

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Características clínicas y tratamiento de las manifestaciones
vasculares y neurológicas en pacientes con síndrome de
Behçet**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Neera Toledo Samaniego

Directores

**Pablo Demelo Rodríguez
Francisco Galeano Valle**

Madrid

© Neera Toledo Samaniego, 2023

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Características clínicas y tratamiento de las manifestaciones vasculares y neurológicas en pacientes con síndrome de Behçet

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

Neera Toledo Samaniego

DIRECTORES

Pablo Demelo Rodríguez
Francisco Galeano Valle

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS
MÉDICO-QUIRÚRGICAS**



TESIS DOCTORAL

**Características clínicas y tratamiento de las
manifestaciones vasculares y neurológicas en
pacientes con síndrome de Behçet**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR:

Neera Toledo Samaniego

DIRECTORES

Pablo Demelo Rodríguez
Francisco Galeano Valle

Mayo 2023

A los que caminan a mi lado.

Agradecimientos

Después de tres años de trabajo llega el momento de sentarme a agradecer a todos aquellos que me han acompañado en este camino.

Este camino comenzó en 2019 cuando dos personas me animaron a inscribirme en el programa de Doctorado. Por aquel entonces como residente de quinto año no me había planteado comenzar una investigación, y mucho menos me veía capaz de hacerlo. Fuisteis vosotros los que creísteis en mí impulsándome a iniciar esta aventura que hoy llega a su fin. Gracias a mis directores por vuestra paciencia, vuestro esfuerzo, por la disponibilidad los trescientos sesenta y cinco días del año y las numerosas revisiones del manuscrito a deshora. Gracias Pablo, gracias Paco. Gracias también en este punto a mi tutor, Luis Álvarez-Sala, por estar pendiente y animarme a seguir en el mundo de la investigación, tan necesario en nuestra profesión.

Gracias a todos mis compañeros del hospital. A todos ellos por hacer del hospital un lugar agradable al que volver cada día con ilusión y enseñarme que la Medicina es más que un trabajo, y que no hay enfermedades sino enfermos. GRACIAS, y en mayúsculas, por estar y ser pilar durante los meses más duros de la pandemia, cuando el SARS-CoV2 era un completo desconocido y competíamos contra él por intentar ganarle la batalla. Gracias en esos momentos por cada palabra de ánimo que me diste, cada una de las sonrisas debajo de la mascarilla que me regalaste y por correr el riesgo de darme un abrazo, a pesar del miedo. Gracias a todos los adjuntos que dedicaron parte de sus jornadas, e incluso de sus momentos de descanso, para formarme y enseñarme algo nuevo cada día. Ahora sois compañeros, pero continúo aprendiendo día a día de vosotros. Me gustaría agradecer especialmente a Blanca, por acompañarme desde que llegué al hospital, por orientarme a lo largo de mi residencia y por ser más amiga que tutora. Gracias a todos los residentes. A mis residentes mayores, de los que tanto aprendí, a todos ellos (Edu, John, Cris Lavilla, Dolo, Almu, Ana Santos, Ester...). A mis residentes

pequeños, de los que creo que he aprendido yo más y me retaban cada día a ser mejor (Cris Llamazares, Gus, Álvaro, Juan, Rubén, Christian, Chechu, Víctor...). Y a mis coRs, con los que tanto he compartido y disfrutado, dentro, pero, sobre todo, fuera del hospital (Sandra, María, Cris Ausin, Guille, Irene, Eva, Lucía). Gracias.

A mis amigas. A mis siempre vecinas, por mucho que nos mudemos, Sandra y Dolo. Menos mal que la residencia os puso en mi camino, y las casualidades de la vida, en el mismo edificio. Gracias por ser esa sensación de hogar madrileño a la que recurro en apuros y con las que comparto alegrías. A mis amigas de toda la vida, desde el colegio: Pris, Yure y Tati. Por ser consejeras de mi vida, y por vivirla conmigo con sonrisas, locura, fantasía, madurez y calma. Y a las de la carrera (Iciar, Ana, Blanca, Belí, Elisa, Sara y Raquel) por crecer juntas en esta profesión, aunque separadas, y por seguir presentes en mi vida haciendo que cuando nos juntemos no haya pasado el tiempo.

Gracias a mi familia, por el apoyo incondicional desde que soy capaz de recordar. Por confiar en mí y hacerme ver que soy capaz incluso cuando ni yo misma creo en mí.

Por último, agradecerte a ti, David. Por saber ser mi compañero de vida, entendiendo mis mejores, pero, sobre todo mis peores momentos. Por saber ser mi calma en la tempestad.

Una tarde de un domingo cualquiera. Madrid.

*Vivir no es solo existir,
sino existir y crear,
saber gozar y sufrir
y no dormir sin soñar.
Descansar, es empezar a morir.
(Gregorio Marañón, 1887-1960)*

ÍNDICE

1. Resumen	- 19 -
1.1. Introducción	- 21 -
1.2. Objetivos, material y métodos y resultados	- 22 -
1.3. Conclusiones	- 25 -
2. Abstract	- 27 -
2.1. Introduction	- 29 -
2.2. Objectives and methods	- 29 -
2.3. Conclusions	- 32 -
3. Lista de figuras y tablas	- 33 -
3.1. Lista de figuras	- 35 -
3.2. Lista de tablas	- 35 -
4. Abreviaturas y acrónimos	- 37 -
5. Introducción	- 41 -
5.1. Generalidades del Síndrome de Behçet	- 43 -
5.1.1. Etiología y fisiopatología del Síndrome de Behçet.....	- 43 -
5.1.2. Distribución geográfica.....	- 48 -
5.1.3. Manifestaciones clínicas en el Síndrome de Behçet	- 49 -
5.1.4. ¿Síndrome de Behçet o Enfermedad de Behçet?	- 50 -
5.1.5. Diagnóstico y pronóstico del Síndrome de Behçet	- 51 -
5.1.6. Claves generales del tratamiento del Síndrome de Behçet.....	- 52 -
5.2. Manifestaciones neurológicas en el Síndrome de Behçet	- 54 -
5.3. Manifestaciones vasculares en el Síndrome de Behçet	- 58 -
5.3.1. Patogénesis de la afectación vascular	- 58 -

