете, гърдите и корема. При неврологичния преглед се установява централна лезия на VII и XII черепно-мозъчни нерви вдясно, десностранна централна хемипареза, умерено живи сухожилно-надкостни рефлексии двустранно, с положителни рефлексии от групата на Бабински двустранно. От ликворологичното изследване се установява бистър, безцветен ликвор, който изтича под леко повишено налягане, отрицателни реакции на Панди и Ривалта, с 2,5 ммол/л глюкоза, 0,59 г/л белтък, 130 ммол/л хлориди, 16 левкоцита на микролитър, от които 12,40% полиморфонуклеари, 87,6% мононуклеари и липса на еритроцити. Проведените вирусологични изследвания на ликвор и серум, както и микробиологичните културелни посевки на кръв и ликвор, са отрицателни. На проведения КТ на глава не се откриват сигнификантни находки. На последващия ЯМР с контраст се визуализират зони на патологичен сигнален интензитет – хиперинтенсни на T2, хипоинтенсни на T1, със следното разположение: зона с умерен мас ефект в мезенцефалона вляво, разпространени към мозъчно краче, задното краче на вътрешна-

та капсула, splenium corpus calosi, мезенцефалон доразално вдясно, pons дорзално вдясно, средно

Фиг 1. ЯМР, Flair-секвенция, пръснати хиперинтенсни лезии двустранно паравентрикуларно, дясно фронтално и ляво окципитално

Фиг 2. ЯМР, Flair-секвенция, хиперинтенсна лезия в мозъчен ствол

Фиг 3. ЯМР, Flair-секвенция, хиперинтенсна лезии пръснати двустранно, паравентрикулярно и ляво окципитално

Фиг 4. ЯМР, Flair-секвенция, хиперинтенсни лезии в мозъчния ствол

малкомозъчно краче с леко разпространение към медула облонгата. Три от лезиите (по една перивентрикулярно двустранно и наличната лезия в мезенцефалона вляво) са с постконтрастно усилване. В областта на базалните ядра вдясно, десен таламус, двустранно перивентрикулярно, долен фронтален гирус и инсула вляво, както и в областта на дясната амигдала промените са с подобна характеристика (Фиг. 1, Фиг. 2, Фиг. 3).

През юли 2017 г., при пролежаване в инфекциозна клиника е описана липса на неврологична симптоматика. На проведения ЯМР са отбелязани промени с гореописаната характеристика и различна локализация – splenium corpus callosi, мезенцефалон дорзално вдясно, rons предно вляво, горни и средни малкомозъчни крачета двустранно, долно малкомозъчно краче вдясно, без рестрикция на дифузията. Като случайна находка от проведения ЯМР е описана мукозна хиперплазия и ексудат в двата максиларни синуса. Липсва засягане на шийния миелон (Фиг. 4, Фиг. 5).

Проведеното ЕЕГ не установява патологично огнище и хемисферна асиметрия, а евокираните потенциали – снижена амплитуда и удължено латентно време на P100 вълна двустранно. При консултация с невроофталмолог по повод на промените в зрението се установяват задно по-

Фиг 5. ЯМР, Flair-секвенция, хиперинтенсни лезии в долно малкомозъчно краче двустранно и единична в дясна малкомозъчна хемисфера

ларно потъмняване на лещите двустранно – патологични катаракти. Пациентката бе консултирана с ревматолог, с корекция на терапията. При изписването е препоръчано медрол 3-0-2 таблетки дневно, колхицин 0,5 мг дневно. При изписването пациентката бе с частично подобрение на симптоматиката, като персистира десностранна централна хемипареза – лека степен.

