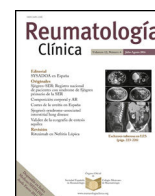




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Artículo especial

Recomendaciones SER sobre el tratamiento del síndrome de Behçet refractario



Clara Moriano Morales^{a,1}, Jenaro Graña Gil^{b,1}, Noé Brito García^{c,*,1,2}, José Luis Martín Varillas^{d,e,1}, Vanesa Calvo del Río^{e,1}, Patricia Moya Alvarado^{f,1}, Francisco Javier Narváez García^{g,1}, Gerard Espinosa^{h,1}, Petra Díaz del Campo Fontecha^{c,1}, Mercedes Guerra Rodríguez^{c,1}, José Mateo Arranz^{i,1}, Manuela López Gómez^{j,1}, Félix Manuel Francisco Hernández^{k,2}, M. Mar Trujillo^{l,2}, Raquel dos Santos Sobrín^{m,2}, Juan Ignacio Martín Sánchez^{n,2}, Jesús Maese Manzano^{o,2} y Julio Suárez Cuba^p

^a Servicio de Reumatología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^b Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), A Coruña, España

^c Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital de Laredo, Laredo, Cantabria, España

^e Grupo de Inmunopatología, Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Santander, Cantabria, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^h Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, España

ⁱ Unidad de Hemostasia y Trombosis, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^j Asociación Española de la Enfermedad de Behçet, Madrid, España

^k Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^l Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

ⁿ Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Centro de Investigación Biomédica de Aragón (CIBA), Zaragoza, España

^o Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^p Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de noviembre de 2023

Aceptado el 4 de diciembre de 2023

On-line el 3 de enero de 2024

Palabras clave:

Enfermedad de Behçet

Síndrome de Behçet

Fenotipos

Refractario

Difícil de tratar

Úlceras aftosas

Vasculo-Behçet

Trombosis

Aneurisma

Neuro-Behçet

Neuro-Behçet parenquimatoso

Entero-Behçet

Behçet gastrointestinal

R E S U M E N

Objetivo: Elaborar recomendaciones multidisciplinares, basadas en la evidencia disponible y el consenso de expertos, para el manejo terapéutico de los pacientes con síndrome de Behçet refractario (difícil de tratar, resistente grave, recidivante grave) al tratamiento convencional.

Métodos: Un panel de expertos identificó preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Estas preguntas fueron reformuladas en formato PICO –paciente, intervención, comparación, outcome o desenlace–. A continuación, se realizaron revisiones sistemáticas; la evaluación de la calidad de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*. Tras esto, el panel multidisciplinar formuló las recomendaciones.

Resultados: Se seleccionaron 4 preguntas PICO relativas a la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos en los pacientes con síndrome de Behçet con manifestaciones clínicas refractarias a terapia convencional, relacionadas con los fenotipos mucocutáneo y/o articular, vascular, neurológico-parenquimatoso y gastrointestinal. Se formularon un total de 7 recomendaciones estructuradas por pregunta, con base en la evidencia encontrada y el consenso de expertos.

Conclusiones: El tratamiento de las manifestaciones clínicas más graves del síndrome de Behçet carece de evidencia científica sólida y no existen documentos de recomendaciones específicas para los pacientes con enfermedad refractaria a la terapia convencional. Con el fin de aportar una respuesta a esta necesidad, se presenta el primer documento de recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología específicas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: noebritog@gmail.com (N. Brito García).

¹ Grupo elaborador de las recomendaciones.

² Grupo de revisores de la evidencia.

<https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.12.001>

1699-258X/© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

para el abordaje terapéutico de estos pacientes, que servirá de ayuda en la toma de decisiones clínica y la reducción de la variabilidad en la atención.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

SER recommendations on treatment of refractory Behçet's syndrome

A B S T R A C T

Keywords:

Behçet's disease
Behçet's syndrome
Phenotypes
Refractory
Difficult-to-treat
Aphthous ulcers
Vasculo-Behçet's
Thrombosis
Aneurysm
Neuro-Behçet's
Parenchymal neuro-Behçet's
Entero-Behçet's
Gastrointestinal Behçet's

Objective: To develop multidisciplinary recommendations based on available evidence and expert consensus for the therapeutic management of patients with refractory Behçet's syndrome (difficult to treat, severe resistant, severe relapse) to conventional treatment.

Methods: A group of experts identified clinical research questions relevant to the objective of the document. These questions were reformulated in PICO format –patient, intervention, comparison and outcome–. Systematic reviews of the evidence were conducted; the quality of the evidence was evaluated following the methodology of the international working group *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*. After that, the multidisciplinary panel formulated the specific recommendations.

Results: Four PICO questions were selected regarding the efficacy and safety of systemic pharmacological treatments in patients with Behçet's syndrome with clinical manifestations refractory to conventional therapy related to mucocutaneous and/or articular, vascular, neurological parenchymal and gastrointestinal phenotypes. A total of 7 recommendations were made, structured by question, based on the identified evidence and expert consensus.

Conclusions: The treatment of most severe clinical manifestations of Behçet's syndrome lacks solid scientific evidence and, besides, there are no specific recommendation documents for patients with refractory disease. With the aim of providing a response to this need, here we present the first official recommendations of the Spanish Society of Rheumatology for the management of these patients. They are devised as a tool for assistance in clinical decision making, therapeutic homogenisation and to reduce variability in the care of these patients.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de Behçet (SB) es una entidad polisintomática cuya definición se basa en criterios clínicos de diagnóstico o clasificación¹. Se considera una enfermedad de patrón mixto con base inmunológica, a medio camino entre los síndromes autoinflamatorios y las enfermedades autoinmunes (componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo). Los desencadenantes pueden ser agentes infecciosos y factores ambientales en individuos predispuestos genéticamente, con ausencia de autoinmunidad específica. El sustrato patológico es una vasculitis que afecta preferentemente a capilares y vénulas, si bien puede afectar a venas y arterias de cualquier tamaño².

Tiene un curso recurrente y remitente, con alta morbilidad dependiente del órgano o sistema involucrado. Puede cursar con úlceras orales y genitales, diferentes tipos de lesiones cutáneas (papulopustulosas, lesiones similares al eritema nudoso, vasculitis cutánea, nódulos acneiformes y foliculitis), artralgias o artritis, afectación ocular (uveítis anterior, posterior o panuveítis con vasculitis retiniana), aneurismas arteriales, trombosis en arterias y venas de cualquier calibre, lesiones parenquimatosas encefálicas, trombosis de los senos cerebrales y afectación intestinal preferentemente en forma de úlceras intestinales³. Estas manifestaciones clínicas se agrupan en agregados fenotípicos (clústeres) diferenciales (neuroocular, mucocutáneo-articular, vascular e intestinal) con bases etiopatogénicas variables que condicionan respuestas diferentes a los tratamientos⁴.

El abordaje terapéutico del SB basado en la evidencia aún sigue teniendo muchas necesidades no cubiertas⁵.

En 2018 se publicó la actualización de las recomendaciones elaboradas en 2008 por la Alianza Europea de Asociaciones de

Reumatología (EULAR) para el tratamiento del SB^{6,7}, basadas en una revisión bibliográfica que llegaba hasta el año 2016^{8,9}. Este documento permite establecer un marco de tratamiento convencional basado en algunos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (uveítis, lesiones mucocutáneas, artritis) o en datos observacionales (trombosis, aneurismas, lesiones neurológicas e intestinales), y establece algunas recomendaciones para casos refractarios o recidivantes con mala respuesta al tratamiento inicial. Estos pacientes pueden causar alta morbimortalidad y no disponemos de recomendaciones consensuadas para su manejo. Además, los esfuerzos del grupo OMERACT por definir áreas de intervención y mejora parecen insuficientes para su aplicación en los pacientes refractarios¹⁰. Recientemente, OMERACT ha propuesto un conjunto de dominios a evaluar en los ensayos clínicos, pero no ha definido hasta ahora los niveles de respuesta terapéutica, la refractariedad ni las herramientas para evaluarlas¹¹. El Core Set consta de 5 dominios obligatorios que deben evaluarse en todos los ensayos del SB. Estos dominios son la actividad general de la enfermedad, la afectación de nuevos órganos, la calidad de vida, los eventos adversos (EA) y la mortalidad. Además de estos, hay subdominios obligatorios que deben evaluarse en ensayos para un órgano específico y otros subdominios importantes pero opcionales que podrían evaluarse de acuerdo con el propósito del ensayo. Finalmente, hay dominios y subdominios en la agenda de investigación¹¹.

Con base en lo anterior, y con el fin de dar respuesta a esta necesidad asistencial, se ha elaborado este documento de recomendaciones específicas para el abordaje de los fenotipos clínicos más frecuentes del SB refractario o recidivante (mucocutáneo-articular, vascular, neurológico parenquimatoso e intestinal), con el fin de ayudar en la toma de decisiones a los clínicos directamente implicados en su manejo.

Tabla 1
Clasificación de la calidad de la evidencia científica en el sistema GRADE

Calidad	Diseño del estudio	Disminuir si ^a	Aumentar si ^b
Alta ⊕⊕⊕⊕	ECA	Limitación en la calidad (diseño): Importante (–1) Muy importante (–2) Inconsistencia: importante (–1) Muy importante (–2) Evidencia directa: Importante (–1) Muy importante (–2) Imprecisión: Importante (–1) Muy importante (–2) Alta probabilidad de sesgo de publicación: (–1)	Asociación: Evidencia científica de una fuerte asociación (RR > 2 o < 0,5 basado en estudios observacionales sin factores de confusión) (+1) Evidencia científica de una muy fuerte asociación (RR > 5 o < 0,2 basado en estudios sin posibilidad de sesgos) (+2) Gradiente dosis-respuesta (+1) Los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada ⊕⊕⊕⊖	-		
Baja ⊕⊕⊖⊖	Estudios observacionales		
Muy baja ⊕⊖⊖⊖	Otros tipos de diseño		

ECA: ensayo clínico aleatorizado; GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; RR: riesgo relativo.

^a En el caso de los ECA, se puede disminuir la calificación de la calidad de la evidencia científica.

^b En el caso de los estudios observacionales, se puede aumentar la calificación de la calidad de la evidencia científica.

Fuente: Atkins et al.¹².