5.3.2.	Características clínicas de la afectación vascular	- 61 -
5.3.3.	Pronóstico de la afectación vascular	- 63 -
5.3.4.	Tratamiento de la afectación vascular.....	- 63 -
6.	<i>Hipótesis y objetivos</i>	- 67 -
6.1.	Hipótesis	- 69 -
6.2.	Objetivos	- 69 -
6.2.1.	Neuro-Behçet	- 69 -
6.2.2.	Behçet vascular	- 69 -
7.	<i>Publicaciones (material y métodos)</i>	- 71 -
7.1.	Artículo 1: Neuro-Behçet	- 73 -
7.2.	Artículo 2: Síndrome de Budd-Chiari agudo en el Síndrome de Behçet	- 81 -
7.3.	Artículo 3: Síndrome de Budd-Chiari crónico en el Síndrome de Behçet	- 91 -
7.4.	Artículo 4: Behçet vascular	- 101 -
7.5.	Artículo 5: Manifestaciones arteriales y venosas en el Síndrome de Behçet.	
	Artículo de revisión	- 113 -
8.	<i>Discusión general</i>	- 125 -
8.1.	Neuro-Behçet (artículo 1)	- 127 -
8.2.	Síndrome de Budd-Chiari en el Síndrome de Behçet: una manifestación rara.	
	Casos clínicos excepcionales. Artículos 2 y 3	- 132 -
8.2.1.	Manejo del Síndrome de Budd-Chiari agudo en una paciente con Síndrome de Behçet: inmunosupresión y anticoagulación. Artículo 2	- 134 -
8.2.2.	Manejo del Síndrome de Budd-Chiari crónico en un paciente con Síndrome de Behçet: shunt intrahepático portosistémico transyugular. Artículo 3.....	- 140 -
8.3.	Características clínicas y manejo de las trombosis venosas en pacientes con Síndrome de Behçet: estudio de casos y controles (artículo 4)	- 144 -

8.4. Revisión: manifestaciones arteriales y venosas en el Síndrome de Behçet	
(artículo 5)	- 151 -
8.4.1. Afectación venosa: tipos y tratamiento.....	- 151 -
8.4.2. Afectación arterial: tipos y tratamiento.....	- 156 -
9. Conclusiones	- 159 -
9.1. Neuro-Behçet	- 161 -
9.2. Behçet vascular.....	- 161 -
10. Referencias	- 163 -
11. Anexos	- 177 -
11.1. Anexo I:.....	- 179 -

1. Resumen

1.1. Introducción

El síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad crónica multisistémica de origen desconocido, con una etiopatogenia compleja, que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos con una exposición ambiental y/o a distintos patógenos que desencadena la activación de la inmunidad innata y adaptativa, dando lugar a la cascada inflamatoria y el daño tisular. Tiene una distribución geográfica clásica, siendo más prevalente alrededor de la ruta de la seda. En cuanto a sus manifestaciones clínicas, puede afectar a cualquier órgano, siendo lo más frecuente y típico la afectación de la mucosa oral y genital en forma de aftas dolorosas recurrentes. Además de esta afectación, también puede haber manifestaciones cutáneas (eritema nodoso, lesiones acneiformes), afectación ocular (uveítis) o de las articulaciones, entre otras. Existen otro tipo de manifestaciones que conllevan una importante morbimortalidad, como son las manifestaciones vasculares, tanto venosas (trombosis) como arteriales (generalmente en forma de aneurismas), que pueden llegar a ocurrir hasta en el 40% de los pacientes, y las neurológicas, que pueden cursar con síndromes neurológicos por afectación propiamente del sistema nervioso central (SNC) -parenquimatosa- o afectación de los vasos del SNC. El diagnóstico del SB es clínico, no existiendo pruebas de laboratorio o imagen que confirmen por sí solas el diagnóstico y tanto las manifestaciones vasculares como las neurológicas se han incluido por primera vez como criterio diagnóstico en los criterios internacionales para la enfermedad de Behçet en el año 2013. La afectación de estos dos sistemas es el principal factor de morbilidad y mortalidad en los pacientes con SB. El tratamiento principal de las diferentes manifestaciones, y en función de la gravedad, son los corticoides y los inmunosupresores, incluyendo en este punto los anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral. En el caso de las trombosis venosas no está recomendada la anticoagulación y

en el caso de los aneurismas de arterias pulmonares está contraindicada por el riesgo elevado de sangrado.

1.2. Objetivos, material y métodos y resultados

Los objetivos de esta Tesis Doctoral son establecer la prevalencia de neuro-Behçet (NB) y de manifestaciones vasculares en una cohorte de pacientes con Síndrome de Behçet, determinar los factores asociados a su desarrollo, analizar la evolución y pronóstico, así como evaluar el tratamiento anticoagulante e inmunosupresor en una cohorte de pacientes con Behçet vascular.

Artículo 1: neuro-Behçet. Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet: estudio de 57 de pacientes.

El primer artículo consiste en un estudio descriptivo observacional retrospectivo que evaluó la prevalencia, tratamiento y evolución de los episodios neurológicos o NB en una cohorte de pacientes con SB. El estudio incluyó 57 pacientes y la prevalencia del NB fue del 43,8%, con una edad media al diagnóstico de 31 (\pm 9,92) años, siendo esta prevalencia mayor a lo descrito en la literatura, posiblemente debido, entre otras causas a la heterogeneidad en los diseños de los estudios previos. Los factores que se asociaron de manera estadísticamente significativa a su desarrollo fueron la fiebre y la pseudofoliculitis. La mortalidad fue baja (un 4%) en comparación con otros y nuestra cohorte de pacientes mostró síntomas más leves de NB que en otros estudios.