При втората хоспитализация на пациентката през ноември 2019 г., сутринта в 06.30 ч. пациентката се събудила, станала до леглото и паднала, говорът ѝ се променил до неразбираем, в началото нямала дисфагични нарушения, но впоследствие започнала да отказва да се храни, описаните още при първата хоспитализация пристъпи поради затруднено преглъщане, спряла да говори. При постъпването в клиниката от соматичния статус се отбелязват афти по букалната лигавица, стрии по кожата на тялото и крайниците, към които се прибавят и сквамозно-еритемни промени по кожата на лява млечна жлеза. От неврологичния статус се забелязва по-ниско стоящ десен устен ъгъл, дизартрия (до анартрия), дисфония, дисфагия, квадрипаретичен синдром, по-изразен за десни крайници, изразена брадипсихия. Повторно бяха изследвани хемокултури и вирусология от серум. Резултатите бяха отрицателни. Проведеният КТ на глава отново не показва данни за мозъчна хеморагия и огнищни лезии в мозъчния паренхим. Беше проведен и ЯМР на глава и шия, Описани са зони на патологичен интензитет – хиперинтенсни на T2, леко хипоинтенсни на T1, като в сравнение с предходния ЯМР се отбелязва една новопоявила се лезия в базални ядра (n. caudatus, putamen, gl. Pallidus, crus posterior capsulae interna) вдясно перивентрикуларно с размер 18 мм, лек перифокален едем и мас ефект, друга малка 3,5 мм новопоявила се лезия в левия таламус, персистираща зона с редуциран мас ефект в мезенцефалона вляво с разпространение към мозъчното краче и задното краче на вътрешната капсула, не се визуализира лезията в splenium corpus calosi и мезенцефалон дорзално вдясно, редуцирана е лезията в ropls вдясно и лезията в средно малкомозъчно краче с леко разпространение към медула облонгата вдясно. Не се визуализират лезиите около атриума на десния латерален вентрикул и вдясно перивентрикуларно, в долен фронтален гирус и инсула вляво. Описаните промени са с подобна характеристика спрямо предходния ЯМР от март 2019 г., но много от тях са с различна локализация, с поява на нови типични лезии с различно разположение (Фиг. 6, Фиг. 7).

Фиг 6. ЯМР, Flair-секвенция, липса на хиперинтенсни лезии в мозъчния ствол

Фиг 7. ЯМР, Flair-секвенция, множество хетерогенни и с различна давност лезии двустранно паравентрикуларно

Извършен бе и консулт с акушер-гинеколог, който описа афтозни промени по лигавицата на влагалището. При мезофарингоскопия бяха отбелязани язвени промени по бокалната лигавица, предна небна дъга в основите двустранно. Бе препоръчано симптоматично лечение. Пациентката бе консултирана с ревматолог. Терапията бе адаптирана и бе изписана с колхицин 1 таблетка сутрин, редукция на дозата на метилпреднизолон кортико до 2 таблетки сутрин, имуран 2 таблетки дневно (8,17). По време на болничния престой към препоръчаната терапия бе проведено лечение с водно-солеви разтвори, противоточна терапия, корекция на диселектролитните промени, корекция на кръвното налягане и превенция на дълбока венозна тромбоза. Проведе се физиотерапия. При изписването пациентката бе в съзнание, елементарно контактна, като персистира квадрипаретичен синдром, по-изразен за десни крайници, лека брадипсихия. Бе вертикализирана до изправен стоеж с чужда помощ.

ДИСКУСИЯ

Диагнозата невро-Бехчет се установи и потвърди въз основа на изпълнените диагностични критерии: рецидивираща орална афтоза, рецидивиращи генитални улцерации, кожни промени, засягане на ЦНС – с предимно стволова и таламична локализация, анамнеза за очно заболяване, както и липса на друга доказана етиология за мозъчна патология.

В българската литература са описани седем случая на невро-Бехчет (1,2,3,4,6,7). Представеният случай потвърждава голямото разнообразие на неврологичните прояви на болестта на Бехчет и промяната им в течение на времето спрямо основните кожно-лигавични симптоми. И при двете хоспитализации основен водещ клиничен симптом е появата на отпадна неврологична симптоматика.