Métodos

En el desarrollo de estas recomendaciones se ha utilizado una síntesis de la evidencia científica y técnicas de consenso que recogen el acuerdo de expertos con base en la evidencia disponible y en su experiencia clínica. El proceso para el desarrollo de las recomendaciones ha sido el siguiente:

Creación del grupo de trabajo. Se constituyó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por 6 reumatólogos miembros de la Sociedad Europea de Reumatología (SER), una paciente, un internista y un hematólogo. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos se realizó, respectivamente, por 2 reumatólogos como investigadores principales y un especialista en metodología, técnico de la Unidad de Investigación de la SER. El conjunto formó el grupo elaborador de las recomendaciones (GE).

Identificación de las áreas claves. El GE estableció el alcance y contenido del documento. Se identificaron las preguntas clínicas de investigación que podrían tener más impacto para ofrecer en la práctica clínica sobre el manejo del SB refractario. Estas preguntas se formularon en formato PICO: Paciente, Intervención, Comparación, «Outcome» o resultado.

Búsqueda bibliográfica. Se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia científica en las bases de datos PubMed (MEDLINE), EMBASE (Elsevier) y Cochrane Library (Wiley Online) hasta enero de 2022. El proceso se completó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, así como otras referencias que los revisores y expertos consideraron de interés. Se consideraron artículos completos publicados en revistas científicas indexadas.

Análisis y síntesis de la evidencia científica. Se llevaron a cabo las revisiones sistemáticas (RS) de la evidencia científica disponible. La evaluación de la calidad o certeza de la evidencia se realizó siguiendo la metodología del grupo internacional de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE)¹². Para la determinación de la calidad de la evidencia, además del diseño y la calidad metodológica de los estudios individuales, el sistema GRADE implica la evaluación de otros factores que influyen en la confianza en las estimaciones de los estudios, como la consistencia de los resultados entre los estudios, el carácter directo/indirecto de la evidencia (comparación indirecta de las intervenciones de interés y/o diferencias en la población, la intervención, el comparador y/o los resultados de interés con respecto

a los objetivos de este informe), la precisión de las estimaciones y el sesgo de publicación. Como muestra la **tabla 1**, considerando una combinación de estos componentes, la calidad de la evidencia para cada desenlace crítico o importante fue clasificada y definida como alta ⊕⊕⊕⊕ (muy poco probable que nuevos estudios cambien la estimación), moderada ⊕⊕⊕⊖ (es probable que nuevos estudios cambien la confianza que tenemos en el resultado), baja ⊕⊕⊖⊖ (es muy probable que nuevos estudios tengan impacto en la confianza que tenemos en el resultado y puedan modificarlo) y muy baja ⊕⊖⊖⊖ (cualquier resultado estimado es muy dudoso). Los desenlaces considerados en cada pregunta y su importancia pueden consultarse en el **materi al suplementario (Anexo 1)**.

Formulación de recomendaciones. Finalizada la lectura crítica y síntesis, el GE procedió a la formulación de recomendaciones específicas basadas en la evidencia científica. Esta formulación se ha basado en la «evaluación formal» o «juicio razonado», resumiendo previamente la evidencia para cada una de las preguntas clínicas y teniendo en cuenta la calidad o certeza de la evidencia científica identificada, los valores y preferencias de los pacientes, el balance entre efectos deseables e indeseables de las intervenciones y aspectos como la equidad, la aceptabilidad y la factibilidad de la implementación de las mismas, siguiendo la metodología GRADE. Para ello, se utilizaron marcos de trabajo que asisten en el proceso de pasar de la evidencia a las recomendaciones (*evidence to decision*). Al finalizar este proceso, se determinó la fuerza (débil o fuerte) y dirección (a favor o en contra) de las recomendaciones, con diferentes implicaciones para los diferentes usuarios de las mismas (**tabla 2**).

Además, en ocasiones el GE consideró que existían algunos aspectos importantes sobre los que era necesario hacer énfasis, pero para los cuales no se contaba con evidencia científica de calidad. Estos casos están relacionados con aspectos del tratamiento considerados buena práctica clínica que habitualmente no se cuestionarían. Estos aspectos se valoraron como puntos o recomendaciones de buena práctica clínica (BPC).

Revisión externa y exposición pública. Un borrador del documento final fue enviado a profesionales seleccionados por su conocimiento sobre el SB para que realizaran una revisión externa independiente, con el objetivo de aumentar la validez externa del documento y asegurar la exactitud de las recomendaciones. Posteriormente, el documento fue sometido a un período de exposición pública por parte de socios miembros de la SER y de distintos grupos de interés (otras sociedades científicas, industria, etc.), con objeto de recoger

Tabla 2
Implicaciones de la fuerza de recomendación en el sistema GRADE

Recomendación	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil o condicional	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el/la médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

GRADE: *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*.

Fuente: Atkins et al.¹².

su valoración y argumentación científica de la metodología o las recomendaciones.

Preguntas clínicas de investigación

Las recomendaciones abordan 4 preguntas clínicas:

- En pacientes con fenotipo mucocutáneo y/o articular refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?
- En pacientes con fenotipo vascular refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?
- En pacientes con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?
- En pacientes con fenotipo gastrointestinal (GI) refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

En el [Anexo I del material suplementario](#), al inicio del apartado de cada pregunta, se puede consultar la reformulación de las preguntas en formato PICO.

Consideraciones previas

La población objetivo de estas recomendaciones son aquellos pacientes con manifestaciones graves difíciles de tratar que se correspondan con alguno de los fenotipos clínicos propuestos en la literatura reciente. Definimos de forma amplia los casos difíciles de tratar como refractarios (del latín *refractarius*: obstinado, pertinaz), es decir, con actividad persistente a pesar del tratamiento convencional. Incluimos dentro de esta definición los casos recidivantes, con manifestaciones graves recurrentes a pesar del tratamiento convencional. Tras la revisión de la literatura, decidimos que debíamos considerar también como difíciles de tratar aquellos pacientes con manifestaciones especialmente graves de inicio, en los que los resultados esperables con las terapias convencionales no son satisfactorios.

Manifestaciones oculares

Las manifestaciones oculares del SB se consideran parte del fenotipo (clúster) neuroocular⁴. Según la definición clásica, las uveítis pueden clasificarse por su lateralidad (unilateral o bilateral) y por su patrón de afectación (anterior, intermedia, posterior y panuveítis). El patrón de afectación más frecuente en los pacientes con SB es la panuveítis bilateral que suele presentar un curso recurrente. Aunque la uveítis anterior se describe clásicamente como uveítis hipopiónica, la mayoría de los casos no tienen exudado

purulento en cámara anterior. También se pueden observar infiltrados retinianos focales recurrentes («manchas blancas») y papilitis que pueden provocar pérdida visual progresiva¹³. La vasculitis retiniana oclusiva es la manifestación ocular más grave en el SB debido a la afectación isquémica de la mácula que puede establecer una ceguera permanente. El grupo *Standardization of Uveitis Nomenclature* publicó sus criterios de clasificación de la uveítis del SB¹⁴.

Recientemente, un grupo de reumatólogos y oftalmólogos coordinados por la Unidad de Investigación de la SER ha elaborado un documento de recomendaciones para el tratamiento de las uveítis no infecciosas, no neoplásicas y no asociadas a enfermedad desmielinizante. Por ello, en lo referente al tratamiento de la afectación ocular de los pacientes con SB, aconsejamos consultar dicho documento, cuyas recomendaciones para los pacientes refractarios se detallan en el [material suplementario \(Anexo II\)](#) y pueden consultarse en la web de la SER: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2022/11/Recomendaciones-SER-sobre-Tratamiento-de-la-Uve%C3%ADtis.DEF.pdf>

Vedolizumab y apremilast en SB gastrointestinal

Para responder a la pregunta sobre SB entérico no se incluyó ni el vedolizumab ni el apremilast en los medicamentos a revisar. Sin embargo, la búsqueda identificó 2 referencias de interés.

Arbrile et al.¹⁵ publicaron el caso de una paciente de 49 años con eritema nudoso, aftas orogenitales y afectación intestinal activa a pesar del tratamiento previo con azatioprina y varios biológicos (adalimumab, infliximab, golimumab y certolizumab), que respondió a vedolizumab¹⁵. Este se administró por vía intravenosa a dosis de 300 mg a las 0, 2 y 6 semanas, y posteriormente cada 4 semanas. Tras la segunda dosis, la paciente presentó una marcada mejoría de la clínica intestinal, cutánea y articular, consiguiéndose la remisión clínica a los 6 meses de tratamiento.

En una serie multicéntrica de 51 casos de SB tratados con apremilast en España¹⁶ se describe una respuesta clínica favorable en 2 pacientes con ileítis.

Síndrome mielodisplásico asociado a trisomía 8

En la revisión de la literatura de la pregunta de pacientes con SB GI, hemos encontrado una serie de estudios de caso aislado en pacientes que de base padecen síndrome mielodisplásico asociado a trisomía 8 y además tienen manifestaciones de SB GI. Nos preguntamos si este grupo de pacientes estaría dentro de los pacientes sobre los que se deseaba hacer la recomendación. Al revisar los artículos comprobamos que los pacientes se comportaban de forma muy diferente al SB GI, ya que no mejoraban con anticuerpos monoclonales inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y solo mejoran al tratar el síndrome mielodisplásico (con trasplante de médula en muchos casos), por lo que consideramos estos casos fuera del alcance de este documento de recomendaciones¹⁷.

Alemtuzumab

Existen datos en la literatura de SB refractario tratado con éxito con alemtuzumab (anti-CD52); un estudio recoge 32 pacientes que alcanzan remisión parcial o completa en el 84% de los casos, con EA no desdeñables (un 27% de reacciones infusionales y un 25% de desarrollo de enfermedad tiroidea sintomática)¹⁸. Este fármaco no se ha tenido en cuenta a la hora de elaborar las recomendaciones, ya que en la publicación no diferencian los pacientes en función de sus manifestaciones clínicas, por lo que no podemos valorar la respuesta en los diferentes fenotipos del SB.

Síndrome de Behçet pediátrico

En el planteamiento inicial de estas recomendaciones decidimos excluir la población infantojuvenil o menor de 18 años debido a la ausencia de estudios relevantes para su manejo general, y específicamente de los casos difíciles refractarios o recidivantes graves¹⁹.