Artículos 2 y 3: síndrome de Budd-Chiari en el Síndrome de Behçet. Artículo 2: manejo del Síndrome de Budd-Chiari agudo. Artículo 3: manejo del Síndrome de Budd-Chiari crónico.

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) es una manifestación rara en el SB incluso en los pacientes con manifestaciones vasculares (1-5% del total de manifestaciones vasculares), siendo una manifestación grave y causante de importante morbimortalidad (mortalidad

que alcanza el 60% en los casos agudos sintomáticos, siendo menos grave en los casos crónicos o silentes, alcanzando el 10%). En los artículos 3 y 4 describimos nuestra experiencia clínica en el manejo del SBC en pacientes con SB. En el artículo 3 se describe un caso de SBC sintomático con rápida progresión y datos de gravedad en una mujer joven sin diagnóstico de SB hasta el debut de la manifestación vascular, tratado con inmunosupresión y con anticoagulación con evolución posterior favorable. En este artículo proponemos, tras una revisión de la literatura, un algoritmo de manejo del SB y SBC, en el que la primera línea de tratamiento es la inmunosupresión, dejando el resto de tratamientos (como la anticoagulación o la colocación de una derivación intrahepática portosistémica transyugular, entre otros) como segunda línea en caso de refractariedad y/o progresión. En el artículo 4 se describe un caso clínico complejo de manejo de SBC crónico, con colocación de una derivación intrahepática portosistémica transyugular de forma exitosa. En el SB en general y en el que cursa con SBC en particular, existe controversia acerca del uso de procedimientos invasivos intravasculares, por el riesgo de que pueda desarrollarse el denominado fenómeno de patergia vascular y empeorar así la trombosis venosa existente. Si bien, este tipo de procedimiento puede ser aplicable en pacientes con sintomatología grave y/o con alto riesgo de recurrencia de trombosis, especialmente si se trata de un caso refractario a tratamiento inmunosupresor, aunque no existen recomendaciones específicas actualmente al respecto.

Artículo 4: características clínicas y manejo de las trombosis venosas en pacientes con Síndrome de Behçet: estudio de casos y controles.

Realizamos un estudio de casos y controles en una cohorte de pacientes con SB para averiguar las características de los episodios de enfermedad tromboembólica venosa y su tratamiento, además de las características diferenciales entre los pacientes con SB con y sin trombosis venosa. El estudio incluyó 57 pacientes con un seguimiento medio de 10,5

($\pm 10,7$) años. La prevalencia de trombosis venosa fue 21,7 %, lo que corresponde con un total de 26 episodios, siendo estas manifestaciones más frecuentes en varones (66,7 %). Los episodios de trombosis venosa precedieron o coincidieron con el diagnóstico de SB. La presencia de fiebre y eritema nodoso se asoció al desarrollo de trombosis venosa. La tasa de recurrencias fue elevada, hasta en el 50 % de los pacientes, la más elevada que hemos encontrado en la literatura, siendo la media de episodios de trombosis venosa de 2,2 por paciente. Es probable que esta elevada tasa de recurrencias se relacione con la ausencia de diagnóstico de SB cuando ocurrió la trombosis venosa y por tanto la ausencia de tratamiento inmunosupresor al diagnóstico de la trombosis venosa. El tratamiento inmunosupresor reduce las recurrencias y en nuestra cohorte se muestra una reducción del riesgo del primer episodio de trombosis venosa en aquellos pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor previo. Todos los pacientes fueron tratados con anticoagulación tras el episodio venoso vascular y no hubo ningún evento de sangrado asociado. No hubo mortalidad relacionada con los eventos vasculares.

Artículo 5: revisión narrativa de las manifestación arteriales y venosas en el Síndrome de Behçet.

La afectación vascular en el SB en forma de trombosis inflamatorias recurrentes es prevalente, especialmente en varones jóvenes, y hasta un tercio de estos pacientes presentan afectación vascular antes de cumplir criterios para el diagnóstico del síndrome, lo que puede conllevar el retraso en el inicio del tratamiento adecuado. El tratamiento de primera línea de las manifestaciones vasculares en el SB es la inmunosupresión, tanto con glucocorticoides e inmunosupresores convencionales, como la azatioprina o la ciclofosfamida, como con anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral α en casos refractarios. El papel del tratamiento anticoagulante para los episodios de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con SB está en debate. En este artículo

revisamos la afectación vascular en el SB, desde la fisiopatología, tipo de afectación (arterial o venosa) hasta el manejo de estas manifestaciones con hincapié en este último punto intentando unificar la literatura hasta la fecha y apuntando el rango de dosis de los fármacos utilizados en los diferentes estudios analizados.

1.3. Conclusiones

La prevalencia de neuro-Behçet en una cohorte de pacientes con Síndrome de Behçet fue elevada, y, en estos, la mortalidad fue baja. La fiebre y la pseudofoliculitis fueron los síntomas asociados al desarrollo de manifestaciones neurológicas.

La trombosis venosa en pacientes con síndrome de Behçet ocurrió en uno de cada cinco pacientes. La fiebre y el eritema nodoso fueron factores asociados al desarrollo de trombosis venosa. Las recurrencias de trombosis venosas fueron muy frecuentes, en probable relación con la ausencia de diagnóstico de síndrome de Behçet al momento de diagnóstico del evento vascular. El uso de inmunosupresión demostró una reducción del riesgo de desarrollo de primer episodio de trombosis venosa. No hubo hemorragias asociadas al uso de anticoagulación ni mortalidad relacionada con los eventos vasculares.

