



**ACTUALIZACION SOBRE LOS AGENTES TERAPEUTICOS EN ENFERMEDAD
DE BEHCET, UNA SISTEMATICA REVISION SOBRE UNA PATOLOGIA
COMPLEJA**

Luis Dulcey¹ <https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>, Raimondo Caltagirone¹
<https://orcid.org/0000-0002-3713-9335>, Juan Theran² <https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>, Rafael Parales² <https://orcid.org/0000-0002-7887-5611>, Valentina Cabrera²
<https://orcid.org/0000-0002-8815-0104>

1. Universidad de los Andes Mérida, Venezuela.
2. Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

CORRESPONDENCIA: Edificio del Rectorado de la ULA, Av. 3 Independencia entre calles 23 y 24, Av. 3 Independencia, Mérida 5101, Mérida, Venezuela

EMAIL: luismedintcol@gmail.com

RESUMEN

El síndrome de Behçet (SB) es una vasculitis multisistémica con afectación vascular variable que muestra una heterogeneidad significativa entre los pacientes en cuanto a las manifestaciones clínicas y el curso de la enfermedad. La elección del tratamiento y la respuesta están influenciadas por esta heterogeneidad. Los objetivos principales de los tratamientos de SB son suprimir rápidamente las exacerbaciones inflamatorias y prevenir las recaídas para proteger las funciones de los órganos y proporcionar una buena calidad de vida. Además de la experiencia a largo plazo con los esteroides y los inmunosupresores

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



tradicionales, los fármacos biológicos, especialmente los inhibidores del TNF, han adquirido una importancia creciente en el tratamiento del SB a lo largo de los años. En esta revisión, nuestro objetivo fue dar una visión general de los estudios con fármacos convencionales y biológicos con eficacia comprobada en el tratamiento de SB,

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Behçet, tratamiento, manejo, agentes biológicos, inhibidor TNF.

**AN UPDATE ON THERAPEUTIC AGENTS IN BEHCET'S DISEASE, A
SYSTEMATIC REVIEW OF A COMPLEX PATHOLOGY.**

ASBTRACT

Behçet syndrome (SB) is a multisystem vasculitis with variable vessel involvement that shows significant heterogeneity among patients in terms of clinical manifestations and disease course. Treatment choice and response are both influenced by this heterogeneity. SB treatments' main goals are to quickly suppress inflammatory exacerbations and prevent relapses in order to protect organ functions and provide good quality of life. Besides the long-term experience with steroids and traditional immunosuppressives, biologic drugs, especially TNF inhibitors, have gained increasing importance in the treatment of SB over the years. In this review, we aimed to give an overview of the studies with conventional and biological drugs with proven efficacy in the treatment of SB, as well as promising drugs and current management strategies according to clinical phenotypes.

KEYWORDS: Behçet syndrome, treatment, management, biologic agents, TNF inhibitor

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Behçet (SB) es una vasculitis inflamatoria multisistémica



recidivante caracterizada por úlceras orales (UO) y genitales (UG), así como afectación de los sistemas articular, ocular, vascular, nervioso y gastrointestinal. Durante muchos años se pensó que el SB era una enfermedad autoinmune. Sin embargo, existen ciertas diferencias clínicamente significativas entre el SB y otras enfermedades autoinmunes, como las diferencias de sexo en las manifestaciones de la enfermedad, la falta de auto anticuerpos y las comorbilidades (p. ej., aterosclerosis prematura) (1, 2). En los últimos años, el SB ha comenzado a ser considerado como una enfermedad auto inflamatoria. Al igual que en las enfermedades autoinmunes, existen algunas diferencias entre el SB y las enfermedades autoinflamatorias. Los trastornos autoinflamatorios se observan típicamente en niños con síndromes de fiebre recurrente; sin embargo, el SB es bastante raro en el grupo de edad pediátrica y la fiebre recurrente no es parte de la característica clínica del SB (1). Además, la vasculitis es una característica

importante del SB, lo que no ocurre en las enfermedades autoinflamatorias. Además, la inhibición de IL1, que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de enfermedades autoinflamatorias, solo tiene un efecto limitado en algunos subgrupos de pacientes con SB.

Los principios básicos en el tratamiento de SB son suprimir la inflamación rápidamente y prevenir daños y recaídas. Dado que la enfermedad tiene un carácter heterogéneo, su tratamiento varía según el tipo de afectación. La afectación mucocutánea y articular en pacientes con SB puede reducir la calidad de vida (CdV) pero no provocar un daño permanente. El tratamiento convencional es la primera elección en estos pacientes. Por otro lado, el tratamiento inmunosupresor es obligatorio en pacientes con afectación de órganos importantes. De lo contrario, puede causar morbilidad o mortalidad. El sexo masculino y la edad joven son otros factores pronósticos importantes y afectan la elección del tratamiento.

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



En esta revisión, nuestro objetivo fue dar una visión general de los estudios con fármacos convencionales y biológicos con eficacia comprobada en el tratamiento del SB, así como los fármacos prometedores y las estrategias de manejo actuales de acuerdo con los fenotipos clínicos. Para ello, se revisaron los estudios recuperados durante las revisiones sistemáticas de la actualización de 2018 de las recomendaciones EULAR para el manejo del SB, así como los estudios más recientes publicados desde entonces (3–5).

MODALIDADES DE TRATAMIENTO CONVENCIONALES

Colchicina

La eficacia de la colchicina se evaluó en 3 ensayos controlados aleatorios (ECA) diferentes con conclusiones diferentes. En el primer ECA (n=28) no se encontró efecto beneficioso de la colchicina en pacientes con SB con afectación mucocutánea y ocular durante 6 meses (6). Por otro lado, los autores informaron que

la colchicina aún podría tener alguna eficacia sobre el eritema nodoso (EN) y la artralgia. En el segundo ECA más grande (n=116) dirigido por el mismo grupo, se encontró que la colchicina era efectiva en EN y las UG en mujeres y en la artritis en ambos sexos durante 2 años (7). Por otro lado, el tercer ECA (n = 169) informó una mejora significativa en las UO, la pseudo foliculitis, así como las UG y EN durante el ensayo de 4 meses (8). En los 3 ensayos, la colchicina fue generalmente bien tolerada y no causó ningún efecto adverso (EA) grave.

El pronóstico a largo plazo de los pacientes que participaron en el segundo ECA se evaluó después de aproximadamente 17 años (9). Entre 90 (78%) pacientes que pudieron ser contactados, 28 (31%) tuvieron que recibir inmunosupresores durante el período posterior al ensayo. Catorce de estos pacientes estaban en el brazo de colchicina y el uso continuo de colchicina no disminuyó el uso de inmunosupresores a largo plazo.

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



Azatioprina

Solo existe un ECA para azatioprina (2,5 mg/kg/día) en SB. Fue un ensayo de 24 meses, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a 73 pacientes masculinos (10). Había 2 grupos. El primer grupo incluía pacientes con SB sin uveítis, mientras que el segundo incluía pacientes con SB con uveítis. La azatioprina resultó eficaz en la prevención de nuevas afectaciones oculares (RR 0,14, IC 95 % 0,02–0,93) y en la disminución de los episodios de uveítis como hipopion (RR 0,06, IC 95 % 0,01–0,43). También se evaluaron las manifestaciones extraoculares y se observó que las UO, UG y artritis fueron menores en el grupo de azatioprina que en el grupo placebo. No se informaron eventos adversos significativos en el grupo de azatioprina.