Hay pequeñas pero relevantes diferencias entre jóvenes y adultos. En general, los pacientes pediátricos tardan más en desarrollar el fenotipo completo de la enfermedad. La afectación del tracto GI, los hallazgos neurológicos, las artralgias y los antecedentes familiares positivos son más comunes en niños, mientras que las lesiones genitales y vasculares son más frecuentes en pacientes adultos. Las recomendaciones terapéuticas son, hasta ahora, similares a las de los adultos. Aunque se considera que hay un mejor pronóstico, con una puntuación de gravedad y un índice de actividad más bajos en los niños, puede haber casos graves que se pueden beneficiar de las recomendaciones para adultos de este documento.

Hasta ahora, el único conjunto de criterios recomendados para el SB pediátrico es el del grupo de estudio de la enfermedad de Behçet pediátrica (PEDBD)²⁰.

El test de patergia no está incluido y la aftosis oral no se considera un criterio obligatorio. Todas las categorías de síntomas tienen el mismo peso, debido al desconocimiento de sus respectivas frecuencias en la población pediátrica general.

Aunque también se pueden utilizar los criterios aplicados en adultos, tanto los del ISG²¹ como los ICBD²². Batu et al. informaron una sensibilidad y una especificidad del 52,9 y 100% para los criterios ISG, y del 73,5 y 97,7% para los criterios del PEDBD, respectivamente²³. Por otro lado, Ekinci et al. encontraron una sensibilidad y una especificidad del 87,5 y 100% para los criterios ISG, del 93,7 y 98,1% para los criterios ICBD, y del 93,7 y 96,2 para los criterios del PEDBD, respectivamente²⁴. Por último, ante un paciente con rasgos de PFAPA atípico, debemos tener en cuenta tanto el SB como, en pacientes con rasgos de SB en la infancia temprana, considerar la haploinsuficiencia A20²⁵.

Resultados

Se formularon un total de 7 recomendaciones, divididas por fenotipo de la enfermedad (tabla 3). Toda la información adicional sobre los apartados que se describen a continuación puede consultarse en el [material suplementario \(Anexo I\)](#), donde se muestra el proceso seguido por el GE para llegar de la evidencia a las recomendaciones, incluyendo la evidencia en forma narrativa o tabulada y los juicios adoptados. Además, es posible consultar los [algoritmos terapéuticos](#) de cada manifestación abordada ([Anexo III](#)).

Manifestaciones mucocutáneas y articulares

En pacientes con fenotipo mucocutáneo y/o articular refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

En el SB, la afectación cutánea (foliculitis, pseudoeritema nudoso, pioderma gangrenoso, eritema multiforme o púrpura palpable) se puede observar hasta en 3 de cada 4 pacientes. Aunque menos frecuente (30–50%), puede existir afectación articular en

forma de artralgias inflamatorias o mono/oligoartritis asimétrica y no erosiva de grandes articulaciones, con predominio en miembros inferiores. El tratamiento debe individualizarse en función de las manifestaciones clínicas predominantes, de la gravedad de las mismas y de las preferencias de cada paciente, con el objetivo de evitar el daño orgánico permanente. Las manifestaciones mucocutáneas y articulares no confieren un aumento en la mortalidad del SB, pero sí una gran morbilidad. En 2008, la EULAR elaboró las primeras recomendaciones para el manejo terapéutico de los pacientes con SB, actualizadas posteriormente en 2018^{6,7}.

Recomendación 1: En pacientes con SB con fenotipo mucocutáneo refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de apremilast (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 1.1: Como alternativa, especialmente en los pacientes con afectación articular concomitante, se recomienda utilizar anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , preferentemente adalimumab o infliximab (Recomendación débil a favor).

Recomendación 2: En aquellos pacientes con SB con fenotipo mucocutáneo y/o articular en los que exista respuesta insuficiente a apremilast y/o a los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α (adalimumab e infliximab), se contempla el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la interleucina (IL) 12/23 (ustekinumab) o a la IL-17 (secukinumab) (Recomendación de BPC).

Recomendación 2.1: Los fármacos dirigidos frente a la IL-1 (anakinra y canakinumab) se recomiendan como una alternativa en casos resistentes a las terapias mencionadas (Recomendación de BPC).

Recomendación 3: En pacientes con SB con predominio de la afectación mucocutánea refractaria, no se recomienda el uso de tocilizumab con base en casos en los que su uso empeoró esta manifestación (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - Apremilast, a pesar de tratarse del fármaco con mejor evidencia para esta manifestación e incluir indicación para úlceras orales del SB en ficha técnica, no tiene precio de reembolso actualmente en España.
 - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF- α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF- α , y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.
- Monitorización y evaluación
 - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales EA, principalmente infecciones.

Los resultados positivos en el ECA RELIEF²⁶, apoyados por estudios observacionales (EO) con balance de los resultados también a favor de su uso^{16,27–29}, y el hecho de que se trata del único fármaco aprobado con indicación en ficha técnica desde 2019 para el tratamiento de las aftas orales del SB, han llevado al GE a emitir una recomendación fuerte a favor del uso de apremilast como primera línea de tratamiento para la clínica mucocutánea refractaria. Además, se posiciona a los inhibidores del TNF- α como alternativa, preferentemente adalimumab^{30–33}

Tabla 3
Recomendaciones SER sobre el tratamiento del síndrome de Behçet refractario

Recomendaciones síndrome de Behçet refractario	
Recomendaciones fenotipo mucocutáneo y articular	Fuerza de la recomendación
<i>Recomendación 1:</i> En pacientes con síndrome de Behçet con fenotipo mucocutáneo refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de apremilast	<i>Fuerte a favor</i>
<i>Recomendación 1.1:</i> Como alternativa, especialmente en los pacientes con afectación articular concomitante, se recomienda utilizar anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , preferentemente adalimumab o infliximab	<i>Débil a favor</i>
<i>Recomendación 2:</i> En aquellos pacientes con síndrome de Behçet con fenotipo mucocutáneo y/o articular en los que exista respuesta insuficiente a apremilast y/o a los anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α (adalimumab e infliximab), se contempla el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a la interleucina 12/23 (ustekinumab) o a la interleucina 17 (secukinumab)	<i>Buena práctica clínica</i>
<i>Recomendación 2.1:</i> Los fármacos dirigidos frente a la interleucina 1 (anakinra y canakinumab) se aconsejan como una alternativa en casos resistentes a las terapias mencionadas	
<i>Recomendación 3:</i> En pacientes con síndrome de Behçet con predominio de la afectación mucocutánea refractaria, no se recomienda el uso de tocilizumab con base en casos en los que su uso empeoró esta manifestación	<i>Buena práctica clínica</i>
Consideraciones clínicas relevantes	
<i>Consideraciones de implementación</i>	
- Apremilast, a pesar de tratarse del fármaco con mejor evidencia para esta manifestación e incluir indicación para úlceras orales del síndrome de Behçet en ficha técnica, no tiene precio de reembolso actualmente en España.	
- En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF- α , el grupo elaborador considera que los efectos adversos no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:	
<ul style="list-style-type: none"> • Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF-α, y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante realizar despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH • Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves 	
<i>Monitorización y evaluación</i>	
- Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones	
Recomendaciones fenotipo vascular	Fuerza de la recomendación
<i>Recomendación 4:</i> En pacientes con síndrome de Behçet con fenotipo vascular refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , preferentemente infliximab. Otra opción podría ser adalimumab	<i>Fuerte a favor</i>
<i>Recomendación 4.1:</i> También se valorará su utilización en pacientes con afectación vascular grave de inicio que precisen de un control rápido de la inflamación	<i>Buena práctica clínica</i>
<i>Recomendación 4.2:</i> En caso de ineficacia de los inhibidores del TNF- α , se recomienda tocilizumab como alternativa	
<i>Recomendación 5:</i> En pacientes con síndrome de Behçet con fenotipo vascular, con manifestaciones tromboticas, además del tratamiento inmunosupresor se recomienda:	<i>Buena práctica clínica</i>
<ul style="list-style-type: none"> • En caso de <i>enfermedad trombotica venosa recurrente</i>, anticoagulación según las guías de práctica clínica generales del tratamiento del tromboembolismo venoso • En caso de trombosis en territorios arteriales, antiagregación según las guías de práctica clínica y consensos sobre el diagnóstico y tratamiento de eventos isquémicos agudos 	<i>Buena práctica clínica</i>
Consideraciones clínicas relevantes	
<i>Consideraciones de implementación</i>	
- En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF- α , el grupo elaborador considera que los efectos adversos no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:	
<ul style="list-style-type: none"> • Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF-α, y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante realizar el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH • Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves 	
<i>Monitorización y evaluación</i>	
- Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones en la terapia biológica y eventos hemorrágicos en el tratamiento anticoagulante	
- En el caso de los antagonistas de la vitamina K, se debe realizar la monitorización periódica del INR para ajuste de la dosis de anticoagulante necesaria para mantener el INR entre 2 y 3	
Recomendaciones fenotipo neurológico-parenquimatoso	Fuerza de la recomendación
<i>Recomendación 6:</i> En pacientes con síndrome de Behçet con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , preferentemente adalimumab o infliximab	<i>Fuerte a favor</i>
<i>Recomendación 6.1:</i> En caso de ineficacia de los inhibidores del TNF- α , el grupo elaborador recomienda el uso de tocilizumab, a pesar de la escasa evidencia disponible. Otra opción terapéutica posible es rituximab	<i>Buena práctica clínica</i>

Tabla 3 (continuación)

Recomendaciones síndrome de Behçet refractario	
<p>Consideraciones clínicas relevantes</p> <p><i>Consideraciones de implementación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF-α, el grupo elaborador considera que los efectos adversos no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido: <ul style="list-style-type: none"> • Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF-α y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante realizar despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH • Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves • Antes del inicio de rituximab y en su seguimiento, se deben determinar los niveles de inmunoglobulinas <p><i>Monitorización y evaluación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones 	
Recomendaciones fenotipo gastrointestinal	Fuerza de la recomendación
<p><i>Recomendación 7:</i> En pacientes con síndrome de Behçet con afectación gastrointestinal refractaria o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF-α, preferentemente adalimumab o infliximab</p> <p><i>Recomendación 7.1:</i> También se valorará su utilización en pacientes con afectación gastrointestinal grave de inicio que precisen de un control rápido de la inflamación</p> <p><i>Recomendación 7.2:</i> En casos refractarios a inhibidores del TNF-α, se recomienda valorar el uso de tofacitinib, individualizando la decisión</p>	<p>Fuerte a favor</p> <p>Buena práctica clínica</p>
<p>Consideraciones clínicas relevantes</p> <p><i>Consideraciones de implementación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF-α, el grupo elaborador considera que los efectos adversos no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido: <ul style="list-style-type: none"> • Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF-α, y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante realizar despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH • Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves <p><i>Monitorización y evaluación</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales efectos adversos, principalmente infecciones 	