2. Abstract

2.1. Introduction

Behçet syndrome (BS) is a multisystemic chronic disease of unknown origin with a complex pathogenesis. BS develops in some genetically predisposed individuals with a specific environment and/or exposure to pathogens that activate the innate and adaptive immunity leading to inflammatory pathways and organ damage. BS has a peculiar geographic distribution along the silk route. BS generally affects mucous membranes (oral and genital aphthosis) but any organ can be affected, such as skin (erythema nodosum, pseudofolliculitis), eyes (uveitis) or joint involvement. Vascular and neurological manifestations have a higher morbidity and mortality. Up to 40 % of patients with BS may present vascular manifestations (venous thrombosis and arterial lesions, generally aneurysms) and neurological manifestations, which are divided into parenchymal and vascular manifestations. The diagnosis of SB is clinical and there are no laboratory or radiological tests that confirm the diagnosis; vascular and neurological manifestations have been included in the International Criteria for Behçet's Disease in 2013. These manifestations are the main factor of morbidity and mortality. The cornerstone of treatment in BS are corticosteroids and immunosuppressants. Anticoagulation is not recommended in vein thrombosis, and it is contraindicated in pulmonary artery aneurysms.

2.2. Objectives and methods

The objectives of this PhD Thesis are to establish the prevalence of neuro-Behçet and vascular manifestations in a cohort of BS patients, to identify risk factors associated with its development, to analyze the outcomes and prognosis and to assess the role of anticoagulation and immunosuppressant treatment.

Article 1: neuro-Behçet. Neurological manifestations of Behçet's Disease: study of 57 patients.

The first article is an observational retrospective study that evaluated the prevalence, treatment and outcomes of neurological episodes or neuro-Behçet (NB) in a cohort of BS patients. The study included 57 patients and the prevalence of NB was 43.8 % and the mean age at diagnosis was 31 (\pm 9,92) years, a higher prevalence than that described in the literature, probably related to the heterogeneity of previous studies. Fever and pseudofolliculitis were more frequently associated with NB. Mortality was low (4 %) compared to what was described. There was a higher prevalence of mild NB symptoms.

Articles 2 and 3: Budd-Chiari syndrome in Behçet Syndrome. Article 2: treatment of acute Budd-Chiari syndrome. Article 3: treatment of chronic Budd-Chiari syndrome.

Budd-Chiari syndrome is a rare manifestation in BS even in patients with vascular manifestations (1-5 % of all vascular manifestations). It is a serious manifestation with significant morbidity and mortality (up to 60 % in acute symptomatic patients, being less severe in chronic or silent cases). These two articles described our clinical experience in the treatment of Budd-Chiari syndrome in patients with BS. Article 3 described an acute and severe Budd-Chiari syndrome with rapid progression in a young woman without diagnosis of BS until the onset of thrombosis. She was treated with immunosuppressants and anticoagulation with good outcome. After a literature review, we propose an algorithm for managing Budd-Chiari syndrome in BS, with immunosuppressants being the first line of treatment. Article 4 described a complex case of chronic Budd-Chiari syndrome successfully treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. In BS in general and in Budd-Chiari syndrome in particular, there is controversy regarding the use of invasive procedures due to the risk of developing vascular pathology that can worsen the preexisting thrombosis. On the other hand, invasive procedures may be useful in some

selected patients with severe symptoms and/or high risk of thrombosis recurrence, especially if it is a case refractory to immunosuppressants, although there are no specific recommendations.

Article 4: clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet syndrome: a single-center case-control study.

We conducted a case-control study in a cohort of patients with BS to analyze the characteristics of venous thromboembolism episodes, their treatment, and the differential features between patients with BS with or without venous thrombosis. The study included 57 patients with a mean follow-up of 10.5 (\pm 10.7) years. The prevalence of venous thromboembolism was 21.7 % (more frequent in men), a total of 26 episodes. The episodes of venous thromboembolism were coincident with the diagnosis of BS or occurred before the diagnosis. Fever and erythema nodosum were associated with the development of venous thromboembolism. Recurrences were frequent (50 % of patients), the highest rate found in literature. The mean number of episodes per patient was 2.2. This high rate of recurrence is probably related to the absence of a diagnosis of BS at the time of thrombosis diagnosis and the lack of treatment with immunosuppressants. Immunosuppressants reduced the risk of recurrence and patients receiving this treatment had a lower risk of developing a first episode of venous thromboembolism. Mortality was not related with vascular events.

Article 5: narrative review of arterial and venous involvement in Behçet syndrome.

Vascular involvement in the form of recurrent inflammatory thrombosis is common in young men with BS. These manifestations occur in a third of patients even before the diagnosis of BS and, consequently, suppose a delay in the start of an adequate treatment. Immunosuppressants are the first-line treatment: glucocorticoids, conventional immunosuppressants such as azathioprine or cyclophosphamide or monoclonal

antibodies such as anti-tumor necrosis factor α in refractory cases. Anticoagulation is an issue of debate. In this article we reviewed the vascular manifestations in BS, from the pathophysiology, the type of manifestation (arterial or venous) to the management, with special emphasis on this point, trying to unify current literature.

2.3. Conclusions

The prevalence of neuro-Behçet in a cohort of patients with Behçet syndrome was high with low mortality. Fever and pseudofolliculitis were the symptoms associated with the development of neurological manifestations.

Venous thrombosis in patients with Behçet syndrome occurred in one of five patients. Fever and erythema nodosum were associated with its development. Recurrences of venous thrombosis were frequent, probably due to the delayed diagnosis of Behçet syndrome at the time of thrombosis diagnosis. Immunosuppressants showed a reduced risk of developing a first episode of venous thrombosis. There were no bleeding events associated to anticoagulation or mortality related to vascular events.