Después del ensayo, se evaluó el efecto a largo plazo de la azatioprina sobre el pronóstico del SB (11). Sesenta y dos (85%) pacientes tuvieron datos de seguimiento durante una media de 94 ± 10

meses. En el grupo 2, la tasa de ceguera después de que finalizó el ensayo fue del 40 % en el brazo de placebo, mientras que fue del 13 % en el brazo de azatioprina. El número de pacientes que requirieron inmunosupresores como azatioprina, ciclosporina-A o ciclofosfamida después del ensayo también fue sustancialmente mayor en el grupo de placebo que en el grupo de azatioprina (61 % frente a 32 %). Por otro lado, la duración total del tratamiento inmunosupresor fue similar en los dos grupos en el momento de la reevaluación. Se produjo una reducción de 2 líneas en la agudeza visual en 6 de 10 pacientes con placebo en comparación con 3 de 10 pacientes con AZA que ingresaron al estudio dentro de los 2 años posteriores al inicio de la afectación ocular. Esto sucedió en 2 de 7 pacientes con placebo en comparación con 1 de 9 pacientes con AZA que habían ingresado en el ensayo original con una duración de la afectación ocular de >2 años. Este resultado sugiere que el inicio temprano de azatioprina



puede causar un resultado favorable en el pronóstico a largo plazo de SB.

Dos estudios retrospectivos informaron la eficacia de la azatioprina en el tratamiento de la afectación gastrointestinal. El primer estudio informó que la remisión clínica y endoscópica se logró en 24 (65%) de 37 pacientes con SB con compromiso gastrointestinal activo moderado o severo después de una media de seguimiento de $68,6 \pm 43,6$ meses. 12 Dieciséis pacientes con compromiso gastrointestinal leve fueron tratados con 5-ASA en el mismo estudio. Diez (63%) de estos pacientes alcanzaron la remisión completa (RC) sin recaídas durante un seguimiento medio de $89,3 \pm 64,5$ meses. Los pacientes refractarios o recidivantes fueron tratados con azatioprina. El segundo estudio incluyó a 67 pacientes con SB que fueron tratados con azatioprina como agente de primera línea para la afectación gastrointestinal. 13 Treinta y nueve de los 67 pacientes (58,2%) recibieron azatioprina para el mantenimiento de la remisión clínica. Informaron que las tasas

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

acumulativas de recaída fueron del 5,8 %, 28,7 %, 43,7 % y 51,7 % a 1, 2, 3 y 5 años, respectivamente.

Aunque la azatioprina fue el FARME convencional preferido con mayor frecuencia en la afectación vascular en estudios retrospectivos, todavía no hay ningún estudio que demuestre directamente su eficacia. En ese estudio observacional prospectivo, entre 29 pacientes tratados con azatioprina con un seguimiento medio de $20,2 \pm 15,8$ meses, 13 (45%) tuvieron recaídas (14). En un estudio reciente, se compararon dos dosis diferentes de azatioprina (Grupo-A ≥ 2 mg/kg/d, n=59 vs. Grupo-B < 2 mg/kg/d, n=19) para la prevención de la recaída del compromiso venoso como terapia de mantenimiento (15). La tasa de recaídas fue más baja (14 % frente a 32 %) y la duración media del tiempo libre de recaídas fue mayor ($111,6 \pm 11,2$ frente a $51,5 \pm 6,1$ meses) en el grupo A en comparación con el grupo B.



En un estudio retrospectivo, se comparó azatioprina más corticosteroides con ciclofosfamida más corticosteroides en pacientes con afectación parenquimatosa grave (16).

La azatioprina generalmente se tolera bien y puede causar elevación transitoria de transaminasas y citopenia, especialmente en la deficiencia de tiopurina metil transferasa. Se requiere precaución cuando se usa azatioprina en combinación con otros medicamentos. Un estudio abierto que usó interferón-alfa y azatioprina juntos se terminó prematuramente debido a mielosupresión (17). El uso concomitante con warfarina también puede ser problemático, disminuyendo la eficacia de la warfarina.

Ciclosporina-A

La eficacia de la ciclosporina-A en la uveítis por SB se evaluó en 3 ECA con 3 comparadores diferentes (clorambucilo, colchicina, ciclofosfamida) (18–20). Se

encontró que la ciclosporina-A es eficaz para disminuir la frecuencia (RR 2,47, IC 95 % 1,68–3,64) y la gravedad de los ataques oculares (RR 2,11, IC 95 % 1,44–3,10) y mejorar la agudeza visual (DM 3,0, 95 % IC 0,6-5,4). Solo 1 ECA informó disfunción renal e hirsutismo como EA relacionados con la ciclosporina-A. Por otro lado, la nefrotoxicidad, la hipertensión y el hirsutismo se informaron como los eventos adversos más comunes en varios estudios abiertos de ciclosporina-A (4).

La ciclosporina-A se utiliza con frecuencia en combinación con azatioprina en pacientes con afectación ocular. Aunque no hay datos comparativos que muestren la superioridad de esta combinación con cualquiera de los fármacos por separado, agregar ciclosporina-A al tratamiento en pacientes que tienen recaídas de uveítis durante la azatioprina ha brindado algún beneficio (21).

Hay 4 estudios que evalúan el riesgo de afectación del sistema nervioso en



pacientes con SB que utilizan ciclosporina-A. Un metanálisis de estos estudios mostró que el uso de ciclosporina-A se asocia con un mayor riesgo de afectación del sistema nervioso (RR 8,26, IC 95% 4,45-15,32) (4).

Acido micofenólico

La eficacia de los derivados del ácido micofenólico en la afectación mucocutánea se evaluó en 2 estudios prospectivos, con resultados diferentes. Se planeó un estudio prospectivo realizado con micofenolato mofetilo (MMF, 2-3 g/día) para evaluar su eficacia durante seis meses en 30 pacientes con SB con afectación mucocutánea (22). Sin embargo, el estudio se terminó antes de tiempo debido a la ineficacia del MMF en los primeros seis pacientes. En el segundo estudio realizado con micofenolato de sodio (MPS) con cubierta entérica (720 mg dos veces al día), se evaluaron durante 6 meses 10 pacientes con SB con compromiso mucocutáneo refractario al

tratamiento previo (p. ej., colchicina, azatioprina y esteroides sistémicos) (23). La actividad de la afectación mucocutánea disminuyó significativamente en 8 pacientes en los primeros dos meses, y otros dos pacientes mostraron mejoría a los cuatro meses. No se observaron EA significativos que requirieran la retirada de MPS.

La eficacia de MMF se evaluó en 39 pacientes con SB con diferentes tipos de afectación de órganos (vascular= 26, uveítis=11 y neuro-SB=2) en un estudio retrospectivo (24). Treinta y un pacientes recibieron MMF para el mantenimiento de la remisión y 8 recibieron para la inducción de la remisión. Después de un seguimiento medio de 18 ± 13 meses, 33 (85%) pacientes seguían en tratamiento con MMF. MMF se suspendió solo en 3 pacientes debido a la actividad de la enfermedad. El efecto beneficioso de MMF en 4 pacientes con neuro-SB parenquimatoso también se informó en una serie de casos (25).



Ciclofosfamida

En 2 pequeños estudios retrospectivos, la ciclofosfamida se comparó con otros tratamientos (cirugía o azatioprina y corticoides) para evaluar las tasas de mortalidad en pacientes con SB con afectación de la arteria pulmonar (AP). En el primer estudio, 6 de los 17 pacientes del grupo fallecieron, mientras que los 5 pacientes del grupo de comparación fallecieron (RR 0,35; IC del 95 %: 0,19–0,67). 26 El segundo estudio también mostró una tasa de mortalidad similar (1/4 frente a 5/5) (27). En un estudio retrospectivo, el uso de ciclofosfamida (n=31) en pacientes con SB neuro parenquimatoso severo tuvo una tendencia hacia una mayor tasa de supervivencia libre de eventos al primer año en comparación con el uso de azatioprina (n=12) (RR 0,62, 95). % IC 0,38-1,01) (16). Sin embargo, esta diferencia no se observó a los 5, 7 y 10 años. En otro estudio retrospectivo, la terapia

combinada de ciclofosfamida y corticosteroides (n=7) no proporcionó efectos beneficiosos para prevenir las recaídas en comparación con los corticosteroides solos (n=14) (28).