IGRA: ensayo de liberación de interferón gamma; INR: razón normalizada internacional; SER: Sociedad Europea de Reumatología; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

o infliximab^{32,34–36}, especialmente en pacientes con afectación articular concomitante. Es necesario resaltar la dificultad de implementación de apremilast en nuestro medio, ya que actualmente, pese a tener indicación para un dominio específico del SB, no tiene precio de reembolso en España. Asimismo, con base en la evidencia identificada en la RS, a la que se le determina una baja certeza, y al criterio del GE, se contemplan como alternativa terapéutica para el fenotipo mucocutáneo-articular otros fármacos biológicos como ustekinumab^{37,38} y secukinumab^{39,40}, y, en último lugar, anakinra^{41–44} y canakinumab⁴⁵. Las recomendaciones EULAR 2018 afirman que la inhibición de IL-17 no es eficaz en el dominio mucocutáneo⁷, al basarse en un ensayo clínico en uveítis que finalizó de forma precoz al no conseguir el objetivo primario. Sin embargo, la RS de la literatura en la que se sustentan estas recomendaciones identificó 2 EO posteriores a las recomendaciones EULAR que, a pesar de su baja calidad, inducen al GE a concluir que secukinumab podría ser una alternativa eficaz en el dominio mucocutáneo y articular sin afectación ocular^{39,40}.

Las recomendaciones EULAR 2018 afirman que la inhibición de IL-6 (tocilizumab) no es eficaz en el dominio mucocutáneo, pudiendo incluso empeorar las lesiones, sobre todo las aftas orales y genitales⁷. Igualmente, el GE recomienda no utilizar tocilizumab en la afectación mucocutánea refractaria basándose en los pocos casos publicados^{46–48}.

EULAR recomienda el uso de interferón alfa en casos seleccionados de afectación mucocutánea y artritis recurrente, pero debido a

la antigüedad y baja calidad de los estudios, el alto porcentaje de EA y la gran variabilidad en posología y dosis empleadas^{49–53}, así como la escasa experiencia en el uso de este fármaco en nuestro ámbito, el GE no establece ninguna recomendación al respecto, ya que existen otras alternativas terapéuticas más seguras y eficaces. Así mismo, la ausencia de evidencia sobre rituximab, limitada a un único caso identificado⁵⁴, y la escasa experiencia clínica, tampoco permiten establecer una recomendación sobre su uso en pacientes con fenotipo mucocutáneo y articular del SB refractario.

Manifestaciones vasculares

En pacientes con fenotipo vascular refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

La prevalencia de afectación vascular en personas con SB oscila entre un 8% (Japón) y un 62,3% (Marruecos). Las manifestaciones vasculares pueden suponer una complicación grave del SB, con una considerable morbimortalidad sobre todo en varones jóvenes. Se estima que entre el 18 y el 29% de los pacientes con SB presentan este tipo de manifestaciones⁵⁵, mientras otras estimaciones hablan de un 15–50%⁵⁶. El SB puede afectar a todo el árbol vascular, venas y arterias de todos los tamaños, provocando eventos vasculares recurrentes, principalmente trombosis venosa superficial y trombosis venosa profunda de miembros inferiores (TVP); pero también puede originar trombosis en localizaciones atípicas, como el seno

venoso cerebral, las venas suprahepáticas (Budd-Chiari), trombos intracardiacos y trombosis arteriales.

En este contexto, una comprensión más profunda de los riesgos derivados de las complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas permitirá un mejor manejo, a largo plazo, de los pacientes con SB. Una de las principales dificultades para valorar la evidencia es la ausencia de ensayos clínicos y estudios que comparen los distintos fármacos. Aunque se han realizado varias RS, no hay unas directrices ni recomendaciones a este respecto.

Recomendación 4: En pacientes con SB con fenotipo vascular refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , preferentemente infliximab. Otra opción podría ser adalimumab (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 4.1: También se valorará su utilización en pacientes con afectación vascular grave de inicio que precisen de un control rápido de la inflamación (Recomendación de BPC).

Recomendación 4.2: En caso de ineficacia de los inhibidores del TNF- α , se recomienda tocilizumab como alternativa (Recomendación de BPC).

Recomendación 5: En pacientes con SB con fenotipo vascular, con manifestaciones trombóticas, además del tratamiento inmunosupresor, se recomienda:

- En caso de *enfermedad trombótica venosa*, anticoagulación según las guías de práctica clínica generales del tratamiento del tromboembolismo venoso (Recomendación de BPC).
- En caso de *trombosis en territorios arteriales*, antiagregación según las guías de práctica clínica y consensos sobre el diagnóstico y tratamiento de eventos isquémicos agudos (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF- α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF- α , y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.
- Monitorización y evaluación
 - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales EA, principalmente infecciones en la terapia biológica y eventos hemorrágicos en el tratamiento anticoagulante.
 - En el caso de los antagonistas de la vitamina K, se debe realizar la monitorización periódica del INR para ajuste de la dosis de anticoagulante necesaria para mantener el INR entre 2 y 3.

La búsqueda sistemática de la literatura no identificó ningún ECA. El manejo de las manifestaciones vasculares del SB varía según el área afectada, y la evidencia de las terapias se basa en EO. Por otro lado, no hay una definición clara de refractariedad en el SB vascular. En trombosis de repetición o refractarias, el GE ha emitido una recomendación fuerte a favor de utilizar inhibidores del TNF- α , preferentemente infliximab^{32,34,57-74}, aunque también puede

emplearse adalimumab^{32,66,67,75,76}, a pesar de la baja calidad de la evidencia identificada. La experiencia clínica de uso favorable y la situación de gravedad de estos pacientes, en muchos casos abocados a un potencial desenlace fatal, han llevado al GE a llegar a este acuerdo. Si existe fallo a los inhibidores del TNF- α , algunas series de casos parecen indicar que tocilizumab puede ser una alternativa^{77,78}. En las TVP de repetición la terapia inmunosupresora es crucial para prevenir recaídas y reducir el riesgo de complicarse con síndrome posttrombótico (síntomas y signos de insuficiencia venosa crónica e incapacitante)⁷⁹. No hay consenso sobre la duración del tratamiento inhibidor del TNF- α tras alcanzar remisión clínica en SB y las recaídas pueden ocurrir en cualquier momento, lo que justifica un seguimiento estrecho, y parece prudente prolongar el tratamiento inhibidor del TNF- α , especialmente en pacientes con manifestaciones vasculares y neurológicas⁷⁶. El GE, con base en su experiencia clínica y en estudios de baja calidad, ha considerado emitir una recomendación de BPC a favor del uso de los inhibidores del TNF- α en casos con afectación vascular grave de inicio, y otra a favor del uso de tocilizumab como tratamiento alternativo cuando se produzca ineficacia de estos.

El tratamiento anticoagulante de las manifestaciones trombóticas del SB sigue siendo controvertido. Las recomendaciones EULAR 2018 no aconsejan anticoagulantes para prevenir recaídas de TVP; solo en casos refractarios y trombosis del seno cerebral. Tras realizar una RS al respecto y teniendo en cuenta la opinión de un hematólogo experto en coagulación, el GE consensúa anticoagular a largo plazo a pacientes con SB y trombosis venosas recurrentes⁸⁰, mientras que se opta por antiagregar a los pacientes con trombosis en territorios arteriales^{81,82}. Las situaciones donde debemos añadir terapia anticoagulante al tratamiento inmunosupresor son TVP, Budd-Chiari, trombosis del seno venoso cerebral y trombosis intracardiaca, siempre tras despistaje de riesgo de sangrado (descartar aneurismas pulmonares asociados). La duración de la anticoagulación no está clara; tras un período inicial de 3-6 meses, debe ponderarse el riesgo trombótico y/o hemorrágico de forma individualizada y tener en cuenta que el SB puede considerarse factor de riesgo para prolongar la terapia de forma indefinida, al menos mientras la enfermedad esté activa. Las terapias de reperfusión (trombólisis mecánica o farmacológica) en casos graves de trombosis y la cirugía reparadora o embolización en aneurismas arteriales pueden ser necesarias y deben realizarse, siempre que sea posible, después de que la inflamación esté controlada con inmunosupresores para reducir las complicaciones postoperatorias⁸³.

Manifestaciones neurológico-parenquimatosas

En pacientes con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

La afectación del sistema nervioso en la enfermedad de Behçet oscila entre un 5,3 y un 10% de los pacientes en función de la serie⁸⁴, y está habitualmente precedida por otras formas de la enfermedad. El sistema nervioso central es el lugar de afectación neurológica más frecuente. También se puede afectar el sistema nervioso periférico, habitualmente de forma subclínica⁸⁵.

Según la localización principal de las lesiones en el sistema nervioso central, se distinguen 2 patrones principales: el patrón parenquimatoso y el patrón vascular (no parenquimatoso). El tipo parenquimatoso es más prevalente, aparece en un 20-60% de los casos. Se caracteriza por lesiones inflamatorias de pequeño tamaño en el tronco del encéfalo, los hemisferios, los ganglios de la base, la médula espinal y las meninges. Estas lesiones pueden provocar síntomas por afectación cortical, piramidalismo o trastornos de conducta⁸⁶. Se han descrito clínica sensitiva, trastornos del movimiento y epilepsia^{87,88}. Su instauración aguda se asocia a una buena

respuesta al tratamiento, pero su cronicidad puede provocar atrofia cerebral y predice una evolución más agresiva⁸⁹. También puede verse afectada la médula espinal, bien por contigüidad de las lesiones o de forma aislada, lo que constituye un factor de mal pronóstico y cuya forma más frecuente es la mielitis transversa multifocal⁹⁰. El tratamiento de la afectación neurológica-parenquimatosa en el SB es prioritario para evitar secuelas neurológicas y cognitivas.

