



Revista Médica Herediana
ISSN: 1018-130X
ISSN: 1729-214X
juan.miyahira@upch.pe
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Caso clínico 01-2019. Mujer de 24 años con cefalea, pérdida de visión y trombosis en miembro inferior

Vásquez, Sergio; Carrasco, Juan; Huamanchumo, Roberto; Umeres, Hugo

Caso clínico 01-2019. Mujer de 24 años con cefalea, pérdida de visión y trombosis en miembro inferior

Revista Médica Herediana, vol. 30, núm. 2, 2019

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=338060112010>

DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v30i2.3554>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Caso clínico 01-2019. Mujer de 24 años con cefalea, pérdida de visión y trombosis en miembro inferior

Clinical case 01-2019. A 24-year-old woman with headache, visual loss and leg thrombosis

Sergio Vásquez
Hospital Cayetano Heredia, Ministerio de Salud, Perú

DOI: <https://doi.org/10.20453/rmh.v30i2.3554>
Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=338060112010>

Juan Carrasco
Hospital Cayetano Heredia, Ministerio de Salud, Perú

Roberto Huamanchumo
Hospital Cayetano Heredia, Ministerio de Salud, Perú

Hugo Umeres
Hospital Cayetano Heredia, Ministerio de Salud, Perú

PRESENTACIÓN DEL CASO

Dr. Juan Carrasco (médico residente de 3er año de medicina interna) :

Mujer de 24 años, natural de Venezuela y procedente de Lima, de ocupación operaria de cine en Venezuela. Refiere que hace dos años, estando en Venezuela, apareció una lesión submandibular que aumentó de tamaño de forma progresiva y drenó espontáneamente, motivo por el cual se automedicó con amoxicilina por tres meses. Un año y 8 meses antes del ingreso desarrolló un absceso periodontal que fue debridado por un odontólogo. Simultáneamente presentó cefalea holocraneana tipo punzada de instauración progresiva que con el transcurso de las horas llegaba a intensidad máxima, iniciaba en región ocular y se irradiaba hacia toda la cabeza, la despertaba por la noche, se asociaba a sensación de alza térmica, malestar general, náuseas y vómitos. Fue evaluada por múltiples médicos, dándole el diagnóstico de migraña y prescribiéndole analgésicos, con alivio parcial y temporal del dolor.

Un año y 2 meses antes del ingreso, fue evaluada por un neurólogo por persistir con cefalea previamente descrita, quien solicitó una tomografía que fue reportada como “anormal”, se le realizó una punción lumbar, descrita con una presión de apertura elevada pero un perfil citoquímico normal. Fue hospitalizada en su país de origen, indicándole diclofenaco y dexametasona, con alivio de la cefalea. Durante la hospitalización presentó visión borrosa, no lograba distinguir colores, y dolor ocular con los movimientos.

En ese momento se realizó una resonancia magnética nuclear encefálica que verbalmente fue reportada por la paciente con hallazgos de neuritis óptica bilateral a predominio derecho. Se le solicitaron anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos (ANCA), perfil de síndrome antifosfolípido (SAF), VIH, VDRL y BK de esputo, siendo todos negativos. También le realizaron potenciales evocados visuales que fueron referidos como anormales, por la paciente. Recibió cinco pulsos de metilprednisolona y continuó con prednisona 50 mg como mantenimiento, con retiro progresivo durante dos meses aproximadamente, recuperando totalmente la visión y se reincorporó a sus actividades habituales.

Once meses antes del ingreso presentó aumento de volumen del miembro inferior izquierdo, doloroso, con aumento de la temperatura, en la ecografía Doppler se evidenció trombosis arterial y venosa femoral, por el que se inició tratamiento con Warfarina 5 mg al día.

Tres meses antes del ingreso, reinició cefalea holocraneana asociada a sensación de alza térmica, náuseas y tinnitus, por ello se automedicó con prednisona 50 mg al día por 20 días con alivio parcial de los síntomas.