При описания случай ЯМР находки показват, от една страна, типичните за заболяването образни патерни, а от друга – динамиката на промените. Находките са типични за невро-Бехчет, което се потвърждава от литературните данни. Персистирането на описаната зона в мезенцефалона подкрепя патогенетичната хипотеза за комбиниране на инфарктиране с обширен едем и цитотоксична и възпалителна компонента, което води и до описания мас ефект. Счита се, че патогенетичният механизъм на проявите е свързан с васкулит, предимно въвличащ малки интрааксиални венозни съдове. Някои анатомични особености на венозното кръвообращение обяс-

няват предилекцията към засегнатите структури. Установяват се и единични хиперинтензни лезии в базалните отдели на globus pallidus. Тези изменения са честа находка при невро-Бехчет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василева, Е., Клисурски, М., Стаменова, П. Неврологични прояви при болестта на Бехчет- невро-Бехчет синдром. Българска неврология, 10, 2010,1, 1-4.
2. Велчева, И. Чаушев, Н. НЕВРО-БЕХЧЕТ – ОПИСАНИЕ НА ДВА КЛИНИЧНИ СЛУЧАЯ, Българска Неврология, 2010, 10, 4, 179-183
3. Йорданов, Б., и сътр. Един случай с болестта на Бехчет със стволов некротичен енцефалит и сегментоядрен двутласъчен менингит без очни промени. Неврол., психиат., неврохир., 1, 1979,50-54.
4. Йорданов, Б., Ключоков, Д., Даскалов, М. Болест на Бехчет (с описание на един случай без типичен увеит). Неврол., психиат., неврохир., XXII (3), 1983, 211-213.
5. Миланов, И. Неврология, 2012, 869-872стр.
6. Настев, Г., и сътр. Един случай с болестта на Бехчет верифициран патологоанатомично. Неврол., психиат., неврохир., 2, 1970, 111-119.
7. Узунов, Г., и сътр. Върху промените в нервната система при болестта на Бехчет (анатомо- клинично описание на един случай). Неврол., психиат., неврохир., 2, 1970, 99-111.
8. Akman-Demir G, Saip S, Siva A. Behcet's disease. Curr Treat Options Neurol 2011;13:290–310
9. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B, for the Neuro-Behcet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. Brain 122, 1999:2171–281
10. Behcet H. Uber rezidivierende aphthose durch ein virus verursachte geschwure am mund, am auge und an den genitalien. Dermatol Wochenschr 105, 1937:1152–1157
11. Benenson, E. Rheumatology. London, Springer-Verlag, 2011.

12. Fauci, A. Harrison's Rheumatology. USA, McGraw-Hill Comp, 2010
13. Haghighi A, Aharifzad H, Matin S et al. The pathological Presentations of Neuro-Behcet Disease: A case Report and review of the literature. The Neurologist 13, 2007:209-214.
14. Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht A. Neuro-Behcet's disease. A review. The Neurologist 11, 2005:80-89
15. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A et al. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behcet's disease. Ann Rheum Dis 2008;67:1656–62
16. Hazleman B. Rheumatic disorders of the eye and the various structures involved. Br J Rheumatol 35, 1996:258 –268.
17. International Study Group for Behcet's disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet 335, 1990:1078–1080.
18. James D. Silk road disease. Postgrad Med J 62, 1986:151-153. Kone-Paut I, Chabrol B, Riss J et al. Neurologic onset of Behcet's disease: A Diagnostic enigma in childhood. Journal of Child Neurology 12, 1997:237-241
19. Sulaiman R, Kahn R, Rudwan M. Neurological presentation of neuroBehcet's syndrome: clinical categories. Europ Neurol 30, 1990:249-253.

Адрес за кореспонденция:
ас. д-р Кристиан Георгиев
Катедра по нервни болести и невронауки
Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна
ул. „Проф. Марин Дринов“ 55
Варна, 9002
e-mail: nickarturo@gmail.com