Recomendación 6: En pacientes con SB con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , preferentemente adalimumab o infliximab (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 6.1: En caso de ineficacia de los inhibidores del TNF- α , el GE recomienda el uso de tocilizumab, a pesar de la escasa evidencia disponible. Otra opción terapéutica posible es rituximab (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF- α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF- α , y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.
 - Antes del inicio de rituximab y en su seguimiento, se deben determinar los niveles de inmunoglobulinas.
- Monitorización y evaluación
 - Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales EA, principalmente infecciones.

EULAR 2018 recomienda fármacos inhibidores del TNF- α como primera línea en enfermedad grave o en pacientes refractarios, sin ofrecer alternativas terapéuticas. Por nuestra parte, con base en la escasa evidencia identificada^{68,91–95} y en la experiencia clínica del GE, se recomiendan los inhibidores del TNF- α en SB con fenotipo neurológico-parenquimatoso refractario, sin poder establecer prioridad a la hora de elegir entre ellos, ya que no se han identificado estudios que comparen el uso de diferentes inhibidores del TNF- α en la población de estudio, aunque existen más datos con adalimumab o infliximab. De manera diferencial y tras revisar la literatura existente, se recomienda el empleo de tocilizumab como segunda línea^{96–99}. Rituximab se contempla como última opción terapéutica, pese a los escasos pacientes descritos en la literatura y las diversas pautas de administración del fármaco^{100–103}, no equivalentes a las empleadas en nuestro contexto sanitario. Por último, el GE considera que la escasa evidencia disponible⁹⁵ y la poca experiencia en este grupo de pacientes sobre etanercept no permiten hacer una recomendación sobre su uso.

El GE considera que todos los fármacos biológicos descritos, al no estar aprobados en ficha técnica para la condición de salud analizada y ser necesaria la autorización de la dirección del hospital para su uso, pueden presentar complicaciones a la hora de su implementación, que pueden variar en cada centro.

Manifestaciones gastrointestinales

En pacientes con fenotipo gastrointestinal refractario del síndrome de Behçet, ¿cuál es la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos sistémicos?

La prevalencia de manifestaciones GI en el SB varía ampliamente según la distribución geográfica, oscilando entre el 3% (Turquía, India) y el 35–50% (Reino Unido y Japón). Desde un punto de vista patogénico, se han descrito 2 tipos de afectación: una vasculitis preferentemente de capilares y vénulas que conduce a la formación de úlceras por inflamación de la mucosa digestiva, y el compromiso vasculítico de las arterias mesentéricas que provoca un cuadro de isquemia intestinal (ángor o infarto intestinal)¹⁰⁴. La complicación más frecuente es la aparición de úlceras únicas o múltiples, típicamente en forma de volcán, que suelen localizarse en la región ileal o ileocecal (aunque también se han descrito en el esófago y el colon). Cursan con dolor abdominal y episodios de diarrea, a veces hemática, y pueden causar complicaciones agudas o crónicas (perforación, hemorragia masiva, obstrucción y desarrollo de fístulas). Por lo general, suelen presentarse entre 4,5 y 6 años después de la aparición de las úlceras orales.

La aparición de manifestaciones GI en el SB se asocia a un peor pronóstico, con un incremento significativo de la morbimortalidad. Entre un 33 y un 62% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento convencional con glucocorticoides sistémicos, mesalazina y azatioprina (también hay experiencia limitada con inhibidores de la calcineurina)^{105–107}. Además, entre los pacientes que responden a esta primera línea de tratamiento, un 25% recaen a los 2 años, porcentaje que aumenta al 43–49% a los 5 años^{105–107}.

Con el tratamiento convencional, se estima que alrededor de un tercio de los pacientes con afectación GI acaban precisando cirugía debido a perforación, hemorragia masiva, obstrucción o desarrollo de fístulas^{108–110}. De ahí la necesidad de identificar tratamientos alternativos que sean eficaces en los casos refractarios o recidivantes.

Recomendación 7: En pacientes con SB con afectación GI refractaria o recidivante tras el tratamiento convencional, se recomienda el uso de anticuerpos monoclonales inhibidores del TNF- α , preferentemente adalimumab o infliximab (Recomendación fuerte a favor).

Recomendación 7.1: También se valorará su utilización en pacientes con afectación GI grave de inicio que precisen de un control rápido de la inflamación (Recomendación de BPC).

Recomendación 7.2: En casos refractarios a los inhibidores del TNF- α , se recomienda valorar el uso de tofacitinib, individualizando la decisión (Recomendación de BPC).

Consideraciones clínicas relevantes:

- Consideraciones de implementación
 - En el caso de los tratamientos inhibidores del TNF- α , el GE considera que los EA no son tan frecuentes, pero sí pueden llegar a ser graves. No obstante, se pueden minimizar con protocolos de despistaje de infecciones crónicas y un programa de vacunación del paciente inmunodeprimido:
 - Previamente al inicio de fármacos inhibidores del TNF- α , y por extensión al resto de los biológicos, es muy importante el despistaje de tuberculosis con radiografía de tórax, prueba de la tuberculina y/o IGRA según el caso, así como serologías de lúes y virus de hepatitis B y C, y VIH.
 - Se debe valorar la vacunación previa para neumococo, hepatitis B, gripe estacional y herpes zóster, antes del inicio del tratamiento, sin que esto retrase su administración en casos graves.

- Monitorización y evaluación

- Se deben realizar analíticas periódicas y valorar posteriormente la posibilidad de optimización del tratamiento en caso de alcanzar mejoría o remisión, así como la monitorización estrecha de los potenciales EA, principalmente infecciones.

Las recomendaciones EULAR en 2018⁷ y la Sociedad Japonesa de Gastroenterología en 2020¹¹¹ recomiendan el uso de inhibidores del TNF- α en pacientes con afectación GI refractaria o recidivante. Las recomendaciones EULAR⁷ también contemplan su uso como primer escalón terapéutico en casos graves de inicio que precisen un control rápido de la inflamación, ya que se ha observado mejoría clínica y endoscópica en un alto porcentaje de los casos. En el mismo sentido, el GE ha emitido una recomendación fuerte a favor de su uso en estos pacientes, basándose en la evidencia proveniente de un metaanálisis¹¹² y varios EO^{113–115}, y en su experiencia clínica. En aquellos pacientes con un curso refractario o recidivante a pesar del tratamiento con inhibidores del TNF- α (adalimumab o infliximab), el GE recomienda el uso de tofacitinib, individualizando siempre la decisión. Aunque la evidencia es escasa, en la mayoría de los casos con SB intestinal refractario o recidivante publicados hasta la fecha se consigue una respuesta favorable, tanto clínica como endoscópica^{116–118}.

En opinión del GE, es previsible que el tratamiento de rescate en los casos refractarios conlleve un ahorro sustancial de los recursos al conseguir un mejor control de la actividad de la enfermedad, evitando el desarrollo de complicaciones y la necesidad de cirugía debido a perforación, hemorragia masiva, obstrucción o fístulas, e ingresos hospitalarios. Además, actualmente se dispone de biosimilares de infliximab y adalimumab con un coste económico asumible. El GE considera que es probable que el tratamiento de las manifestaciones GI con inhibidores del TNF- α (adalimumab e infliximab) sea generalmente aceptada por los pacientes y los prescriptores, ya que se trata de fármacos con experiencia en su uso en otras enfermedades, con un perfil de seguridad aceptable y que generalmente se utilizan en pacientes con afectación refractaria y/o grave que precisan de un control rápido de la inflamación. En términos de factibilidad, la indicación de los fármacos biológicos (infliximab y adalimumab) y de tofacitinib está fuera de ficha técnica. Al ser necesaria la autorización de la dirección del hospital para su uso, puede haber trabas a la hora de la implementación de estas recomendaciones. El GE considera que la disponibilidad de unas recomendaciones como las presentes, avaladas por sociedades científicas, es un argumento de autoridad para justificar la solicitud.

Discusión

El SB es una situación clínica compleja que se caracteriza por la presencia simultánea o secuencial de diferentes manifestaciones clínicas, con un curso crónico y recurrente-remite. Inicialmente se describió como «complejo trisintomático» por la presencia de la tríada clínica característica de aftas orales, aftas genitales y uveítis¹¹⁹, pero pueden aparecer también manifestaciones articulares, vasculares, neurológicas y/o GI.

Existe un cuerpo creciente de literatura que respalda que, dentro del SB, se pueden identificar diferentes clústeres de pacientes que incluyen 4 fenotipos clínicos predominantes (mucocutáneo, articular, ocular y vascular), a los que se les puede sumar otros 2 fenotipos posibles (neurológico y GI)¹²⁰.

Esta gran heterogeneidad clínica dificulta el manejo terapéutico del SB. La estrategia terapéutica podría adaptarse a las necesidades específicas del paciente, en función de fenotipos clínicos y de su gravedad, ya que con frecuencia encontramos casos de SB refrac-

tarios a las terapias convencionales con manifestaciones clínicas aisladas o solapamiento de diferentes formas de afectación.

En 2018 se publicó la actualización de las recomendaciones de la EULAR de 2008 para el manejo de pacientes con SB⁷, basadas en datos de una revisión bibliográfica hasta el año 2016, por lo que se han quedado obsoletas. Además, estas recomendaciones no recogen la actitud terapéutica ante casos de SB complejos y refractarios, ni plantean líneas de tratamiento, como propusieron Bettiol et al. en 2019, teniendo en cuenta los diferentes fenotipos clínicos recientemente descritos¹²¹.

La ausencia de recomendaciones estandarizadas y homogéneas para el tratamiento de los pacientes con SB que no responden a la terapia inicial nos ha animado a revisar la evidencia científica existente. Ello se ha llevado a cabo aplicando una metodología estricta y validada de evaluación de la calidad de la evidencia y establecimiento de recomendaciones, con el fin de elaborar un documento actualizado y con aplicación en nuestro ámbito sanitario sobre cómo tratar a estos pacientes. Se han elaborado 7 recomendaciones que recogen el manejo de 4 fenotipos clínicos refractarios o recidivantes en el SB: 1) mucocutáneo-articular; 2) vascular; 3) neurológico-parenquimatoso, y 4) GI, e intentan establecer líneas de estrategia terapéutica.

La afectación mucocutánea del SB es la más prevalente y se puede observar hasta en el 75% de los pacientes. Las manifestaciones articulares aparecen en el 30-50% de los casos y la artritis puede asociarse con lesiones acneiformes/papulopustulosas y una mayor frecuencia de entesopatía, según han demostrado estudios previos¹²⁰. La afectación mucocutánea y articular impacta de forma importante en la calidad de vida de los pacientes con SB. La aftosis oral y/o genital puede ser con frecuencia recidivante y refractaria a la terapia convencional, con un aumento significativo de la morbilidad.