En un estudio retrospectivo reciente, se evaluó el resultado a largo plazo y los EA en 198 pacientes con SB (93 % hombres) que habían recibido ciclofosfamida entre 1976 y 2006 (29). Las principales indicaciones para el uso de ciclofosfamida fueron vasculares (67 %) y oculares (27 %). La mediana de duración del uso de ciclofosfamida fue de 12 meses y la dosis acumulada fue de 13,5 g. Se observaron EA a corto plazo como cistitis hemorrágica (n=7) e infección (n=4) en 17 (9 %) pacientes. Después de una mediana de seguimiento de 25 años, 15 (8%) pacientes tenían malignidad y 26 (30%) pacientes tenían infertilidad. Entre 52 (26%) pacientes que fallecieron, las principales razones de muerte fueron complicaciones vasculares del SB en 27 (52%), malignidad en 7 (13%) e infección en 5 (10%) pacientes.

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



Talidomida

La eficacia de la talidomida en la afectación mucocutánea se evaluó en un ECA de 24 semanas (30). Se incluyeron 96 pacientes varones con afectación mucocutánea y se probaron dos dosis diferentes (100 mg/día y 300 mg/día) de talidomida. Ambas dosis demostraron ser efectivas para lograr regresión de UO y UG durante 24 semanas en las visitas (RR 21, 95% IC 1.28–343 para 100 mg y RR 19.6, 95% IC 1.19–322 para 300 mg). La talidomida no mostró ningún efecto beneficioso sobre la artritis y el número de lesiones nodulares aumentó en los primeros 2 meses de tratamiento. Sin embargo, los autores informaron que estas lesiones podrían ser una tromboflebitis superficial, que es muy difícil de diferenciar clínicamente de EN. Se suspendió la talidomida debido a sedación severa en 3 pacientes y polineuropatía en 1 paciente. Se desarrolló polineuropatía en 3 pacientes más después de que finalizó el

ensayo. La eficacia de la talidomida en la afectación gastrointestinal refractaria del SB se informó en una serie de casos y una revisión sistemática (RS). Un total de 19 pacientes fueron tratados con talidomida y se obtuvo remisión clínica en 16 (84%) pacientes. 31

Agentes biológicos

Interferón-Alfa

El interferón-alfa se estudió en 2 ECA y varios estudios abiertos y retrospectivos. El primer ECA, que incluyó a 44 pacientes, mostró una reducción significativa de la duración y el dolor de las UO, así como la frecuencia de las UG y las lesiones papulo pustulosas durante los 3 meses de tratamiento (32). Sin embargo, la tasa de RC no fue diferente entre los grupos de placebo e interferón-alfa. El segundo ECA fue un estudio directo que comparó el interferón-alfa y la ciclosporina-A (33). Sin embargo, se terminó prematuramente porque no se



pudo alcanzar el número objetivo de pacientes. Por otra parte, en el análisis de 13 pacientes de cada brazo, el interferón-alfa fue superior a la ciclosporina-A en la remisión ocular, la agudeza visual y la puntuación de uveítis posterior.

Todavía no hay un estudio directo que compare el interferón-alfa con los inhibidores del TNF (TNFis) en el tratamiento de la EB. En una RS se realizó un análisis conjunto de estudios retrospectivos y abiertos con estos dos fármacos (4). Las tasas de remisión de ambos agentes fueron similares (64 % para interferón-alfa frente a 57 % para infliximab). La tasa de remisión sostenida (71 % frente a 44 %) y la tasa de abandono de los corticosteroides (66 % frente a 33 %) fueron mayores con interferón-alfa, mientras que la mejora de la agudeza visual (46 % frente a 76 %) fue mayor con infliximab.

Se encontró que el interferón-alfa es efectivo en el tratamiento de la artritis en 4

estudios observacionales. Tres de ellos reportaron control en todos los pacientes (n=43), y el otro reportó una reducción significativa en la duración media y la frecuencia de la artritis (4).

En un estudio abierto, se logró remisión de compromiso vascular en 9 de 10 pacientes con interferón-alfa. Un resultado similar se observó en un estudio prospectivo (14). Aunque no fue un estudio directo, se observó una tasa de recaída más baja (12 % frente a 45 %) y una tasa de recanalización más alta (86 % frente a 45 %) con interferón-alfa en comparación con azatioprina.

En un único ECA enmascarado, el interferón-alfa pegilado además del tratamiento estándar se comparó con el tratamiento estándar solo (34). Sin embargo, el estudio no cumplió con el resultado primario, que se definió como la disminución del requerimiento de dosis de prednisolona a 10 mg o menos en el mes 12.



Los síntomas similares a los de la gripe fueron los EA informados con mayor frecuencia en los estudios de interferón-alfa. La depresión, la leucopenia, la trombocitopenia, la alopecia y la elevación de las transaminasas fueron otros EA.

Inhibidores de TNF

Cada vez hay más datos sobre TNFis en el tratamiento de SB. Solo se evaluó etanercept en un ECA de 4 semanas. Las UO (9/20 frente a 1/20) y EN (17/20 frente a 5/20) se encontraron significativamente más bajos en el grupo de etanercept en comparación con el placebo (35). No se observaron diferencias en las UG entre 2 grupos. La eficacia de etanercept en UG puede haber sido subestimada debido al pequeño tamaño de la muestra y la corta duración del estudio. También hay 2 ECA que muestran que adalimumab es eficaz en la uveítis no infecciosa (36, 37). Sin embargo, el número de pacientes con SB fue bajo y en estos ensayos no se realizó

un análisis de subgrupos según las enfermedades.

Recientemente se ha publicado una RS y un metaanálisis que evalúan la eficacia de infliximab y adalimumab en la uveítis por SB (38). Se incluyeron artículos publicados entre enero de 2010 y septiembre de 2019 con un mínimo de 10 pacientes y un mínimo de 6 meses de seguimiento. Se incluyeron dieciocho estudios con un total de 968 pacientes (M/F= 65%/35%). Infliximab se evaluó en 10, adalimumab en 4 y ambos agentes en 4 estudios. Aunque el metaanálisis tiene una gran heterogeneidad, se encontró que los TNF eran efectivos para lograr la remisión (68 %), mejorar la agudeza visual (60 %), disminuir el grosor macular central y suspender los corticosteroides (38 %).

Hay dos estudios que comparan la eficacia de infliximab y adalimumab en uveítis. Un estudio abierto multicéntrico de España informó la comparación de infliximab (n = 103) y adalimumab (n = 74) en 177



pacientes con SB con uveítis refractaria a los inmunosupresores clásicos (39). Todos los parámetros oculares mejoraron en ambos grupos después de un año de tratamiento. Por otro lado, se obtuvieron resultados significativamente mejores con adalimumab en vitritis (79% vs 93%), mejor agudeza visual corregida y tasa de retención del fármaco (85% vs 95%). Setenta y ocho pacientes (77%) en el grupo de infliximab y 52 (70%) en el grupo de adalimumab continuaron con inmunosupresores convencionales durante un período de 1 año. La tasa de reducción de prednisona fue similar en ambos grupos. Un estudio multicéntrico de Italia comparó la eficacia de adalimumab e infliximab en 107 pacientes con uveítis no infecciosa, de los cuales 74 tenían uveítis por SB (40). Sesenta y seis (62%) pacientes fueron tratados con adalimumab y 41 (38%) con infliximab. Ambos fármacos fueron efectivos para disminuir los ataques oculares. El porcentaje de pacientes que usaban corticosteroides y la frecuencia de edema macular en el mes 12

y en la última visita fueron significativamente mayores en el grupo de adalimumab en comparación con el grupo de infliximab.