Un mes antes del ingreso, persistía con cefalea y se añadió visión borrosa. Acudió a nuestro hospital, siendo hospitalizada y evaluada por el servicio de oftalmología, quienes encontraron en el fondo de ojo, vasculitis retiniana bilateral. Se le realizó una punción lumbar, siendo la presión de apertura de 35 cm de agua y citoquímico normal. Se le realizó una nueva resonancia magnética de encéfalo, médula espinal y órbitas (figura 1, figura 2 y figura 3), que reveló neuritis óptica derecha sin lesiones en sustancia blanca; además, se repitieron determinaciones de ANA, ANCA y perfil SAF, siendo otra vez negativos. Recibió cinco pulsos de metilprednisolona, presentando mejoría parcial, quedando como secuela disminución de la agudeza visual derecha. Fue dada de alta con seguimiento ambulatorio por neurología.

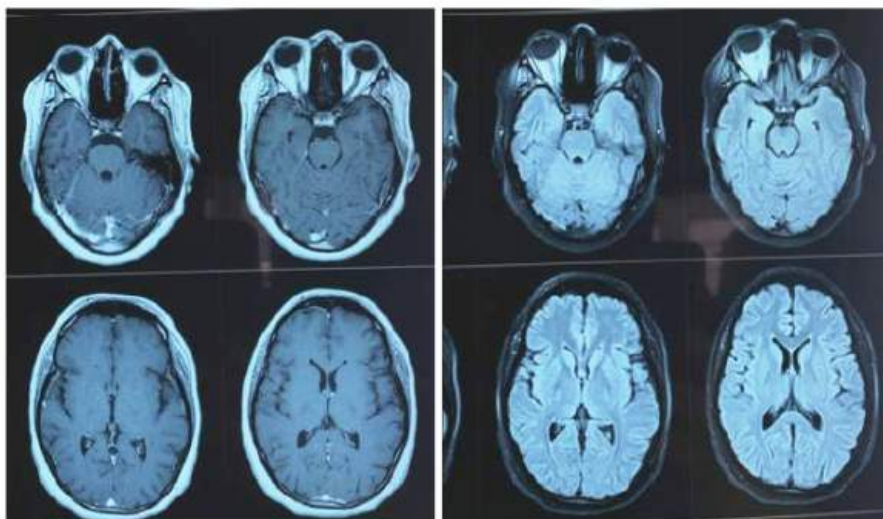


Figura 1. RMN en T1 con gadolinio y FLAIR sin lesiones parenquimales.

Figura 1.



Figura 2. RMN de médula espinal que revela ausencia de lesiones en sustancia blanca.

Figura 2.

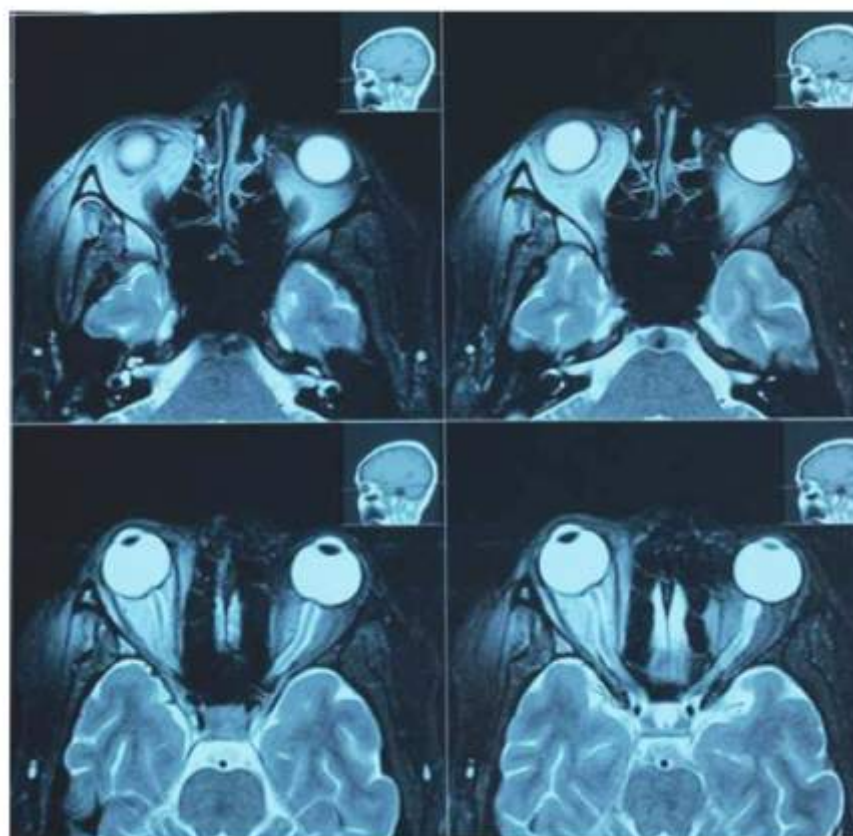


Figura 3. RMN de órbitas: muestra neuritis óptica predominantemente derecha.