Las recomendaciones EULAR 2018 proponen una única recomendación para la clínica mucocutánea y otra para la afectación articular, sin especificar el manejo de casos refractarios ni priorizar el empleo de los diferentes fármacos⁷. De manera diferencial, las recomendaciones de la SER se centran en los casos de SB refractarios.

Las manifestaciones vasculares son la causa principal de morbimortalidad en SB, sobre todo en varones jóvenes. El SB puede afectar a todo el árbol vascular, venas y arterias, de todos los tamaños. La afectación arterial es rara (3-5%) y predominan los aneurismas arteriales (pulmonares, viscerales y periféricos).

La presencia de trombosis venosa superficial y/o TVP en varones jóvenes de forma recidivante es característica. El trombo se adhiere con fuerza a la pared inflamada del vaso con una baja probabilidad de migrar, por lo que el desarrollo de embolia pulmonar es raro. La patogenia de la trombosis en el SB es especialmente relevante para dirigir el tratamiento específico, que se basa en la inmunosupresión más que en la anticoagulación, ya que la afectación vascular es inducida por una respuesta inflamatoria alterada a nivel local vascular que define un modelo natural de tromboinflamación¹²².

La afectación neurológica en el SB marca el pronóstico de la enfermedad. El sistema nervioso central es el lugar de afectación neurológica más frecuente, aunque también se puede afectar el sistema nervioso periférico. Tiene 2 formas de presentación: parenquimatosa en 3 de cada 4 casos y vascular neurológica. El tipo parenquimatoso se caracteriza por lesiones inflamatorias de pequeño tamaño en el tronco del encéfalo, los hemisferios, los ganglios de la base, la médula espinal y las meninges. Según la localización y la forma de instauración, las manifestaciones clínicas y el pronóstico pueden ser muy diversos. El tratamiento de la afectación neurológica-parenquimatosa en el SB es prioritario para evitar secuelas neurológicas y cognitivas.

La aparición de manifestaciones GI en el SB se asocia a un peor pronóstico, con un incremento significativo de la morbimortalidad.

dad. El principal síntoma es el dolor abdominal y la complicación más frecuente es la aparición de úlceras intestinales únicas o múltiples de predominio en el área ileocecal. Entre un 33 y un 62% de los pacientes no responden adecuadamente al tratamiento convencional con glucocorticoides sistémicos, mesalazina y azatioprina^{105–107}. Las recaídas son frecuentes y, con el tratamiento convencional, se estima que alrededor de un tercio de los pacientes con afectación GI acaba precisando cirugía debido a perforación, hemorragia masiva, obstrucción o desarrollo de fistulas^{108–110}. De ahí la necesidad de identificar tratamientos alternativos que sean eficaces en los casos refractarios o recidivantes.

La principal limitación de estas recomendaciones es la escasa evidencia disponible sobre el manejo del SB refractario y la falta de ECA de calidad, sobre todo en las manifestaciones que implican mayor mortalidad, como las vasculares, las neurológicas o las GI. Otra limitación que nos ha impedido ser más precisos es la ausencia de una definición clara en la literatura de SB «difícil de tratar» o «refractario», así como la dificultad para interpretar resultados de los estudios seleccionados al no existir puntos de corte universalmente aceptados o consensuados para los índices empleados, que impide definir adecuadamente los conceptos de baja actividad, alta actividad o refractariedad¹²³. Además, la RS de la literatura ha puesto de manifiesto una gran variabilidad en los estudios analizados. Por todo ello, una parte importante de las recomendaciones emitidas se basan principalmente en la experiencia y el criterio del GE.

En el [Anexo III del material suplementario](#) se proponen algoritmos de tratamiento para cada fenotipo clínico refractario de SB. Estos algoritmos se sustentan en la evidencia disponible actual y, al igual que las recomendaciones, deben ser considerados como una ayuda a la toma de decisiones de los clínicos directamente implicados en el cuidado de estos enfermos. El GE quiere destacar que en ningún caso los algoritmos y las recomendaciones deben ser considerados como normas restrictivas u obligatorias de uso, sino como recomendaciones de actuación.

Conclusiones

El tratamiento de las manifestaciones clínicas más graves o refractarias del SB es un escenario clínico particularmente difícil y complejo, donde la escasa evidencia científica publicada no es sólida, sin que tampoco existan hasta la fecha recomendaciones consensuadas por sociedades científicas. Con el fin de dar respuesta a esta necesidad, presentamos el primer documento multidisciplinar de recomendaciones de la SER específicas para el abordaje terapéutico de estos pacientes en los escenarios más frecuentes en la práctica clínica.

El GE que ha redactado estas recomendaciones tiene amplia experiencia en el uso de las diferentes terapias contempladas en este documento, así como en otras enfermedades reumatológicas complejas, y extrapola su experiencia para emitir estas recomendaciones en SB refractario valorando siempre el riesgo/beneficio. La importancia de estas recomendaciones reside en el esfuerzo de un grupo multidisciplinar por establecer la mejor estrategia terapéutica para pacientes con SB de difícil manejo, con el fin de reforzar las decisiones de los clínicos implicados y homogeneizar la atención y la aplicabilidad en nuestro ámbito sanitario.

Agenda de investigación

El presente documento de recomendaciones está basado en una RS de la literatura, que ha ayudado a los autores a localizar áreas de evidencia científica donde el GE considera que se debe hacer un esfuerzo investigador en el futuro. Entre otros, se pueden mencionar los siguientes:

- El GE considera fundamental el estudio de la eficacia de los diferentes fármacos biológicos en el tratamiento de las diferentes afectaciones del SB, para lo cual sería preciso llevar a cabo ensayos clínicos comparativos entre fármacos que evaluaran distintas poblaciones de pacientes.
- Son necesarios estudios poblacionales en vida real con seguimiento prolongado que permitan conocer las dosis y la duración de las terapias biológicas y la anticoagulación, y los resultados en eficacia y seguridad en estos pacientes.
- Son necesarias definiciones ampliamente consensuadas de remisión, mínima actividad y persistencia.
- Son necesarias definiciones ampliamente consensuadas de respuesta terapéutica, completa, parcial y refractariedad.
- Se necesita mayor conocimiento sobre factores de riesgo de desarrollo de manifestaciones graves y refractarias al tratamiento convencional, con el fin de identificar a estos pacientes y evitar el retraso de inicio de las terapias recomendadas en estos casos.
- El GE considera necesaria la realización de un estudio controlado que avale la eficacia de los anti-TNF α en el tratamiento de las diferentes manifestaciones. Mientras tanto, se aconseja potenciar el desarrollo de un registro nacional sobre el uso de biológicos en el SB.

Autoría

Los autores han hecho contribuciones sustanciales según: a) la concepción y el diseño del estudio y el análisis de los datos; el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, y la aprobación definitiva de la versión que se presenta, y b) la revisión de la evidencia y la elaboración del informe de revisión sistemática.

Financiación

Fundación Española de Reumatología.

Conflicto de intereses

Jenaro Graña Gil ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, Roche, Novartis, Amgen, Abbvie y Janssen para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias, para la financiación de programas educativos o participación en investigación por parte de Lilly y Amgen, y en concepto de consultoría por Janssen.

Clara Moriano Morales ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, Roche, Theramex, Stada y Boehringer Ingelheim para la asistencia a cursos/congresos, honorarios en concepto de ponencias o consultoría de GSK, AstraZeneca, Lilly, Amgen y Grünenthal, y financiación en investigación de Roche.

José Luis Martín Varillas ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, Janssen, Nordic y UCB Pharma para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias.

Vanesa Calvo del Río ha recibido financiación de Lilly, Pfizer, MSD, Abbvie, UCB Pharma, Grünenthal y Celgene para la asistencia a cursos/congresos y honorarios en concepto de ponencias.

Patricia Moya Alvarado ha recibido financiación de Pfizer, Roche y Novartis para la asistencia a cursos/congresos, honorarios en concepto de ponencias y para la financiación de programas educativos o cursos.

Francisco Javier Narváez García ha recibido financiación de Roche, Bristol, Lilly, Abbvie, Pfizer, Boehringer, Sanofi, GSK, Gebro Pharma, Kern y Sobi para la asistencia a cursos/congresos u honorarios en concepto de ponencias, así como en concepto de consultoría.

Gerard Espinosa ha recibido honorarios en concepto de ponencias de GSK, Boehringer, Otsuka y Gebro, de GSK por financiación

en investigación, y de Otsuka, AstraZeneca y GSK en concepto de consultoría.

Noé Brito García, José Mateo Arranz, Petra Díaz del Campo Fontecha, Mercedes Guerra Rodríguez y Manuela López Gómez han declarado la ausencia de conflicto de intereses.

Félix Manuel Francisco Hernández, Raquel Dos Santos Sobrín, Jesús Maese Manzano, Julio Suárez Cuba, Mar Trujillo Martín y Juan Ignacio Martín Sánchez presentan ausencia de intereses en relación con su labor en este documento de recomendaciones.

Agradecimientos

El grupo elaborador del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento expreso a la doctora Belén Atienza Mateo y el doctor Sergio Martínez Yélamos, expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo. También quieren agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.reuma.2023.12.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.12.001).