Recientemente se ha publicado la eficacia y seguridad a largo plazo de adalimumab en 462 pacientes con SB con afectación gastrointestinal. 41 La eficacia de adalimumab se evaluó en 383 pacientes y se informó como "notablemente eficaz", "eficaz" o "ineficaz" en el último momento de observación según el criterio del médico. Adalimumab fue "eficaz" en el 41 % y "notablemente eficaz" en el 44 % de los pacientes. La seguridad de adalimumab se evaluó en 462 pacientes. Se informaron EA y EA graves en el 26 % y el 11 % de los pacientes, respectivamente. El EA más frecuente fue la infección (n=47), seguida de la reacción en el lugar de la inyección (n=5) y la tuberculosis (n=3).

Otros dos TNFis, certolizumab y golimumab, también se estudiaron en SB. En el primer estudio, se utilizó certolizumab para diferentes indicaciones



(articular=8, mucocutánea=6, ocular=4, intestinal=4, nerviosa=2) en 13 pacientes con SB con una duración media de la enfermedad de $8,80 \pm 6,9$ años (42). Solo dos de esos pacientes recibieron certolizumab como terapia biológica de primera línea. Seis pacientes (46%) experimentaron un empeoramiento de los síntomas después de $4,16 \pm 1,21$ meses de certolizumab mientras que siete (54%) seguían recibiendo certolizumab en la última visita de seguimiento, después de $9,28 \pm 3,03$ meses de tratamiento. En el segundo estudio, se evaluó la eficacia de golimumab en 17 pacientes con SB (43). Ninguno de esos pacientes recibió golimumab como tratamiento biológico de primera línea. Las indicaciones fueron compromiso articular en 14, compromiso mucocutáneo en 7, compromiso gastrointestinal en 6 y compromiso ocular en 3 pacientes. Las manifestaciones del SB se resolvieron en 16/17 (94,1%) pacientes al tercer mes de golimumab. Se observó una disminución significativa de la actividad de la enfermedad y fue mayor en

los pacientes a los que se les administró conjuntamente FARME que en los que recibieron golimumab como monoterapia.

La eficacia de TNFis se evaluó en un total de 141 pacientes con afectación vascular (venosa y/o arterial) en su mayoría grave o refractaria en 9 estudios retrospectivos. 44, 45 Los datos de remisión estaban disponibles para 126 pacientes, de los cuales 121 (96 %) lograron una remisión completa o parcial.

En 2 estudios retrospectivos se evaluó la eficacia de TNFis en un total de 33 pacientes neuro-SB resistentes a otros inmunosupresores. Dos (6%) pacientes recayeron bajo TNFis y otros 2 recayeron después de la suspensión de TNFis (46, 47).

El uso de primera línea de infliximab biosimilar se evaluó en un pequeño estudio retrospectivo. La remisión se logró en 4 de 6 pacientes usando infliximab biosimilar de primera línea (48). El cambio de infliximab original a biosimilar se evaluó en 2 estudios retrospectivos pequeños. El



primer estudio informó sobre 3 pacientes que fracasaron después de cambiar de original a infliximab biosimilar (49). En el segundo estudio, 13 pacientes cambiaron a infliximab biosimilar después de $106,92 \pm 46,37$ meses de tratamiento con infliximab original (50). Únicamente 2 pacientes abandonaron el biosimilar-infliximab por recidiva de la afectación mucocutánea a los 6 meses.

La inmunogenicidad de infliximab en pacientes con SB se evaluó en un estudio controlado (51). Se compararon muestras de suero de 66 pacientes consecutivos con SB (51 M, 15 F, edad media 37 ± 9) tratados con infliximab con pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn tratados de manera similar. Los niveles de anticuerpos anti-infliximab en SB (6 %) fueron inferiores a los de la artritis reumatoide (19 %) y la enfermedad de Crohn (12 %), pero ligeramente superiores a los de la espondilitis anquilosante (2 %).

Inhibidores de IL-1

Gevokizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-1 β , demostró una inhibición rápida y sostenida de la inflamación intraocular en un estudio abierto de prueba de concepto (n=7) y un estudio no controlado de Fase II (n=21) (52, 53). Sin embargo, el ensayo de Fase III controlado con placebo (n=83) finalizó prematuramente porque no se cumplió el criterio principal de valoración, el tiempo hasta el siguiente ataque ocular (54).

Recientemente, una RS evaluó la eficacia de todos los inhibidores de IL-1 en SB (55). Se revisaron todo tipo de estudios, incluidos informes de casos y cartas al editor. La eficacia de anakinra se evaluó en 15, canakinumab en 8 y ambos fármacos en 4 estudios (218 pacientes). Se observaron algunos efectos beneficiosos de los inhibidores de IL-1 sobre la afectación mucocutánea, ocular y articular. Los autores sugirieron que los inhibidores de IL-1 pueden ser una opción



terapéutica alternativa en algunos grupos de compromiso de SB.

Tocilizumab

Hay varias series de casos pequeños que informan la eficacia de tocilizumab en SB. 56 Un total de 47 pacientes que habían sido tratados con tocilizumab fueron evaluados en una RS. Tocilizumab resultó eficaz en la afectación ocular, vascular y neurológica y en la amiloidosis secundaria. Por otro lado, tocilizumab no mostró la misma eficacia en la afectación mucocutánea, articular y gastrointestinal. Además, se notificó exacerbación como reacción paradójica en hallazgos mucocutáneos con tocilizumab (57–59).

Secukinumab

Secukinumab (300 mg cada 2 semanas o cada 4 semanas), se evaluó en un ECA para el tratamiento de la uveítis por SB (n=118) (60). El criterio principal de valoración, la reducción de la tasa de

ataques oculares, no se logró con ninguna de las dosis del ensayo (DM 0,0, IC del 95 % 9,9–9,9 para secukinumab q2w y MD 3,80, IC del 95 % 7,41–15,01 para secukinumab q4w). Secukinumab tuvo que suspenderse en dos pacientes con EA ocular y cinco pacientes con EA no ocular.

Después de demostrar la eficacia de secukinumab en la afectación mucocutánea y articular en un pequeño estudio (n=5), el mismo grupo publicó datos de eficacia y seguridad a largo plazo para 15 pacientes (61, 62). Se incluyeron pacientes que presentaban manifestaciones activas mucocutáneas y articulares refractarias a colchicina, FARME convencionales y al menos un TNFi. Se obtuvo respuesta (completa o parcial) en el 87% de los pacientes a los 6 meses y en todos los pacientes a los 24 meses. Se detectó infección por *Candida* en dos pacientes. Por otro lado, hay algunos informes de casos que informan la exacerbación de los síntomas de SB o la aparición de SB de novo (63–65). En otro paciente con un diagnóstico previamente

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



conocido de SB y AS, se desarrolló una nueva afectación gastrointestinal además de la exacerbación de los hallazgos mucocutáneos y articulares bajo secukinumab (63).

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL12/23. La eficacia de ustekinumab en UO se evaluó en 2 estudios. El primer estudio incluyó a 14 pacientes con SB en los que las UO eran resistentes a la colchicina. 66 pacientes recibieron ustekinumab 90 mg en la semana 0, 4 y luego cada 12 semanas. El sesenta y cuatro por ciento de los pacientes lograron RC, que se definió como ausencia de UO en la semana 12. El mismo grupo también informó sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de ustekinumab en un estudio multicéntrico, prospectivo y abierto en 30 pacientes con SB (67). Los criterios de inclusión fueron los mismos que en el estudio anterior. La RC se logró en el 60 % y el 89 % de los pacientes en

las semanas 12 y 24, respectivamente. Cuatro pacientes suspendieron ustekinumab por EA (cefalea) en 1 paciente y activación de SB (síntomas oculares, vasculares, mucocutáneos y articulares) en 3 pacientes.