Figura 3.

El día del ingreso, acudió a su consulta en el servicio de neurología con cefalea de las características descritas, ceguera en el ojo derecho y disminución de la agudeza visual en ojo izquierdo, indicándose su hospitalización.

Al momento del ingreso el apetito, la sed, orina, deposiciones y sudoración se encontraban conservados; el sueño estaba alterado por la cefalea y había aumentado dos kilogramos de peso en dos meses. La paciente negó antecedentes patológicos de importancia, consumo de alcohol, tabaco o de drogas ilícitas. Era soltera, sin hijos. Dentro de los antecedentes familiares, solo reportó a la abuela materna con diabetes mellitus tipo 2 e infarto de miocardio.

En la revisión anamnéstica de sistemas y aparatos, refirió úlceras orales dolorosas en ambos carrillos y paladar duro de un año de evolución que cedieron con el uso de enjuagues bucales.

Al examen físico tenía funciones vitales normales, afebril, saturación adecuada con aire ambiental. Fascies cushingoide, buen estado de hidratación y nutrición. No se encontraron hallazgos significativos en piel, tórax, pulmones, cardiovascular, abdomen ni genitales. La paciente estaba orientada en las tres esferas, escala de Glasgow 15/15. La movilidad ocular estaba conservada de ambos ojos, con corneas transparentes. La fuerza muscular estaba conservada, pero la sensibilidad nociceptiva y discriminativa disminuida en miembro superior e inferior izquierdo. No había nivel sensitivo, reflejos de extensión plantar ni signos meníngeos.

En los exámenes auxiliares se muestran en la tabla 1. El examen de orina fue tomado durante periodo menstrual. Los resultados de ANA, ANCA, anticoagulantes lúpicos, perfil ENA, VDRL, perfil SAF y quantiferón para tuberculosis, fueron negativos. Se realizó también prueba de patergia la cual fue negativa. VSG: 28 mm/h y PCR negativa.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

Hemoglobina (g/dl)/Hematocrito (%)	9,6/32,4
VMC/HMC	75/22,5
Leucocitos (por mm ³)	13 450
Abastionados	0
Neutrófilos	9 415
Eosinófilos	0
Basófilos	0
Monocitos	538
Linfocitos	3 497
Plaquetas (por mm ³)	340 000
Tiempo de protrombina TP (seg)	26,1
Tiempo troboplastina parcial TTP (seg)	27,9
Glucosa (mg/dl)	86
Urea (mg/dl)	22
Creatinina (mg/dl)	0,72
Na (mEq/l)	141
K (mEq/l)	4,05
Cl (mEq/l)	107
Ca iónico (mEq/l)	1,01
Proteínas Totales/Albumina (gr/dl)	6,8/3,6
Bilirrubina total/directa (mg/dl)	0,3/0,2
TGO (U/l)/Fosfatasa Alcalina (U/l)	17/57
Ex. Orina	
Proteínas	30 mg/dl
Esterasa leucocitaria	Neg
Nitritos	Neg
Hematies	>100/campo
Leucocitos	0-3/campo

Tabla 1.

Fue evaluada por el servicio de oftalmología describiendo en el fondo de ojo, hemorragias en llama en la retina, hemorragia en mancha en ojo derecho y vasculitis isquémica y perivascular bilateral. Se solicitó angiografía retiniana la cual mostró ausencia de perfusión sanguínea en retina periférica en el ojo derecho, regular perfusión sanguínea en retina central y periférica en el ojo izquierdo, y STOP sanguíneo bilateral. La conclusión fue neuropatía óptica isquémica bilateral a predominio derecho secundaria a vasculitis retiniana arterial y venosa a predominio venular.

Se llevó el caso a discusión de especialidades.