Bibliografía

1. Yazici H, Yazici Y. Criteria for Behçet's disease with reflections on all disease criteria. *J Autoimmun*. 2014;48-49:104-7.
2. Sunderkötter CH, Zelger B, Chen KR, Requena L, Piette W, Carlson JA, et al. Nomenclature of cutaneous vasculitis: Dermatologic addendum to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:171-84.
3. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14:107-19.
4. Yazici H, Ugurlu S, Seyahi E. Behçet syndrome: Is it one condition? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012;43:275-80.
5. Barry RJ, Markandey B, Malhotra R, Knott H, Joji N, Mubin M, et al. Evidence-based practice in Behçet's disease: Identifying areas of unmet need for 2014. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:16.
6. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656-62.
7. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-18.
8. Leccese P, Ozguler Y, Christensen R, Esatoglu SN, Olivieri I, Yazici H, et al. A systematic literature review on the treatment of skin, mucosa and joint involvement of behçet's syndrome informing the eular recommendations for the management of behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:798-.
9. Ozguler Y, Leccese P, Christensen R, Esatoglu SN, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome: A systematic review for update of the EULAR recommendations. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:2200-12.
10. Hatemi G, Ozguler Y, Direskeneli H, Mahr A, Gul A, Levi V, et al. Current status, goals, and research agenda for outcome measures development in Behçet syndrome: Report from OMERACT 2014. *J Rheumatol*. 2015;42:2436-41.
11. Hatemi G, Meara A, Özgüler Y, Direskeneli H, Mahr A, Shea B, et al. Core set of domains for outcome measures in Behçet's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74:691-9.
12. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
13. Nussenblatt RB. Uveitis in Behçet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14:67-79.
14. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Classification criteria for Behçet disease uveitis. *Am J Ophthalmol*. 2021;228:80-8.
15. Arbrile M, Radin M, Rossi D, Menegatti E, Baldovino S, Sciascia S, et al. Vedolizumab for the management of refractory Behçet's disease: From a case report to new pieces of mosaic in a complex disease. *Front Immunol*. 2021;12:769785.
16. Atienza-Mateo B, Martín-Varillas JL, Graña J, Espinosa G, Moriano C, Pérez-Sandoval T, et al. Apremilast in refractory orogenital ulcers and other manifestations of Behçet's disease. A national multicentre study of 51 cases in clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 127:69-75.
17. Wesner N, Drevon L, Guedon A, Fraison JB, Terrier B, Trad S, et al. Gastrointestinal Behçet's-like disease with myelodysplastic neoplasms with trisomy 8: A French case series and literature review. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:1782-8.
18. Mohammad AJ, Smith RM, Chow YW, Chaudhry AN, Jayne DR. Alemtuzumab as remission induction therapy in Behçet disease: A 20-year experience. *J Rheumatol*. 2015;42:1906-13.
19. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Koker O, Barut K, et al. Pediatric Behçet's disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:627192.
20. Koné-Paut I, Shahram F, Darce-Bello M, Cantarini L, Cimaz R, Gattorno M, et al. Consensus classification criteria for paediatric Behçet's disease from a prospective observational cohort: PEDBD. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:958-64.
21. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990;335:1078-80.
22. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:338-47.
23. Batu ED, Sönmez HE, Sözeri B, Butbul Aviel Y, Bilginer Y, Özen S. The performance of different classification criteria in paediatric Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 108:119-23.
24. Ekinçi RMK, Esen E, Erol AH, Sızmaç S, Karagoz D, Altıntaş DU, et al. Evaluation of different classification criteria in children with Behçet disease: Results from a single referral center. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:1093-7.
25. Chen Y, Ye Z, Chen L, Qin T, Seidler U, Tian D, et al. Association of clinical phenotypes in haploinsufficiency A20 (HA20) with disrupted domains of A20. *Front Immunol*. 2020;11:574992.
26. Hatemi G, Mahr A, Takeno M, Kim DY, Saadoun D, Direskeneli H, et al. Apremilast for oral ulcers associated with active Behçet's syndrome over 68 weeks: Long-term results from a phase 3 randomised clinical trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39 Suppl 132:80-7.
27. Vieira M, Buffier S, Vautier M, Le Joncour A, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, et al. Apremilast in refractory Behçet's syndrome: A multicenter observational study. *Front Immunol*. 2020;11:626792.
28. Hirahara L, Kirino Y, Soejima Y, Takeno M, Takase-Minegishi K, Yoshimi R, et al. Efficacy and safety of apremilast for 3 months in Behçet's disease: A prospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2021;31:856-61.
29. Lopalco G, Venerito V, Leccese P, Emmi G, Cantarini L, Lascaro N, et al. Real-world effectiveness of apremilast in multirefractory mucosal involvement of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1736-7.
30. Braun-Moscovici Y, Tavor Y, Markovits D, Toledano K, Rozin A, Nahir MA, et al. The effects of adalimumab in Behçet disease patients on clinical manifestations and on pro-inflammatory cytokines milieu: Long-term follow-up. *Isr Med Assoc J*. 2020;22:289-93.
31. Verboom DM, van der Houwen TB, Kappen JH, van Daele PLA, Dik WA, Schreurs MWJ, et al. Adalimumab provides long-lasting clinical improvement in refractory mucocutaneous Behçet's disease without formation of antidrug antibodies. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121:43-7.
32. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Deroux A, Moulis G, Addimanda O, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behçet's disease: Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67-74.
33. Perra D, Alba MA, Callejas JL, Mesquida M, Ríos-Fernández R, Adán A, et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: Experience in 19 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1825-31.
34. Dincses E, Esatoglu SN, Ozguler Y, Uygungoçlu U, Hamuryudan V, Seyahi E, et al. Biosimilar infliximab for Behçet's syndrome: A case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 121:111-5.
35. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, Baek HJ. Infliximab for refractory oral ulcers. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:664-8.
36. Aikawa NE, Gonçalves C, Silva CA, Gonçalves C, Bonfá E, de Carvalho JF. Late response to anti-TNF-α therapy in refractory mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2011;31:1097-9.
37. London J, Régent A, Dion J, Jilet L, Lachiet M, Lidove O, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Behçet disease: Results from the prospective phase 2 STELABEC trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:681-4.
38. Mirouse A, Barette S, Desbois AC, Comarmond C, Sène D, Domont F, et al. Long-term outcome of ustekinumab therapy for Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1727-32.
39. Fagni F, Bettiol A, Talarico R, Lopalco G, Silvestri E, Urban ML, et al. Long-term effectiveness and safety of secukinumab for treatment of refractory mucosal and articular Behçet's phenotype: A multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1098-104.
40. Di Scala G, Bettiol A, Cojan RD, Finocchi M, Silvestri E, Emmi G. Efficacy of the anti-IL17 secukinumab in refractory Behçet's syndrome: A preliminary study. *J Autoimmun*. 2019;97:108-13.
41. Grayson PC, Yazici Y, Merideth M, Sen HN, Davis M, Novakovich E, et al. Treatment of mucocutaneous manifestations in Behçet's disease with anakinra: A pilot open-label study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:69.
42. Cantarini L, Vitale A, Scalini P, Dinarello CA, Rigante D, Franceschini R, et al. Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: A case series. *Clin Rheumatol*. 2015;34:1293-301.
43. Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini OM, Cantarini L. Efficacy of anakinra in refractory Behçet's disease sacroiliitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 4 Suppl 84:S171.
44. Emmi G, Silvestri E, Cameli AM, Bacherini D, Vannozzi L, Squatrito D, et al. Anakinra for resistant Behçet uveitis: Why not? *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31 3 Suppl 77:152-3.
45. Vitale A, Rigante D, Caso F, Brizi MG, Galeazzi M, Costa L, et al. Inhibition of interleukin-1 by canakinumab as a successful mono-drug strategy