3. Lista de figuras y tablas

3.1. Lista de figuras

<i>Figura 1.</i> Esquema de la fisiopatología del Síndrome de Behçet.....	- 43 -
<i>Figura 2.</i> Manifestaciones clínicas en el Síndrome de Behçet.....	- 50 -
<i>Figura 3.</i> Esquema representativo de la modificación de la estructura del fibrinógeno vía NADPH oxidasa de los neutrófilos.....	- 61 -
<i>Figura 4.</i> Esquema de tratamiento de la afectación vascular en el Síndrome de Behçet.....	- 65 -
<i>Figura 5.</i> Representación esquemática del Síndrome de Budd Chiari. Síndrome de Budd Chiari sintomático y silente.....	- 133 -
<i>Figura 6.</i> Afta genital y lesiones en la cara anterior de la tibia sugestiva de eritema nodoso.....	- 135 -
<i>Figura 7.</i> Algoritmo diagnóstico y terapéutico del Síndrome de Budd-Chiari en pacientes con Síndrome de Behçet.....	- 139 -

3.2. Lista de tablas

<i>Tabla 1.</i> Características diferenciales del Síndrome de Behçet con otras vasculitis...	- 47 -
<i>Tabla 2.</i> Criterios descritos por el International Study Group (ISG) for Behçet's Disease en 1990.....	- 51 -
<i>Tabla 3.</i> Criterios Internacionales para la Enfermedad de Behçet del International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD) del año 2013.....	- 52 -
<i>Tabla 4.</i> Afectación del Sistema Nervioso Central en el Síndrome de Behçet.....	- 55 -

Tabla 5. Revisión de la literatura del tratamiento intervencionista del Síndrome de Budd-Chiari en el Síndrome de Behçet.....- 142 -

Tabla 6. Resumen de características basales y diferenciales de los pacientes con Síndrome de Behçet con y sin trombosis venosa.....- 145 -

Tabla 7. Frecuencia de la afectación vascular venosa.....- 148 -

Tabla 8. Tratamiento del Síndrome de Behçet vascular: fármacos y dosis.....- 152 -

4. Abreviaturas y acrónimos

SB: Síndrome de Behçet.

Th: *T helper*

HLA: *Human Leukocyte Antigen*.

MHC: *Major Histocompatibility Complex*.

ERAP1: *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*.

FUT2: *fucosyltransferase-2*.

EAS: Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

IL: Interleucina.

FMF: Fiebre Mediterránea Familiar.

SNC: Sistema Nervioso Central

ISG: *International Study Group*.

ITR-ICBD: *International Team for de Revision of the International Criteria for Behçet's Disease*.

EULAR: *European League Against Rheumatism*.

TNF: *Tumor Necrosis Factor*.

NB: Neuro-Behçet.

TVSC: Trombosis Venosa de Senos Cerebrales.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

RM: Resonancia Magnética

PARS: *Protease Activated Receptors*.

ROS: *Reactive Oxygen Species*.

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato.

NETS: *Neutrophil Extracellular Traps*.

TVS: Trombosis Venosa Superficial.

TVP: Trombosis Venosa Profunda.

SBC: Síndrome de Budd-Chiari.

AAP: Aneurismas de Arterias Pulmonares.

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

OR: *odds ratio*.

TC: Tomografía Computarizada.

INR: *International Normalized Ratio*.

TIPS: *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*.

ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa.

5. Introducción

5.1. Generalidades del Síndrome de Behçet

El síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad crónica multisistémica, de origen desconocido, con una distribución geográfica típica y que suele cursar con exacerbaciones y remisiones espontáneas de la enfermedad (1). Su manifestación clínica fundamental son las lesiones en las mucosas, en forma de aftas recurrentes dolorosas, que pueden ocurrir a nivel oral (característica casi indispensable para el diagnóstico) o genital (1). Además, puede afectar también a los ojos, principalmente en forma de panuveítis recurrente, a las articulaciones, a los vasos sanguíneos (afectación tanto venosa como arterial, conocida como Behçet vascular), al sistema nervioso central o al tracto gastrointestinal (1).

5.1.1. Etiología y fisiopatología del Síndrome de Behçet

En la actualidad, la etiología de la enfermedad es desconocida y su patogénesis compleja. Los pacientes con SB presentan una predisposición genética para el desarrollo del síndrome, y, en ciertos pacientes y tras una exposición a distintos patógenos, ocurre una activación de la inmunidad innata y adaptativa, con la consiguiente interacción entre los linfocitos T (principalmente *T helper* -Th- 1 y Th17) y la activación de los neutrófilos, dando lugar al daño tisular (2,3) (Figura 1).

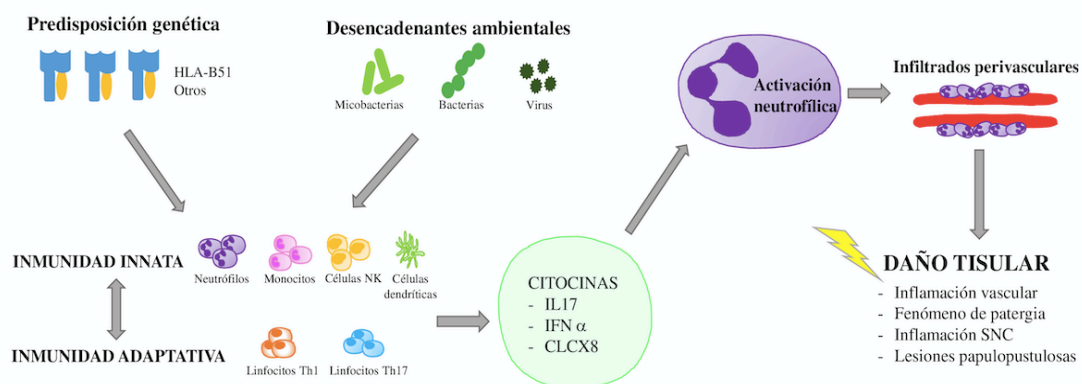


Figura 1: Esquema de la fisiopatología del Síndrome de Behçet. HLA: *Human Leukocyte Antigen*. NK: *Natural Killers*. IL: interleucina. IFN: interferón. SNC: Sistema Nervioso Central. Adaptado de: Emmi G, Bettioli A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, Prisco D. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med*. 2019 Aug;14(5):645-652