DISCUSIÓN CLÍNICA

Dr. Sergio Vásquez Kunze (Medicina Interna)

Este paciente empieza su enfermedad con cefalea, que inicialmente fue tratada como migraña. Aunque la paciente pudo considerarse migraña inicialmente porque es una mujer joven con cefalea episódica intensa, náuseas y vómitos, el inicio con dolor ocular no es típico y la sensación de alza térmica y que la despertaba en la noche hacen considerar etiologías secundarias de la cefalea. Hubiera sido informativo si lo que presentaba la paciente fue solo visión borrosa o se trataba de oscurecimientos visuales de corta duración, los cuales

pueden estar asociados hipertensión endocraneana. También la mejor caracterización del tinnitus, si este era pulsátil la posibilidad de hipertensión endocraneana se debía considerar. Fue evaluada al comienzo de su enfermedad y reportaron una punción lumbar con presión de apertura elevada sin otras anormalidades en su estudio. La punción lumbar que se realizó ya en nuestra institución confirmó la información de presión de apertura elevada y citoquímico normal, y una RMN que no muestra lesiones que ocupen espacio. Esto hace considerar en la paciente el diagnóstico de pseudotumor cerebral. Un diferencial importante de esta condición es descartar trombosis de los senos venosos, más aún en esta paciente que ha tenido trombosis en los miembros inferiores y podría tener una trombofilia; sin embargo, esta no fue reportada en la fase venosa de la RMN que se solicitó en esta hospitalización.

También presenta como antecedente importante una trombosis venosa y arterial de miembro inferior. Definitivamente es una trombosis sin factor de riesgo aparente y hace pensar inmediatamente en trombofilias.

Llama la atención que según el relato también hay trombosis arterial. Dentro de las trombofilias las trombosis arteriales están más asociadas a SAF (1); sin embargo, ésta condición se descarta por los exámenes negativos repetidos. Es importante que se considere vasculitis como causa de trombofilia por los hallazgos en el fondo de ojo de este paciente. Las vasculitis más asociadas a trombosis están las asociadas a ANCA, las de vasos gigantes y la enfermedad de Behcet (2).

Las úlceras orales recurrentes en esta paciente pueden deberse a varias etiologías. Puede ser simplemente una estomatitis aftosa recurrente, que es muy común, pueden estar en cualquier parte de la cavidad oral, pequeñas, muy dolorosas y autolimitadas. Las úlceras recurrentes por herpes simplex inusualmente son dentro de la cavidad oral. Las úlceras orales en lupus son indoloras y más comúnmente en paladar duro. Otra etiología importante es la enfermedad de Behcet, que se caracteriza por úlceras orales o genitales dolorosas y recurrentes.

La pérdida de visión es cardinal y grave en los síntomas de esta paciente. En la primera parte de la historia la paciente tiene pérdida de visión, discromatopsia y dolor al movimiento ocular, todos son síntomas de neuritis óptica (3). Si bien no se reporta la evaluación de la retina aquella vez, en la historia dice que la RMN de esa oportunidad mostro hallazgos de neuritis óptica y tiempo después en la RMN en nuestra institución se reportó neuritis óptica derecha. Esta condición es por lo general desmielinizante y asociada a esclerosis múltiple, pero puede estar asociada a otras enfermedades sistémicas también. Fue tratada como tal en la primera parte de la historia y mejoró con esteroides inicialmente. El nuevo episodio de disminución de visión que la trae a nuestro hospital es una pérdida de visión indolora y al examen retiniano se observó hallazgos compatibles con vasculitis retiniana (que típicamente es indolora) a predominio venular. La angiografía con fluoresceína que es la prueba de oro para esta condición confirmó los hallazgos. Estos hallazgos alejan esclerosis múltiple o enfermedades desmielinizantes asociadas, y se vuelve central en la discusión de este paciente por ser los hallazgos más específicos y graves.

Vasculitis retiniana

Idiopática: Si bien es el tipo más frecuente en la literatura, en la historia, no debe existir características clínica o laboratorio que indiquen enfermedad sistémica (4). Por la trombosis, aumento de la presión intracraneana y neuritis óptica esta posibilidad se aleja de forma importante.

Lupus eritematoso sistémico: La retinopatía en el lupus puede ser frecuente con hallazgos en el fondo de ojo de exudados algodonosos con o sin hemorragias; sin embargo, por lo general no afectan la visión. La retinitis severa como en este paciente es infrecuente y generalmente se asocia a lupus muy activo (5). Las características clínicas y un ANA negativo descartan prácticamente esta enfermedad.