Moléculas pequeñas

Apremilast

Se evaluó un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (30 mg dos veces al día) en dos ECA (n=111, n=207) diseñados para evaluar la respuesta a las UO en pacientes con SB (tabla 1) (68, 69). En ambos ensayos, todos los criterios de valoración relacionados con la UO mostraron una mejoría significativamente mayor con apremilast en comparación con el placebo. Además de estos dos ensayos, también hay estudios observacionales publicados que investigan la seguridad y eficacia de apremilast en pacientes con SB. Se observó una reducción significativa en el número de UO y UG, y se logró una



mejora espectacular en la CdV. En el otro estudio observacional (n=51), se evaluaron hallazgos clínicos como lesiones foliculares y síntomas intestinales además de UO y UG y se informó una mejoría (70). La eficacia de apremilast sobre la afectación articular también se evaluó en otro estudio observacional. Entre 30 pacientes que tenían afectación articular refractaria, el 65 % tuvo una respuesta completa y el 17 % una respuesta parcial a los 6 meses (71). Apremilast fue generalmente bien tolerado, y los principales eventos adversos se relacionaron con el sistema gastrointestinal.

Tofacitinib

Se utilizó un inhibidor de JAK (5 mg dos veces al día) en un pequeño grupo (n=7) para demostrar la eficacia en pacientes con SB refractario (tabla 1). 72 Los signos clínicos y los parámetros de laboratorio se siguieron durante 12 a 24 semanas. Se reportó mejoría en los síntomas clínicos en

cuanto al compromiso vascular y articular, mientras que las manifestaciones gastrointestinales respondieron pobremente. Dos pacientes retiraron tofacitinib por infección por herpes zoster. Otro estudio reportó 13 pacientes con SB con uveítis refractaria. Se obtuvo una mejora rápida y sostenida de la agudeza visual y la inflamación intraocular en 10 (77%) pacientes (73). Tres pacientes tuvieron brotes y un paciente tuvo infección por herpes zoster.

ABORDAJE QUIRÚRGICO E INTERVENCIONES

Los aneurismas de las arterias periféricas generalmente requieren una intervención quirúrgica. Los injertos endovasculares, la cirugía de derivación, la ligadura y la interposición de injertos son procedimientos potenciales en estos pacientes. La ligadura arterial periférica se informó en 4 estudios retrospectivos (4). Entre un total de 20 pacientes, se produjeron recaídas en cinco y muerte en

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



uno. La cirugía de by-pass se evaluó en un total de 32 pacientes en 5 estudios retrospectivos. Ocurrieron recaídas en 11 (34%), oclusión en 5 (16%) y muerte en 6 (14%) pacientes. La interposición del injerto se informó en un total de 48 pacientes. Catorce (29%) pacientes experimentaron oclusión del injerto, 13 (27%) recayeron y 7 (15%) fallecieron.

La hemorragia pulmonar por aneurisma de AP (AP) es una de las complicaciones más mortales del SB y requiere intervención urgente. En una serie retrospectiva, se notificó la muerte en 6 (75 %) de 8 pacientes después de la cirugía abierta y en 4 (57 %) de 7 pacientes después de la embolización AP (4). Los procedimientos quirúrgicos abiertos tuvieron tasas de mortalidad más altas en cohortes anteriores. En un estudio reciente publicado en nuestro centro la tasa de mortalidad fue menor en 9 pacientes intervenidos mediante cirugía abierta (74). En 6 pacientes se realizó lobectomía por aneurisma gigante. Se realizaron decorticaciones y procedimientos

pleurales en un paciente cada uno debido a una fístula broncopleural después de la embolización de espiral PA y neumotórax debido a grandes cavidades. Dos (22%) pacientes fallecieron después de la lobectomía. Uno falleció a los 3 meses de la cirugía por hemoptisis masiva y el otro a los 12 meses de la cirugía por síndrome de Budd-Chiari.

La hemoptisis refractaria debida al agrandamiento de la arteria bronquial se puede ver en pacientes con afectación de la AP. En un estudio retrospectivo, se realizó embolización de arterias bronquiales en 6 pacientes. 75 Un paciente falleció a las 3 semanas del procedimiento por hipertensión pulmonar grave. Se observaron infarto pulmonar y hemiparesia en un paciente cada uno. Los 5 restantes estuvieron bajo seguimiento de 5 meses a 9 años.

Se realizó endarterectomía en 9 pacientes con SB e hipertensión tromboembólica crónica. La endarterectomía proporcionó una mejoría sintomática en ocho pacientes

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



durante una mediana de seguimiento de 24 meses y resultó en la muerte de 1 paciente un mes después de la cirugía (76). Dado que la terapia inmunosupresora es la principal modalidad de tratamiento en la afectación venosa en el SB, generalmente no se necesitan procedimientos invasivos. Cuarenta y un pacientes con SB vascular que tuvieron procedimientos invasivos fueron evaluados en una serie de casos y RS. En general, 22 (54%) tuvieron un resultado desfavorable. El infarto de íleon y la perforación de la pared de la vena cava-duodenal se detectaron como complicaciones mayores (77).

MANEJO SEGÚN MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El manejo del SB se planifica de acuerdo con los órganos y sistemas involucrados, la gravedad del compromiso y la actividad de la enfermedad (3). El agente tradicional de primera línea para el manejo de la afectación de piel, mucosas y articulaciones ha sido la colchicina. Sin

embargo, como se explicó anteriormente, su eficacia puede estar limitada para las UO y se puede preferir apremilast en pacientes con UO y UG recurrentes. Se han utilizado azatioprina, interferón-alfa y TNFis en pacientes refractarios. Ustekinumab, secukinumab, inhibidores de IL-1 y tofacitinib se han probado con cierto éxito para estas manifestaciones (55, 61, 62, 66, 67, 72).

Para pacientes con panuveítis posterior o panuveítis activa es imperativo el uso de agentes inmunosupresores o biológicos junto con corticoides. Los agentes inmunosupresores comúnmente utilizados son azatioprina, ciclosporina-A y micofenolato. Los agentes biológicos que incluyen interferón-alfa y TNFis pueden usarse como primera línea en casos que amenazan la vista o en pacientes con uveítis resistente al tratamiento. También se han informado experiencias con el uso beneficioso de los inhibidores de IL-1 e IL-6 (55, 56).

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



Los aneurismas arteriales, la complicación más temida del SB, se trata con corticosteroides a dosis altas, típicamente 3 pulsos de 1 gr de metilprednisolona intravenosa seguido de 1 mg/kg de prednisolona que se reduce durante 6 meses, junto con ciclofosfamida o TNFi. Los posibles efectos adversos a corto y largo plazo con ciclofosfamida han llevado a un mayor uso de TNFi, que también parece ser efectivo. Las intervenciones quirúrgicas o endovasculares pueden ser necesarias para los aneurismas aórticos y de las arterias periféricas y es importante realizarlas junto con una inmunosupresión eficaz para prevenir complicaciones (3).