En cuanto a la predisposición genética, se ha descrito una asociación con el Antígeno Humano Leucocitario (HLA; de las siglas en inglés *Human Leukocyte Antigen*), en concreto con el HLA B51, siendo considerado un factor de riesgo para el desarrollo de SB y estando presente en el 60 % de los pacientes afectados, si bien su presencia no explica por sí sola la fisiopatología de este síndrome (4,5), y, además, existen otros alelos de HLA que producen susceptibilidad, como puede ser el HLA A26 (6). Este punto ha hecho emerger el concepto *MHC-opathy (Major Histocompatibility Complex)*, incluyendo al SB dentro de este concepto. Dentro de este concepto o grupo de patologías se incluye la espondilitis anquilosante o la artritis psoriásica. Este concepto podría explicar alguno de los grupos de asociaciones de síntomas en el SB, como el grupo de pacientes con SB en los que predominan las manifestaciones “acné-artritis-entesitis”. Esto fue la principal razón por la que se incluyó el SB en alguna clasificación como una espondiloartropatía seronegativa (4). En las espondiloartropatías seronegativas cobra especial relevancia la presencia del HLA B*27, no estando siempre presente en los pacientes del *cluster* “acné-artritis-entesitis” del SB, retirándose de dicha clasificación en un primer momento (4). Sin embargo, los HLA que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollo del SB (HLA B51, A26) también forman parte del MHC clase I, al igual que el HLA B*27 y recientemente se ha propuesto que existe un *continuum* de enfermedades, como son la espondilitis anquilosante, la artritis reactiva, la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y el SB, dado que comparten una base inmunopatogénica y están asociadas todas ellas al MHC de clase I y con polimorfismos del gen ERAP1 (*endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*). El gen ERAP1 codifica una proteína, *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*, que se encarga de preparar los distintos péptidos a las moléculas del MHC de clase I, y, los polimorfismos en dicho gen pueden dar lugar a una susceptibilidad aumentada o disminuida a padecer estas enfermedades

(4,7). Todas estas enfermedades tienen manifestaciones clínicas localizadas en sitios de contacto con el exterior, como son la mucosa oral o la piel (fenómeno de patergia), o las zonas sometidas a estrés como las entesis. En estas localizaciones se produciría la activación de la inmunidad innata, que juega un papel fundamental en este tipo de enfermedades, y, secundariamente la activación de la inmunidad adaptativa con la activación de los linfocitos Th1 y Th17 mediante la presentación de antígenos por el MHC de clase I que da lugar a la cascada inflamatoria (4,7).

Además de esta susceptibilidad para el desarrollo del SB según el HLA, en los últimos años se han descrito varios genes que participan tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, que pudieran contribuir a la etiopatogenia del SB. Entre esos genes destaca el gen FUT2 (*fucosyltransferase-2*), que es un gen que codifica una enzima, la α -1,2-fucosiltransferasa, relevante para la secreción de las formas solubles del grupo sanguíneo ABH, tanto en la mucosa como en las glándulas secretoras, incluyendo las gastrointestinales (5). La mayoría de las personas poseen la denominada variante “secretora”; lo que significa que se secreta el antígeno soluble H a las mucosas produciendo una glucosilación, teniendo un papel fundamental en la composición de la microbiota gastrointestinal (5,8,9). Existe la denominada variante “no secretora”, es decir, una variante en la que no se secreta este tipo de antígenos en la mucosa ni las glándulas, afectando de esta forma a la susceptibilidad a los distintos patógenos (8). En el SB se ha descrito una variante del gen que codifica la proteína FUT2, que produce alteraciones en la composición de la microbiota oral e intestinal, entre otras funciones, lo cual podría aumentar la susceptibilidad para el desarrollo del SB (10).

La epigenética parece tener también un papel relevante en la fisiopatología del SB. Por ejemplo, se han objetivado diferentes patrones de metilación de genes del citoesqueleto y relacionados con la adhesión celular de los linfocitos T CD4 y de los

monocitos en los pacientes con SB, que ponen de manifiesto la importancia que podría tener en el desarrollo del síndrome, aunque son necesarios más estudios para aclararlo (4).

El SB ha sido descrito tradicionalmente en la literatura como una vasculitis. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el resto de las vasculitis, en el SB se afectan tanto las arterias como las venas, existe una tendencia a la formación de aneurismas y característicamente no hay lesiones vasculíticas en las muestras anatomopatológicas (ausencia de vasculitis leucocitoclástica, engrosamiento concéntrico de la aorta y sus ramas, lesiones granulomatosas o vasculitis necrotizante). Además, la presencia de aneurismas de arterias pulmonares característica del SB está ausente en el resto de las vasculitis de gran vaso. En este sentido, actualmente el SB está clasificado como una vasculitis de vaso variable, aunque puede cambiar en un futuro (1). En la tabla 1 se muestran las características diferenciales del SB con el resto de las vasculitis más comunes.

Se ha considerado también un trastorno autoinmune, dado que presenta características en común con las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). En el SB, al igual que en las EAS, existen tanto una respuesta de los linfocitos T a proteínas bacterianas de choque térmico (*heat shock proteins*, en inglés) de *Streptococcus spp.* y *Mycobacterium tuberculosis*, como la producción de anticuerpos frente a células endoteliales, entre otros. Esto explicaría el daño tisular pero no la patogénesis del SB (4). A diferencia del resto de EAS, el SB no presenta diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres y generalmente no se asocia con otras condiciones autoinmunes.