Granulomatosis con poliangitis: La retinopatía en esta vasculitis es infrecuente, se pueden ver exudados algodonosos y oclusión arterial pero no tiene hallazgos característicos de las vasculitis retinianas (6). Esta paciente tampoco tiene compromiso de las vías aéreas superiores ni inferiores que son comunes en esta enfermedad y el ANCA es negativo.

Arteritis de células gigantes: Es una vasculitis de arterias grandes y medianas. La causa más común de pérdida de visión en esta condición es una neuropatía óptica isquémica anterior debido a la obstrucción inflamatoria de las arterias filiares posteriores. El fondo de ojo presenta exudados algodonosos peripapilares, que representan infartos de fibras nerviosas (7). Esta es una condición que se manifiesta después de los 50 años. La edad de la paciente no encaja para sospechar en ella.

Poliarteritis nodosa (PAN): Es una vasculitis que afecta vasos medianos y pequeños. Se puede observar exudados algodonosos, edema retiniano, cambios hipertensivos y afección venular (8). Esta paciente no tiene otras características de PAN como las lesiones dérmicas o mononeuritis múltiple. Esta condición es alejada.

Sarcoidosis: Es frecuente el compromiso ocular, aunque más frecuentemente uveítis. En la retina puede ocurrir periflebitis venular principalmente (9). Esta paciente no tiene otras características que son cardinales como afección pulmonar con adenopatías hiliares, además de la lesión retiniana no ser típica.

Esclerosis múltiple (EM): La vasculitis retiniana es rara en la EM, pero posible (10). Este paciente tiene hallazgos en la RMN de neuritis óptica la cual es una presentación frecuente de la EM. Sin embargo, no presenta lesiones desmielinizantes en cerebro, tronco o médula. Además, la cefalea originada por hipertensión endocraneana no se presenta. Las trombosis en un paciente que deambula no son características de esta enfermedad.

Enfermedad de Behcet: Es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por úlceras orales o en genitales dolorosas recurrentes, lesiones cutáneas que incluyen eritema nodoso, lesiones pápulo-pustulares y un test de patergia positivo, enfermedad ocular con uveítis anterior, posterior y además vasculitis retiniana. Además, prácticamente puede afectar cualquier órgano.

Nuestra paciente tiene historia de úlceras orales dolorosas recurrentes. La enfermedad ocular con pérdida de visión es frecuente en Behcet, la uveítis es el cuadro dominante y la posterior vasculitis retiniana es una causa común de pérdida de visión del paciente (11). La enfermedad vascular se caracteriza por trombosis que puede ser venosa y arterial, las cuales estuvieron presentes en la historia del paciente. Además puede haber manifestaciones neurológicas diversas y puede incluir hipertensión endocraneana por pseudotumor cerebral o trombosis en senos venosos que ocasionen cefalea en la presentación. Recordemos que esta paciente debuta con cefalea y se encuentra hipertensión endocraneana. Aunque no es característica la neuritis óptica, también puede ser observada.

Nuestra paciente no tuvo lesiones dérmicas y un test de patergia fue negativo. Sin embargo, la paciente ya estaba con inmunosupresión importante al momento de realizar el test aumentando la frecuencia de falsos negativos.

Por estas características y en ausencia de otra enfermedad demostrable creemos que enfermedad de Behcet era la principal opción en nuestro paciente.

Otras causas infecciosas como toxoplasmosis, tuberculosis, virus o sífilis no se ajustan a la presentación o hallazgos en el fondo de ojo.

Dr. Hugo Umeres (Neurología)

Las manifestaciones neurológicas relevantes en la historia de la paciente joven son inicialmente cefalea de tipo vascular recurrente que fue manejada como tal según relata la historia, sin embargo, en la evolución presenta signos de alarma como que la despertaba en la noche y algunas veces sensación de alza térmica. Al realizar estudios de imágenes cerebrales aparentemente se detectan anormalidades, por lo que es sometida a una punción lumbar que mostró presión de apertura elevada con normalidad de la composición en el citoquímico. Por esta razón, se puede catalogar el cuadro como hipertensión intracraneana benigna o pseudotumor cerebri que se asocia a condiciones como hipo o hipervitaminosis A, hipotiroidismo, obesidad, uso de contraceptivos, antibióticos como tetraciclinas, y esteroides; además, en un tercio de los casos se encuentra trombosis venosa cerebral que puede estar asociada a su vez a otras condiciones trombofilicas como parte de cuadros mayores en las que se encuentran las vasculitis: poliangeitis con granulomatosis, arteritis de

la temporal y asociadas a otras collagenopatías como lupus, además de síndrome antifosfolípido primario o secundario a otras enfermedades autoinmunes.