La trombosis venosa en el SB es inmunomediada y, por tanto, requiere tratamiento con inmunosupresores. Se puede preferir la azatioprina como tratamiento de primera línea, pero la recanalización del trombo no siempre es posible y se pueden observar recurrencias. El interferón-alfa y el TNFi parecen ser más efectivos y pueden preferirse en pacientes recurrentes (14). El uso de

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

anticoagulantes no está universalmente aceptado, debido al fracaso en la prevención de recurrencias en estudios retrospectivos y al riesgo de hemorragia fatal en caso de aneurismas arteriales concomitantes. La afectación venosa más grave, incluida la trombosis de la vena cava superior e inferior, la trombosis de la vena hepática y la trombosis intracardíaca, debe tratarse con ciclofosfamida o TNFi, de forma similar a la afectación arterial. La trombosis del seno venoso cerebral debe tratarse con dosis altas de glucocorticoides. Dado que la recaída de no es frecuente, no se recomienda el uso de inmunosupresores de primera línea. También la adición de anticoagulantes es controvertida por el riesgo de acompañar AAP. Después de la detección de AAP, se puede agregar un anticoagulante a corto plazo (3 a 6 meses). Si hay papiledema persistente a pesar de este tratamiento, se puede considerar la derivación lumboperitoneal. Las úlceras de pierna (UP) en SB pueden estar asociadas con trombosis venosa profunda, vasculitis y



pododermatitis gangrenosa (78). Las UP suelen tener un curso crónico recurrente y son refractarios al tratamiento. El tratamiento de la UP venosa relacionada con el SB en ausencia de un componente inflamatorio consiste en terapia de compresión y cuidado de la herida como en la UP venosa asociada con condiciones distintas al SB. La vasculitis y la UP tipo pododermatitis gangrenosa en el SB suelen requerir inmunosupresores.

El riesgo de discapacidad física y cognitiva permanente debido a la afectación del sistema nervioso exige un tratamiento agresivo con altas dosis de corticosteroides e inmunosupresores. Azatioprina, MMF y TNFi son los agentes más utilizados. Se informó que tocilizumab brinda beneficios en varios pacientes refractarios con compromiso del sistema nervioso parenquimatoso (56).

Se puede utilizar azatioprina en pacientes con úlceras intestinales y se puede añadir TNFi monoclonal en casos refractarios o graves. La talidomida también ha

mostrado beneficios (31). El tratamiento con derivados del 5-ASA puede ser suficiente para pacientes con úlceras leves (12, 79). Curiosamente, el síndrome mielodisplásico (SMD) se observó en algunos casos refractarios de afectación gastrointestinal. El tratamiento de SMD parece proporcionar más beneficios que los inmunosupresores en tales casos (80, 81).

TRATAMIENTO DEL ENFOQUE OBJETIVO Y SEGUIMIENTO DE ENFERMEDADES

El enfoque de tratar al objetivo, donde los pacientes son tratados con el objetivo de obtener un objetivo predefinido y monitoreados con modalidades de evaluación estándar dentro de intervalos de tiempo estándar, ha sido popular en reumatología, ya que se sugiere que este enfoque proporciona mejores resultados a largo plazo. Esto seguramente también es un objetivo deseable para SB. Sin embargo, aún no está disponible una estrategia establecida de tratamiento para



el objetivo para SB. Es obvio que una estrategia única no sería aplicable a todos los pacientes debido a la heterogeneidad del fenotipo clínico en el SB.

En pacientes que solo tienen lesiones mucocutáneas, el objetivo del tratamiento es mantener una CdV óptima. La presencia de lesiones mucocutáneas puede no ser posible en una buena proporción de pacientes, incluso con agentes biológicos. Es necesario identificar un estado de actividad de la enfermedad mínimo aceptable para evitar un riesgo excesivo causado por el tratamiento, cuando se trata de obtener control. Lo mismo ocurre con la afectación articular, ya que la artritis en el SB suele seguir un curso recurrente sin erosiones ni daños. Por otro lado, para la afectación de órganos, el manejo y la prevención de las recurrencias deben estar dirigidas a prevenir el daño y la pérdida permanente de la función. La evaluación de la enfermedad durante el seguimiento comprende la evaluación clínica y de laboratorio de rutina, así como modalidades como la angiografía con

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

fluoresceína para la afectación ocular, imágenes con angiografía por TC o RM, o ecografía Doppler venosa para la afectación vascular, resonancia magnética craneal para la afectación del sistema nervioso y colonoscopia para enfermedades gastrointestinales.

La predicción de recaídas y la determinación de pacientes que requieren un tratamiento agresivo es más desafiante. Se cree que la presencia de fuga capilar en la angiografía con fluoresceína predice un peor resultado para la uveítis y se utiliza comúnmente para guiar las decisiones de tratamiento. La falta de fugas se considera obligatoria antes de disminuir los inmunosupresores. Para la afectación venosa, la falta de recanalización de la trombosis en la ecografía Doppler demostró ser el mejor predictor de recaídas. Las úlceras intestinales pueden ser asintomáticas hasta que alcanzan un tamaño y profundidad considerables. La colonoscopia solía ser la modalidad de elección para el seguimiento de pacientes con compromiso gastrointestinal. Un



estudio reciente mostró que los niveles de calprotectina fecal tienen buena sensibilidad para predecir úlceras gastrointestinales activas. Las recaídas son menos frecuentes con la afectación del sistema nervioso en el SB, en comparación con otras manifestaciones. El seguimiento estrecho de los síntomas neurológicos y la función cognitiva es la clave, ya que no existen modalidades de diagnóstico para predecir una recaída del compromiso del sistema nervioso.

Otro componente de la definición de un enfoque de tratamiento para el objetivo es determinar la frecuencia óptima de evaluación. Aunque no se dispone de una estrategia basada en la evidencia, los pacientes con afectación de órganos activos suelen ser vistos cada 1 a 3 meses hasta que se obtiene la remisión. Para la afectación arterial y del sistema nervioso, esto puede ser incluso cada 2 semanas, para garantizar una supresión rápida de la inflamación y evitar la acumulación de daños. Los pacientes que han obtenido la remisión son seguidos cada 3 a 4 meses

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023

por posibles recurrencias. Para los pacientes con afectación mucocutánea y articular, la frecuencia de seguimiento suele ser de 3 a 6 meses durante los primeros años del SB. Esto no es solo para monitorear el curso de la afectación mucocutánea, sino también para el reconocimiento temprano de cualquier afectación de órganos. La frecuencia de las visitas de seguimiento puede reducirse con los años,

CONCLUSION

Como se resume en esta revisión, la mayoría de los datos sobre el tratamiento de la afectación de órganos importantes se basan en estudios observacionales y retrospectivos. Una de las razones de la escasez de ECA puede ser la necesidad de medidas de resultado estandarizadas y validadas en SB. El conjunto básico de dominios recientemente publicado y respaldado por OMERACT es un paso importante, pero aún queda mucho por hacer para desarrollar un conjunto básico



de medidas de resultado para SB (82). Ensayos controlados y especialmente ensayos directos que evalúan la eficacia de los agentes biológicos, incluidos los inhibidores de TNFi, interferón-alfa, IL-1 e IL-6, un estudio controlado de anticoagulantes para la afectación venosa y estudios que comparan diferentes estrategias de tratamiento, incluido el tratamiento escalonado. se necesita un tratamiento ascendente o descendente. La colaboración internacional es importante para lograr esto y brindar una atención óptima a los pacientes con SB, que es una condición relativamente rara en muchas partes del mundo.