- for the treatment of refractory Behçet's disease: A case series. *Dermatology*. 2014;228:211–4.
46. Diamantopoulos AP, Hatemi G. Lack of efficacy of tocilizumab in mucocutaneous Behçet's syndrome: Report of two cases. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:1923–4.
 47. Deroux A, Chiquet C, Bouillet L. Tocilizumab in severe and refractory Behçet's disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:733–7.
 48. Caso F, Iaccarino L, Bettio S, Ometto F, Costa L, Punzi L, et al. Refractory pemphigus foliaceus and Behçet's disease successfully treated with tocilizumab. *Immunol Res*. 2013;56:390–7.
 49. Kiliç H, Zeytin HE, Korkmaz C, Mat C, Gül A, Coşan F, et al. Low-dose natural human interferon-alpha lozenges in the treatment of Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1388–91.
 50. Kötter I, Vonthein R, Zierhut M, Eckstein AK, Ness T, Günaydin I, et al. Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behçet disease: Results of an open 4-center trial. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:311–9.
 51. Calgüneri M, Öztürk MA, Ertenli I, Kiraz S, Apraş S, Ozbalkan Z. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: An open study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:492–3.
 52. Azenlerli G, Sarica R, Köse A, Ovül C, Kavala M, Kayabali M, et al. Interferon alfa-2a in the treatment of Behçet's disease. *Dermatology*. 1996;192:239–41.
 53. Georgiou S, Monastirli A, Pasmanti E, Gartaganis S, Goerz G, Tsambaos D. Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behçet's disease. *J Intern Med*. 1998;243:367–72.
 54. Zhao BH, Oswald AE. Improved clinical control of a challenging case of Behçet's disease with rituximab therapy. *Clin Rheumatol*. 2014;33:149–50.
 55. Thomas T, Chandan JS, Subramanian A, Gokhale K, Gkoutos G, Harper L, et al. Epidemiology, morbidity and mortality in Behçet's disease: A cohort study using The Health Improvement Network (THIN). *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:2785–95.
 56. Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, Hatemi G, Saadoun D, Seyahi E, et al. Vascular Behçet syndrome: From pathogenesis to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19:111–26.
 57. Aksoy A, Yazici A, Omma A, Cefle A, Onen F, Tasdemir U, et al. Efficacy of TNF α inhibitors for refractory vascular Behçet's disease: A multicenter observational study of 27 patients and a review of the literature. *Int J Rheum Dis*. 2020;23:256–61.
 58. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, Melikoglu M, Celik S, Fresko I, et al. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1213–4.
 59. Adler S, Baumgartner I, Villiger PM. Behçet's disease: Successful treatment with infliximab in 7 patients with severe vascular manifestations. A retrospective analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:607–11.
 60. Endo LM, Rowe SM, Romp RL, Buckmaster MA, Atkinson TP. Pulmonary aneurysms and intracardiac thrombi due to Behçet's disease in an African-American adolescent with oculocutaneous albinism. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1537–9.
 61. Magro-Checa C, Salvatierra J, Rosales-Alexander JL, Orgaz-Molina J, Raya-Álvarez E. Life-threatening vasculo-Behçet following discontinuation of infliximab after three years of complete remission. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31 3 Suppl 77:96–8.
 62. Yoshida S, Takeuchi T, Yoshikawa A, Ozaki T, Fujiki Y, Hata K, et al. Good response to infliximab in a patient with deep vein thrombosis associated with Behçet disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22:791–5.
 63. Baki K, Villiger PM, Jenni D, Meyer T, Beer JH. Behçet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: Complete remission after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1531–2.
 64. Chan E, Sangle SR, Coghlan JG, D'Cruz DD. Pulmonary artery aneurysms in Behçet's disease treated with anti-TNF α : A case series and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2016;15:375–8.
 65. Chattopadhyay A, Jain S, Naidu G, Dhir V, Chhabria B, Acharya N, et al. Clinical presentation and treatment outcomes of arterial involvement in Behçet's disease: A single-centre experience. *Rheumatol Int*. 2022;42:115–20.
 66. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and refractory major vessel involvement of Behçet's disease: A multicenter observational study of 18 patients. *Clin Immunol*. 2018;197:54–9.
 67. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: Effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45:369–73.
 68. Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, Tateishi U, Sato N, Ozaki K, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behçet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3863.
 69. Kehribar DY, Ozgen M. Infliximab treatment in refractory vasculature Behçet's disease: A single-center experience. *Vascular*. 2020;28:829–33.
 70. Liew J, Ghetie D, Hosmer D, Sibley C. Concurrent pulmonary artery aneurysms and intracardiac thrombus in a Caucasian man with Behçet's disease: Case report and literature review. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2018;2:97–103.
 71. Nakamura A, Miyamura T, Suematsu E. Successful discontinuation of infliximab in a refractory case of vasculo-Behçet disease. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:1467583.
 72. Santos LB, Rigueira J, Vilas AP. Infliximab in the treatment of Budd-Chiari syndrome in Behçet's disease. *Reumatismo*. 2019;71:163–5.
 73. Schreiber BE, Noor N, Juli CF, Haskard DO. Resolution of Behçet's syndrome associated pulmonary arterial aneurysms with infliximab. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:482–7.
 74. Uyaroglu OA, Erden A, Kilic L, Peynircioglu B, Karadag O, Kalyoncu U. Behçet's disease: A rare refractory patient with vena cava superior syndrome treated with infliximab: A case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2019;74:364–9.
 75. Aamar S, Peleg H, Leibowitz D, Chajek-Shaul T, Hiller N, Heyman SN. Efficacy of adalimumab therapy for life-threatening pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2014;34:857–60.
 76. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, et al. Adalimumab-based treatment versus disease-modifying antirheumatic drugs for venous thrombosis in Behçet's syndrome: A retrospective study of seventy patients with vascular involvement. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70:1500–7.
 77. Eroglu DS, Colaklar A, Ceran A, Sezer S, Torgutalp M, Kinikli G. Behçet's syndrome complicated with pulmonary artery thrombosis: Response to tocilizumab treatment. *Akt Rheumatol*. 2021;46:485–8.
 78. Zhong H, Liu T, Liu Y, Zhang X, Zhou Y, Su Y. Efficacy and safety of tocilizumab in Behçet's syndrome with refractory arterial lesions: A single-centre observational cohort study in China. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:2923–30.
 79. Akiyama M, Kaneko Y, Takeuchi T. Effectiveness of tocilizumab in Behçet's disease: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50:797–804.
 80. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:497.e1–58.
 81. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascularization: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:e4–17.
 82. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:544.e1–73.
 83. Tazi Mezalek Z, Khibri H, Chadli S, El Fari S, Ammouri W, Harmouche H, et al. Vascular complications of Behçet disease. *Minerva Med*. 2021;112:767–78.
 84. Saip S, Akman-Demir G, Siva A. Neuro-Behçet syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1703–23.
 85. Atasoy HT, Tunc TO, Unal AE, Emre U, Koca R, Esturk E, et al. Peripheral nervous system involvement in patients with Behçet disease. *Neurologist*. 2007;13:225–30.
 86. Patel P, Steinschneider M, Boneparth A, Lantos G. Neuro-Behçet disease presenting with acute psychosis in an adolescent. *J Child Neurol*. 2014;29:NP86–91.
 87. Kutlu G, Semercioglu S, Ucler S, Erdal A, Inan LE. Epileptic seizures in Neuro-Behçet disease: Why some patients develop seizure and others not? *Seizure*. 2015;26:32–5.
 88. Rizzo G, Licchetta L, Scaglione C, Buttiglione M, Capellari S, Martinelli P, et al. Behçet disease presenting with movement disorders and antinuclear antibodies. *Autoimmun Rev*. 2016;15:287–8.
 89. Kanoto M, Hosoya T, Toyoguchi Y, Oda A. Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *Eur J Radiol*. 2013;82:146–50.
 90. Albakay M, Zahlan S, Louhab N, Adali N, Kissani N. [Acute transverse myelitis revealing neurobehçet disease] French. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170:144–6.
 91. Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, Deroux A, Pérard L, Depaz R, et al. Efficacy of anti-TNF α in severe and refractory neuro-Behçet disease: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e3550.
 92. Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, Demirci ON, Seyahi E, Ugurlu S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behçet disease. *Neuro Immunol Neuroinflamm*. 2016;3:e258.
 93. Yalcin Kehribar D, Gunaydin S, Ozgen M. Infliximab therapy in parenchymal neuro-Behçet's disease: A single-center experience. *Int J Rheum Dis*. 2021;24:1302–7.
 94. Lopalco G, Emmi G, Gentileschi S, Guerriero S, Vitale A, Silvestri E, et al. Certolizumab Pegol treatment in Behçet's disease with different organ involvement: A multicenter retrospective observational study. *Mod Rheumatol*. 2017;27:1031–5.
 95. Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: Further evidence for the value of TNF α blockade. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109:279–81.
 96. Liu J, Yan D, Wang Z, Yang Y, Zhang S, Wu D, et al. Tocilizumab in the treatment of severe and refractory parenchymal neuro-Behçet's syndrome: Case series and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12, 1759720X20971908.
 97. Karabulut Y. Use of non-TNF biologics for the treatment of neuro-Behçet's disease: Literature review and 2 refractory cases of monoclonal anti-TNFs treated with tocilizumab. *J Rheumatol*. 2021;8:223–7.
 98. Addimanda O, Pipitone N, Pazzola G, Salvarani C. Tocilizumab for severe refractory neuro-Behçet: Three cases IL-6 blockade in neuro-Behçet. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44:472–5.

99. Urbaniak P, Hasler P, Kretzschmar S. Refractory neuro-Beçet treated by tocilizumab: A case report. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 Suppl 72:573–5.
100. Kidd DP. Rituximab is effective in severe treatment-resistant neurological Behçet's syndrome. *J Neurol*. 2015;262:2676–7.
101. Messina MJ, Rodegher M, Scotti R, Martinelli V. Treatment of myelitis in Behçet's disease with rituximab. *Case Rep*. 2014;2014, bcr2014204366.
102. Zhao C, Li C, Duan FJ, Yan Q, Zhang Z, Du Y, et al. Case report: Repeated low-dose rituximab treatment is effective in relapsing neuro Behçet's disease. *Front Neurol*. 2021;12:595984.
103. Jade J, Chung K, Arendse M, Hussain Z, White D. Neuro-Beçet's disease presenting with tumour-like lesions and responding to rituximab. *J Clin Neurosci*. 2016;32:139–41.
104. Skef W, Hamilton MJ, Arayssi T. Gastrointestinal Behçet's disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3801–12.
105. Choi IJ, Kim JS, Cha SD, Jung HC, Park JG, Song IS, et al. Long-term clinical course and prognostic factors in intestinal Behçet's disease. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:692–700.
106. Chung MJ, Cheon JH, Kim SU, Park JJ, Kim TI, Kim NK, et al. Response rates to medical treatments and long-term clinical outcomes of nonsurgical patients with intestinal Behçet disease. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e116–22.
107. Jung YS, Cheon JH, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical outcomes and prognostic factors for thiopurine maintenance therapy in patients with intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:750–7.
108. Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Long-term clinical outcomes and factors predictive of relapse after 5-aminosalicylate or sulfasalazine therapy in patients with intestinal Behçet disease. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:e38–45.
109. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Long-term clinical outcomes of Crohn's disease and intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:99–105.
110. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical course of intestinal Behçet's disease during the first five years. *Dig Dis Sci*. 2013;58:496–503.
111. Watanabe K, Tanida S, Inoue N, Kunisaki R, Kobayashi K, Nagahori M, et al. Evidence-based diagnosis and clinical practice guidelines for intestinal Behçet's disease 2020 edited by Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants. *J Gastroenterol*. 2020;55:679–700.
112. Zhang M, Liu J, Liu T, Han W, Bai X, Ruan G, et al. The efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor agents in the treatment of intestinal Behçet's disease, a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37:608–19.
113. Bao HF, Hou CC, Ye B, Zou J, Luo D, Cai JF, et al. Predictors of infliximab refractory intestinal Behçet's syndrome: A retrospective cohort study from the Shanghai Behçet's syndrome database. *Mod Rheumatol*. 2023;33:207–16.
114. Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Miyagi R, Ueda A, Ohno S, et al. Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease in Japan: A study of 43 patients. *Rheumatol Int*. 2014;34:851–6.
115. Mizoshita T, Tanida S, Joh T. Adalimumab treatment in intestinal Behçet's disease: Relationship with ectopic mucin 5AC glycoprotein expression and endoscopic improvement. *Dig Liver Dis*. 2015;47:991–2.
116. Liu J, Hou Y, Sun L, Li C, Li L, Zhao Y, et al. A pilot study of tofacitinib for refractory Behçet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79:1517–20.
117. Zou J, Cai JF, Ye JF, Guan JL. Tofacitinib as an alternative therapy for refractory intestinal Behçet's syndrome. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2022;14:1759720x221124014.
118. Zhao N, Tang Y, Wang S, Cui L, Sun X, Wang Z, et al. Case report: Refractory intestinal Behçet's syndrome successfully treated with tofacitinib: A report of four cases. *Frontiers in immunology*. 2022;13:981502.
119. Behçet H. Über rezidivierende aphtöse durch ein virüs verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr*. 1937;105:1152–7.
120. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019;14:677–89.
121. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, Barilaro A, Prisco D, Emmi G. Treating the different phenotypes of Behçet's syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:2830.
122. Toledo-Samaniego N, Oblitas CM, Peñaloza-Martínez E, del-Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther LA, Demelo-Rodríguez P, et al. Arterial and venous involvement in Behçet's syndrome: A narrative review. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54:162–71.
123. Mastroia MV, Marinello D, di Cianni F, Talarico R, Simonini G. Assessing quality of life in Behçet's disease: A systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40:1560–6.