Se realizaron estudios de laboratorio que fueron descartando estas posibilidades incluso repetidas en el último internamiento.

Otra manifestación neuro-oftalmológica es la pérdida recurrente de la agudeza visual unilateral y bilateral referida en la investigación inicial como neuritis óptica por lo que recibe tratamiento con pulsos de metilprednisolona con buena respuesta. Este es un cuadro inflamatorio que puede ser parte de una enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple o la neuromielitis óptica. La ausencia de lesiones en la RMN de cerebro y la médula espinal alejan esta posibilidad incluso sin tener estudios en el líquido cefalorraquídeo (LCR), como el índice de IgG o anti acuaporina 4.

En la evolución hay recurrencia de los déficit visuales y se reporta en la evaluación oftalmológica la presencia de lesiones vasculares con hemorragias y exudados, corroborándose que hay daño vasculítico, el cual se puede ver en arteriopatías no inflamatorias ateroscleróticas para las cuales la paciente no tiene factores de riesgo ni edad, y las inflamatorias o vasculíticas asociadas a otras condiciones esgrimidas al inicio las cuales ameritaron estudios de ANCA, perfil ENA, ANA, perfil antifosfolípido y sífilis que fueron negativos.

Además, en la historia se reporta trombosis venosa y aparentemente arterial de miembro inferior izquierdo que ameritó anticoagulación recibiendo Warfarina con buena respuesta. En la angio-resonancia en fase venosa con contraste, nosotros evidenciamos imágenes compatibles con trombosis de seno transversal del lado derecho con lo que se plantea que la paciente presenta un cuadro de trombofilia cuyas causas se exploraron y fueron negativas para las principales patologías planteadas.

Hay datos en la historia y el examen de aparición de lesiones de aftas en la mucosa oral carrillos y paladar duro, recurrentes, sin evidencia e información de úlceras genitales y test de patergia negativo que se realiza a la paciente y dados los descartes realizados se plantea la posibilidad de enfermedad de Behcet por la presencia estas lesiones y las lesiones vasculares múltiples que se han descrito en esta patología rara probablemente autoinmune (12).

La enfermedad de Behcet con compromiso neurológico se debe considerar en el diagnóstico diferencial de accidente cerebrovascular en adultos jóvenes, esclerosis múltiple, trastornos del movimiento, hipertensión intracraneal, enfermedades oclusivas de los senos venosos intracraneales y otros síndromes neurológicos (13, 14, 15, 16).

En el neuro-Behcet, el SNC puede estar involucrado de una o dos maneras: primero, y más comúnmente, a través del desarrollo de una meningoencefalitis mediada por el sistema inmunitario, que afecta principalmente al tronco cerebral, pero también puede afectar a los ganglios basales, tálamo, corteza y materia blanca, médula espinal o nervios craneales; y segundo, como consecuencia de la trombosis en los senos venosos duros. El dolor de cabeza es un síntoma común en la enfermedad de Behcet y no necesariamente indica la participación del SNC. La afectación del sistema nervioso periférico es rara. Recientemente se han puesto a disposición nuevas opciones de tratamiento, que han conducido a una mejora en la morbilidad después de la meningoencefalitis. La mayoría de los estudios sobre neuro-Behcet son retrospectivos. Se necesitan estudios prospectivos de colaboración sobre la historia natural de la enfermedad, en particular la naturaleza y el tratamiento de la enfermedad neurológica progresiva, y estudios de tratamiento basados en la evidencia.

La ausencia de criterios o exámenes de laboratorio para el diagnóstico de la enfermedad de Behcet hacen difícil el diagnóstico por lo que se basan en criterios clínicos que se han afinado en el tiempo. En el caso de nuestra paciente puede plantearse el diagnóstico de Behcet, una condición que cuando hay compromiso neurológico el pronóstico se hace más ominoso en la evolución del cuadro. Dr. Roberto Huamanchumo (Reumatología)