	SB	PAN	Vasculitis ANCA	ATK	ACG
Debut (década)	3 ^a -4 ^a	3 ^a -5 ^a	4 ^a -6 ^a	3 ^a -4 ^a	> 6 ^a
Clínica según distribución geográfica	Presente	Ausente	Ausente	Controvertido	Ausente
Diferencias de expresión según género	Más grave en varones	Indiferente	Indiferente	Indiferente	Indiferente
Afectación venosa	Frecuente	Raro	Raro	Raro	Raro
Afectación arterial	Aneurismas aórticos y periféricos	Arterias pequeño y mediano calibre	Oclusiva	Oclusiones carotídeas, subclavias, y aorta y sus ramas. Menos frecuentes aneurismas	
Afectación pulmonar	Aneurismas	Ausente	Capilaritis	Enfermedad oclusiva	Raro
Afectación renal	Rara	Afectación pequeño vaso sin GN	GN	Hipertensión renovascular si afectación de arteria renal	
Afectación de nervios periféricos (mononeuropatía)	Rara	Sí	Sí	Ausente	Raro
Aterosclerosis	Posiblemente no aumentada	Desconocido	Aumentado	Grave	Controvertido
Pronóstico	Autolimitado Peor en varones jóvenes	Crónico, recurrente	Crónico, recurrente	Crónico	Buena respuesta a corticoides

Tabla 1: Características diferenciales del Síndrome de Behçet (SB) con otras vasculitis. PAN: panarteritis nodosa. ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. ATK: arteritis de Takayasu. ACG: arteritis de células gigantes. GN: glomerulonefritis. Adaptado de: Melikoglu M, Kural-Seyahi E, Tascilar K, Yazici H. The unique features of vasculitis in Behçet's syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2008 Oct;35(1-2):40-6.

Se ha intentado encuadrar el SB dentro del grupo de enfermedades autoinflamatorias poligénicas, de la misma forma que lo es la enfermedad de Crohn, con la que comparte algunas características. Los niveles de interleucina (IL) 1 β están aumentados en los pacientes con SB activo y algunas mutaciones de genes de la Fiebre Mediterránea familiar (FMF) y de genes que codifican receptores *Toll-like* (importantes en la inmunidad innata) se han descrito también en pacientes con SB (4). Por contra, las enfermedades autoinflamatorias, como la FMF, suelen ser enfermedades monogénicas, el debut suele ocurrir en la infancia, comenzando rara vez tras la pubertad, y este tipo de enfermedades no suelen presentar una vasculitis tan importante como la que tiene lugar

en aproximadamente un tercio de los pacientes con SB. Además, el tratamiento del bloqueo de la IL-1 β , que se ha demostrado eficaz en estas enfermedades autoinflamatorias, no parece funcionar en los pacientes con SB (4).

5.1.2. Distribución geográfica

El SB tiene una distribución geográfica clásica y característica alrededor de la clásica Ruta de la Seda, con una prevalencia más elevada en Oriente Medio y el Lejano Oriente (4), siendo el SB considerado como endémico en estas áreas. En Turquía, la prevalencia del SB alcanza los 420 casos por cada 100 000 habitantes (1), en Irán 70 casos por cada 100 000 habitantes, en China 14 casos por cada 100 000 habitantes, en países europeos como España alcanza hasta un 6,4 casos por cada 100 000 habitantes, teniendo una prevalencia mucho menor en otros países europeos como Reino Unido, con 0,64 casos por cada 100 000 habitantes (4). En Alemania, por ejemplo, tiene una prevalencia variable en función de si se trata de alemanes (1,5 casos por cada 100 000 habitantes), alemanes descendientes de otros países europeos (26,6 casos por cada 100 000 habitantes) o alemanes descendientes de turcos (hasta 77,4 casos por cada 100.000 habitantes) (4). Esto pone en evidencia que está cambiando la prevalencia del SB debido a la migración de la población, emergiendo en otros países, especialmente en países como Alemania o Países Bajos (11,12), que tienen una importante población procedente de Oriente Medio. La prevalencia de SB en estas poblaciones inmigrantes es menor que la que se reporta en sus países de origen, pero es mayor que la de la población no inmigrante de los países receptores, sugiriendo que existen factores ambientales que juegan un papel en el desarrollo de la enfermedad. En este contexto, los factores ambientales pueden modificar la forma de presentación del síndrome y ser un factor clave en el desarrollo, aunque aún se desconoce cuáles son estos factores ambientales y cómo modifican el desarrollo del SB (4).

5.1.3. *Manifestaciones clínicas en el Síndrome de Behçet*

El SB es una enfermedad multisistémica, pudiendo afectar a cualquier órgano. Característicamente cursa con la aparición de aftas dolorosas recurrentes en las mucosas, tanto oral (presentes en el 97-100 % de los pacientes) (13), como genital, siendo por lo general la primera manifestación en estos pacientes. Tienden a ser episodios más frecuentes en los primeros años de la enfermedad (1).

Suele debutar en la tercera década de la vida (1,14) y cursa típicamente con recaídas y remisiones espontáneas, que tienden a ser más frecuentes y activas en los primeros años del desarrollo (1). No existen diferencias de prevalencia en cuanto al género, aunque suele afectar de forma más grave a los varones (1,14).

Son muy frecuentes, hasta en el 75 % de los pacientes (15), las lesiones en la piel, sobre todo el eritema nodoso o las lesiones acneiformes (1). También a nivel dermatológico es frecuente y característico, aunque con variaciones geográficas (hasta un 60-70 % de los pacientes turcos y japoneses, con menor porcentaje en pacientes europeos) (13), que los pacientes con SB presenten el fenómeno de patergia, considerándose este test positivo si se desarrolla una pápula o pústula tras la infusión subcutánea de suero salino. Cualquier alteración en la integridad tisular, como puede ser una cirugía o una venopunción tiene potencialmente la capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria (16). Este fenómeno también puede ocurrir en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Hasta tres cuartas partes de los pacientes con SB pueden tener afectación ocular, generalmente en forma de uveítis no granulomatosa recurrente y con frecuencia bilateral, afectando a toda la úvea (panuveítis) o la parte posterior (uveítis posterior) (1,15). Es una afectación importante debido a la morbilidad que produce, causando hasta en un 15-20 % de los pacientes pérdida de agudeza visual o incluso ceguera (1). Las manifestaciones

vasculares, generalmente en forma de trombosis venosas (más frecuentes) o arteriales, pueden llegar a afectar hasta un 40 % de los pacientes con SB, siendo una manifestación importante (1) que causa tanto morbilidad (síndrome posttrombótico severo, en forma de úlceras en miembros inferiores y claudicación venosa) como un aumento de la mortalidad, siendo una de las manifestaciones del SB que mayor mortalidad conlleva (14). Otra de las manifestaciones clínicas responsables de la morbimortalidad del SB son las del sistema nervioso central (SNC), generalmente del parénquima, aunque son menos frecuentes, afectando a un 5 % de los pacientes, y son más frecuente en varones (1).