REFERENCIAS

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behcet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):119. doi: 10.1038/nrrheum.2018.3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, et al. Etiopathogenesis of Behcet's disease. *Autoimmun Rev.* 2010;9(4):241–245. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):808–818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. OzUGler Y, Leccese P, Christensen R, et al. Management of major organ involvement of Behcet's syndrome: a systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(12):2200–2212. doi: 10.1093/rheumatology/key242 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Leccese P, OzUGler Y, Christensen R, et al. Management of skin, mucosa and joint involvement of Behcet's syndrome: a



systematic review for update of the EULAR recommendations for the management of Behcet's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):752–762. doi:

10.1016/j.semarthrit.2018.05.008

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

6. Aktulga E, Altac M, Muftuoglu A, et al. A double blind study of colchicine in Behcet's disease. *Haematologica.* 1980;65(3):399–402. [PubMed] [Google Scholar]

7. Yurdakul S, Mat C, Tuzun Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behcet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2686–2692. doi:

10.1002/1529-0131(200111)44:11<2686::AID-

ART448>3.0.CO;2-H [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

8. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Tehrani Banihashemi A, et al. Colchicine versus placebo in Behcet's disease: randomized, double-blind, controlled crossover trial. *Mod Rheumatol.*

2009;19(5):542–549. doi:

10.3109/s10165-009-0200-2 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

9. Hamuryudan V, Hatemi G, Tascilar K, et al. Colchicine in Behcet syndrome: a long term survey of patients in a controlled trial. *J Rheumatol.* 2014;41(4):735–738. doi:

10.3899/jrheum.130847 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

10. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322(5):281–285. doi:

10.1056/NEJM199002013220501

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

11. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):769–774. doi:

10.1002/art.1780400425 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

12. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, Erzin Y, Yazici H, Celik AF. Characteristics, treatment, and long-term



Outcome of gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome: a stroke-compliant observational study from a dedicated multidisciplinary center. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3348. doi: 10.1097/MD.0000000000003348 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

13. Jung YS, Cheon JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(4):750–757. doi: 10.1002/ibd.21757 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

14. Ozugler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(4):799–806. [PubMed] [Google Scholar]

15. Girgin S, Yurumez S, Omma A, et al. Comparison of relapse rates in Behcet's disease with venous involvement on

different doses of azathioprine therapy, a retrospective observational study. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:562–566. doi: 10.1111/1756-185X.14075 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Noel N, Bernard R, Wechsler B, et al. Long-term outcome of neuro-Behcet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1306–1314. doi: 10.1002/art.38351 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Fresko Y, Mat C, Yurdakul S, Yazici H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J*. 2002;4(11 Suppl):928–930. [PubMed] [Google Scholar]

18. BenEzra D, Cohen E, Chajek T, et al. Evaluation of conventional therapy versus cyclosporine A in Behcet's syndrome. *Transplant Proc*. 1988;20(3 Suppl 4):136–143. [PubMed] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



19. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, et al. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol.* 1992;76(4):241–243. doi: 10.1136/bjo.76.4.241 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, KoUGre M, Inaba G. DUOble-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behcet's disease. *Lancet.* 1989;1(8647):1093–1096. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92381-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Celiker H, Kazokoglu H, Direskeneli H. Conventional immunosuppressive therapy in severe Behcet's Uveitis: the switch rate to the biological agents. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):261. doi: 10.1186/s12886-018-0929-5 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Adler YD, Mansmann U, ZUObUOLis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneUOs Adamantiades-Behcet's disease. *Dermatology.* 2001;203(4):322–324. doi: 10.1159/000051781 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Kose O, Simsek I, Pay S. Mycophenolate sodium in the treatment of mucocutaneUOs Behcet's diseases. *Int J Dermatol.* 2011;50(7):895–896. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04505.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Esatoglu SN, Cemre E, Hamuryudan V, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of major organ involvement of patients with behçet's syndrome. *Eur Congress Rheumatol.* 2019;12–15(June):2019. [Google Scholar]
25. Shugaiv E, Tuzun E, Mutlu M, Kiyat-Atamer A, Kurtuncu M, Akman-Demir G. Mycophenolate mofetil as a novel immunosuppressant in the treatment of neuro-Behcet's disease with parenchymal involvement: presentation of fUOr cases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(4 Suppl 67):S64–67. [PubMed] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



26. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol.* 1994;33(1):48–51. doi: 10.1093/rheumatology/33.1.48 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Saba D, Saricaoglu H, Bayram AS, et al. Arterial lesions in Behcet's disease. *Vasa.* 2003;32(2):75–81. doi: 10.1024/0301-1526.32.2.75 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Yoon DL, Kim YJ, Koo SB, Kim YG, Lee CK, Yoo B. Neuro-behcet's disease in South Korea: clinical characteristics and treatment response. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(4):453–458. doi: 10.1111/1756-185X.12265 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Ugurcan M, Esatoglu SN, Hamuryudan V, et al. Long term follow-up of Behcet's syndrome patients treated with cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2264–2271. doi: 10.1093/rheumatology/kez598 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al. Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998;128(6):443–450. doi: 10.7326/0003-4819-128-6-199803150-00004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Hatemi I, Hatemi G, Pamuk ON, Erzin Y, Celik AF. TNF-alpha antagonists and thalidomide for the management of gastrointestinal Behcet's syndrome refractory to the conventional treatment modalities: a case series and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(6 Suppl 94):S129–137. [PubMed] [Google Scholar]
32. Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol.* 2002;138(4):467–471. doi: 10.1001/archderm.138.4.467 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



33. Kötter I, Vonthein R, Schoenfish B, et al. Interferon alpha2a versus cyclosporin a for the treatment of severe ocular behcet's disease – a prospective, randomised, single blind, national multicenter trial (INCYTOB). Annual Eur Congress Rheumatol. 2016. London, United Kingdom. [Google Scholar]
34. Lightman S, Taylor SR, Bunce C, et al. Pegylated interferon-alpha-2b reduces corticosteroid requirement in patients with Behcet's disease with upregulation of circulating regulatory T cells and reduction of Th17. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1138–1144. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205571 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. J Rheumatol. 2005;32(1):98–105. [PubMed] [Google Scholar]
36. Jaffe GJ, Dick AD, Brezin AP, et al. Adalimumab in patients with active noninfectious uveitis. N Engl J Med. 2016;375(10):932–943. doi: 10.1056/NEJMoa1509852 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. NUGyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled Phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10050):1183–1192. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31339-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Hu Y, Huang Z, Yang S, Chen X, Su W, Liang D. Effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor-alpha agents treatment in behcets' disease-associated uveitis: a systematic review and meta-analysis. Front Pharmacol. 2020;11:941. doi: 10.3389/fphar.2020.00941 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Atienza-Mateo B, Martin-Varillas JL, Calvo-Rio V, et al. Comparative study of

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



infliximab versus adalimumab in refractory uveitis due to behcet's disease: national multicenter study of 177 cases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(12):2081–2089. doi: 10.1002/art.41026 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

40. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. Comparative efficacy between adalimumab and infliximab in the treatment of non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis, and panuveitis: a retrospective observational study of 107 patients. *Clin Rheumatol.* 2019;38(2):407–415. doi: 10.1007/s10067-018-4228-6 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

41. Suzuki Y, Hagiwara T, Kobayashi M, Morita K, Shimamoto T, Hibi T. Long-term safety and effectiveness of adalimumab in 462 patients with intestinal Behcet's disease: results from a large real-world observational study. *Intest Res.* 2020. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

42. Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, et al. Certolizumab Pegol treatment in Behcet's disease with different organ involvement: a multicenter retrospective observational study. *Mod Rheumatol.* 2017;27(6):1031–1035. doi: 10.1080/14397595.2017.1285857 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Vitale A, Emmi G, Lopalco G, et al. Long-term efficacy and safety of golimumab in the treatment of multirefractory Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2017;36(9):2063–2069. doi: 10.1007/s10067-017-3627-4 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

44. Aksoy A, Yazici A, Omma A, et al. Efficacy of TNFalpha inhibitors for refractory vascular Behcet's disease: a multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(2):256–261. doi: 10.1111/1756-185X.13778 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

45. Li L, Liu JJ, Yu X, et al. [Efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor alpha



monoclonal antibodies in 16 patients with severe/refractory vasculo Behcet's disease]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2020;59(4):303–308. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112138-20190730-00527 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

46. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, et al. Efficacy of anti-tnfalpa in severe and refractory neuro-behcet disease: an oSBervational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(23):e3550. doi: 10.1097/MD.0000000000003550 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Zeydan B, UyUGnoglul U, Saip S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3(5):e258. doi: 10.1212/NXI.0000000000000258 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Dincses E, Esatoglu SN, OzUGler Y, et al. Biosimilar infliximab for Behcet's

syndrome: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121(6):111–115. [PubMed] [Google Scholar]

49. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, KalUOdi O. Rapid loss of efficacy of biosimilar infliximab in three patients with Behcet's disease after switching from infliximab originator. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(4):288–290. doi: 10.5152/eurjrheum.2017.16112 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Lopalco G, Venerito V, Cantarini L, Emmi G, Prisco D, Iannone F. Long-term effectiveness and safety of switching from originator to biosimilar infliximab in patients with Behcet's disease. *Intern Emerg Med*. 2019;14(5):719–722. doi: 10.1007/s11739-018-1970-3 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Esatoglu SN, Akkoc-Mustafayev FN, OzUGler Y, et al. Immunogenicity of infliximab among patients with behcet syndrome: a controlled study. *Front Immunol*. 2020;11:618973. doi:

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



10.3389/fimmu.2020.618973 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. UGI A, Tugal-Tutkun I, Dinarello CA, et al. Interleukin-1beta-reUGlating antibody XOMA 052 (gevokizumab) in the treatment of acute exacerbations of resistant uveitis of Behcet's disease: an open-label pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(4):563–566. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-155143 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Tugal-Tutkun IM, Kadayifcilar SM, Khairallah MM, et al. Safety and efficacy of gevokizumab in patients with behcet's disease uveitis: results of an exploratory phase 2 study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(1):62–70. doi: 10.3109/09273948.2015.1092558 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De CordUOe A, Bernard-Poenaru O, UGI A. Use of gevokizumab in patients with behcet's disease uveitis: an international, randomized, dUOble-masked, placebo-

controlled study and open-label extension study. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(7):1023–1033. doi: 10.1080/09273948.2017.1421233 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, et al. The right place of interleukin-1 inhibitors in the treatment of Behcet's syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2019;39(6):971–990. doi: 10.1007/s00296-019-04259-y [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behcet's disease: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(4):797–804. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.05.017 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Emmi L, Cantarini L, Prisco D. Tocilizumab-induced exacerbation of mucosal ulcers in a patient with multi-refractory Behcets disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(1):e1–2. doi:

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023



10.1016/j.semarthrit.2016.03.006

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Cantarini L, Lopalco G, Vitale A, et al.

Paradoxical mucocutaneous flares in a case of Behcet's disease treated with tocilizumab. Clin Rheumatol.

2015;34(6):1141–1143. doi:

10.1007/s10067-014-2589-z [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

59. Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack

of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behcet's syndrome: report of two cases. Rheumatology (Oxford).

2013;52(10):1923–1924. doi:

10.1093/rheumatology/ket130 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

60. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et

al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. Ophthalmology.

2013;120(4):777–787. doi:

10.1016/j.ophtha.2012.09.040

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy

of the anti-IL 17 secukinumab in refractory Behcet's syndrome: a preliminary study. J Autoimmun.

2019;97:108–113. doi:

10.1016/j.jaut.2018.09.002 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

62. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, et al.

Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behcet's phenotype: a multicentre study. Ann Rheum Dis.

2020;79(8):1098–1104. doi:

10.1136/annrheumdis-2020-217108

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

63. Dincses E, Yurttas B, Esatoglu SN,

Melikoglu M, Hamuryudan V, Seyahi E. Secukinumab induced Behcet's syndrome: a report of two cases. Oxf Med Case Rep.

2019;2019(5):omz041. doi:

10.1093/omcr/omz041 [PMC free article]

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

64. Calleja Algarra A, Aragon MiUGel R,

Andres Lencina JJ, et al. Behcet's-like



disease during secukinumab treatment: new paradoxical reaction? *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(1):116–118. [PubMed] [Google Scholar]

65. Barrado-Solis N, Rodrigo-Nicolas B, De la Morena-barrio I, et al. Report of two cases of Behcet's disease developed during treatment with secukinumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):e587–e589. doi: 10.1111/jdv.16454 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

66. MirUOse A, Barete S, Monfort JB, et al. Ustekinumab for Behcet's disease. *J Autoimmun.* 2017;82:41–46. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

67. MirUOse A, Barete S, Desbois AC, et al. Long-term UOutcome of ustekinumab therapy for behcet's disease. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(10):1727–1732. doi: 10.1002/art.40912 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

68. Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, et al. Apremilast for Behcet's syndrome--a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1510–1518. doi: 10.1056/NEJMoa1408684 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, et al. Trial of apremilast for oral ulcers in behcet's syndrome. *N Engl J Med.* 2019;381(20):1918–1928. doi: 10.1056/NEJMoa1816594 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

70. Atienza-Mateo B, Martin-Varillas JL, Grana J, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behcet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 127(5):69–75. [PubMed] [Google Scholar]

71. Vieira M, Buffier S, Vautier M, et al. Apremilast in refractory behcet's syndrome: a multicenter oSBervational study. *Front Immunol.* 2020;11:626792. doi: 10.3389/fimmu.2020.626792 [PMC



free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

72. Liu J, HUO Y, Sun L, et al. A pilot study of tofacitinib for refractory Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1517–1520. doi:

10.1136/annrheumdis-2020-217307

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

73. Liu J, Zhao C, Zheng W. Response to: 'Correspondence on 'A pilot study of tofacitinib for refractory Behcet's syndrome'' by ZUO et al. *Ann Rheum Dis.* 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219828 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

74. Tuzun H, Seyahi E, UGzelant G, et al. Surgical treatment of pulmonary complications in behcet's syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;30(3):369–378. doi:

10.1053/j.semtcvs.2018.07.008 [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

75. Esatoglu SN, Seyahi E, UUGrlu S, et al. Bronchial artery enlargement may be

the cause of recurrent haemoptysis in Behcet's syndrome patients with pulmonary artery involvement during follow-up. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6 Suppl 102):92–96. [PubMed] [Google Scholar]

76. Yildizeli SO, Yanartas M, Tas S, et al. UOcomes of patients with behcet's syndrome after pulmonary endarterectomy. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(2):187–192. doi: 10.1055/s-0037-1604411 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

77. Dincses E, Esatoglu SN, Fresko I, Melikoglu M, Seyahi E. UOcome of invasive procedures for venUOs thrombosis in Behcet's syndrome: case series and systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 121(6):125–131. [PubMed] [Google Scholar]

78. Jung JY, Kim DY, Bang D. Leg ulcers in Behcet's disease. *Br J Dermatol.* 2008;158(1):178–179. doi:



10.1111/j.1365-2133.2007.08234.x

[PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Long-term clinical UOcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behcet disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(5):e38–45. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182431d56 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Soysal T, Salihoglu A, Esatoglu SN, et al. Bone marrow transplantation for Behcet's disease: a case report and systematic review of the literature. *Rheumatology* (Oxford). 2014;53(6):1136–1141. doi: 10.1093/rheumatology/ket479 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Yilmaz U, Ar MC, Esatoglu SN, et al. How to treat myelodysplastic syndrome with clinical features resembling Behcet syndrome: a case-based systematic review. *Ann Hematol.* 2020;99(6):1193–1203. doi: 10.1007/s00277-020-03951-5 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Hatemi G, Meara A, OzUGler Y, et al. The OMERACT core set of domains for UOcome measures in behcet syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020. doi: 10.1002/acr.24511 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

Recibido: 31/01/2023

Aceptado: 14/2/2023