En esta paciente con cuadro definido de vasculitis con manifestaciones sistémicas de las cuales las más prominentes son las oculares y del sistema nervioso central todo esto asociadas a la presencia de úlceras orales dolorosas de severidad significativa, característica que acompañan a todos los casos de enfermedad de Behcet;

la clínica apunta claramente a la presunción de esta enfermedad. El Dr. Vásquez ha presentado un diagnóstico diferencial exhaustivo que explica, como en términos clínicos se han podido descartar otras posibilidades. Debido a la alta especificidad que tienen manifestaciones como las úlceras genitales o el test de patergia, su ausencia o negatividad si bien es cierto hacen más laborioso el proceso de diagnóstico, no debilitan la fuerza de la presunción, dado que a diferencia de las lesiones aftosas orales, las otras manifestaciones pueden no darse en todos los casos, observándose en los últimos años una clara tendencia a la caída de la sensibilidad de la prueba cutánea (17) que, así mismo, tampoco guarda correlación con la severidad de la enfermedad(18).

Dada la severidad y el riesgo de daño y mortalidad de las manifestaciones encontradas en esta paciente, el tratamiento inmunosupresor debe incluir el uso de corticoides a altas dosis (pulsos de metilprednisolona 1gr EV diario por 3 días seguido por prednisona 1 mg/kg por día), asociado al uso de azatioprina a dosis de hasta 2,5 mg/kg como tratamientos de elección, pudiendo elegirse como tratamientos alternativos micofenolato mofetil, metotrexate, ciclofosfamida o ciclosporina. El uso de agentes biológicos especialmente Adalimumab o Infliximab también se puede indicar concomitantemente con la azatioprina o en caso de mala respuesta inicial (19,20). Es de notar que en el caso particular de la paciente presentada, un tratamiento agresivo está plenamente justificado no solamente por la severidad del cuadro sino también por el compromiso neurológico que está asociado a una muy alta morbimortalidad (21).

EVOLUCIÓN

La paciente fue tratada con pulsos de metilprednisolona 1 gr al día por tres días y luego con prednisona 1 mg/kg por día. Se añadió ciclofosfamida al tratamiento. Se continuó con el tratamiento con warfarina. Durante la evolución la paciente ha tenido una pobre respuesta del compromiso ocular a la terapia.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Enfermedad de Behcet.

REFERENCIAS

1. Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(4):1019.
2. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment *Thrombosis Journal.* 2015; 13:15.
3. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol.* 1991; 109(12):1673.
4. Graham EM, Stanford MR, Sanders MD, et al. A point prevalence study of 150 patients with idiopathic retinal vasculitis: Diagnostic value of ophthalmological features. *Br J Ophthalmol.* 1989;73(9):714.
5. Gold DH, Morris DA, Henkind P. Ocular findings in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol.* 1972; 56(11):800.
6. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 116 (6):488.
7. De Smit E, OSullivan E, Mackey DA, et al, Giant cell arteritis: ophthalmic manifestations of a systemic disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254(12):2291.
8. Morgan CM, Foster CS, DAmico DJ, et al. Retinal vasculitis in polyarteritis nodosa. *Retina.* 1986; 6(4):205.
9. Jabs DA, Johns CJ .Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol.* 1986; 102 (3):297.

10. Lightman S, McDonald WI, Bird AC, et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain*. 1987; 110(2):405.
11. Pleyer U, Haziolan D, Winterhalter S, et al. Behçet's disease—ophthalmological and general aspects part I: etiology, pathogenesis and diagnostics. *Ophthalmologe*. 2012; 109(11):1129–1141
12. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990; 335(8697):1078-80
13. Uluduz D, Kürtüncü M, Yapici Z, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology*. 2011; 77(21):1900-5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318238edeb
14. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009; 8(2):192-204.
15. Al-Mujaini A, Wali UK. Frosted branch angiitis, neuroretinitis as initial ocular manifestation in Behçet disease. *Indian J Ophthalmol*. 2011; 59(3):240-1. doi: 10.4103/0301-4738.81048
16. Seyahi E, Yurdakul S. Síndrome de Behçet y trombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011; 3(1):2011026.
17. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z, et al. Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol*. 2011; 30(9):1151-5.
18. Krause I, Molad Y, Mitrani M, et al. Pathergy reaction in Behçet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression. *Clin Exp Rheumatol*. 2000; 18(1):71-74.
19. Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(12):1656-62.
20. Kalra S, Silman A, Akman-Demir G, et al. Diagnosis and management of Neuro-Behçet's disease: international consensus recommendations. *J Neurol*. 2014; 261(9):1662-76.
21. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al. The long- term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(1):60-76.