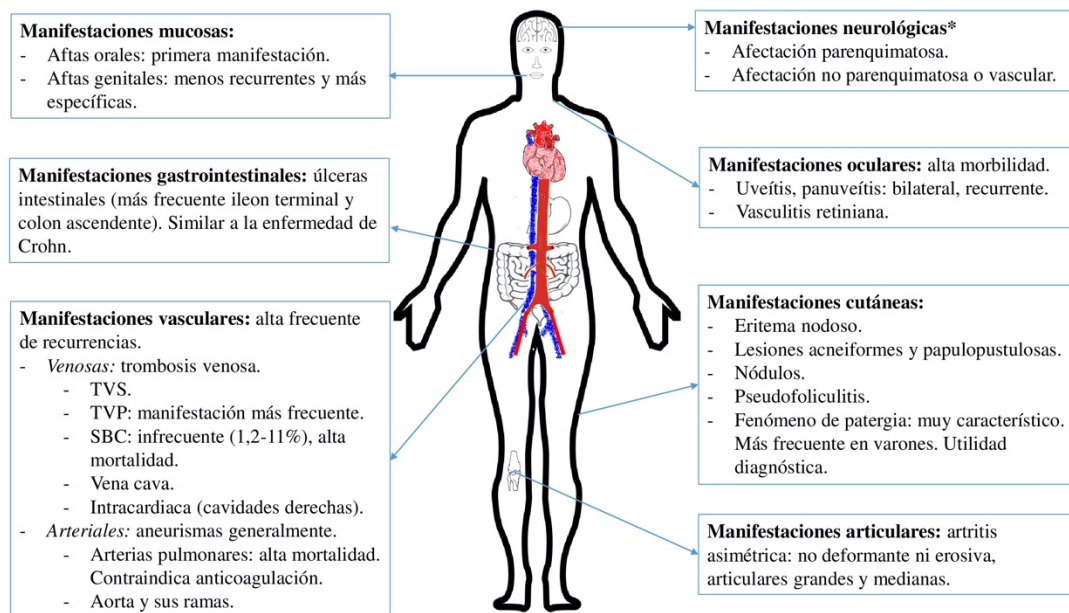


Figura 2. Manifestaciones clínicas en el Síndrome de Behçet. *: ver tabla 4. TVS: trombosis venosa superficial. TVP: trombosis venosa profunda. SBC: síndrome de Budd-Chiari.

5.1.4. ¿Síndrome e Behçet o Enfermedad de Behçet?

Esta patología es denominada en la literatura de manera indistinta como síndrome o como enfermedad de Behçet. Una enfermedad se define como “una alteración y desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos y cuya evolución es más o menos previsible” (17). Un síndrome describe una combinación de síntomas y signos que

ocurren en un mismo paciente, con un mecanismo fisiopatológico común, no siempre conocido; cuanto más tiempo permanezca desconocida la causa del síndrome, más desacuerdos existen para poder realizar el diagnóstico de dicho síndrome, pudiendo variar los criterios con el tiempo (17). Por este motivo, en el presente trabajo se utilizará la denominación de síndrome de Behçet (1,18). Además, dentro del espectro clínico del SB es frecuente encontrar determinadas asociaciones de síntomas o *clusters*, como describen Seyahi *et al.* (1), siendo los más frecuentes la afectación únicamente cutáneo-mucosa, afectación articular, afectación ocular, afectación vascular, afectación del parénquima del SNC y afectación gastrointestinal, cada uno de ellos con sus particularidades (1).

5.1.5. Diagnóstico y pronóstico del Síndrome de Behçet

El diagnóstico del SB es clínico, no existiendo pruebas de laboratorio, anatomía patológica o por imagen radiológica que permitan establecerlo. Se han establecido unos criterios clínicos con el fin principal de homogeneizar estudios en la investigación clínica, y entre los más recientes están los descritos por el *International Study Group (ISG) for Behçet's Disease* en el año 1990 (19) (tabla 2), que han ido modificándose y actualizándose a lo largo de los años, siendo los últimos los desarrollados por el *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD)* en el año 2013 (tabla 3), en los que se añaden como novedades los criterios de la afectación vascular y del SNC (20).

Criterio necesario	Aftas orales dolorosas (al menos 3 recurrencias en los últimos 12 meses)
Al menos 2 de los siguientes:	Aftas genitales recurrentes
	Lesiones oculares
	Lesiones en la piel (eritema nodoso, pseudofoliculitis, lesiones papulopustulosas)
	Test de patergia positivo

Tabla 2. Criterios descritos por *International Study Group (ISG) for Behçet's Disease* (ISG) en 1990. Solo es aplicable si se excluyen otras causas para los síntomas.

Síntoma/signo	Puntos
Aftas orales	2
Aftas genitales	2
Lesiones oculares	2
Lesiones en la piel	1
Manifestaciones vasculares	1
Manifestaciones neurológicas	1
Test de patergia positivo*	1

Tabla 3. Criterios Internacionales para la Enfermedad de Behçet del *International Criteria for Behçet Disease* del año 2013. Sistema de puntuación: un score ≥ 4 indica Enfermedad de Behçet. *: la realización del test de patergia es opcional, pero si se realiza y es positivo otorga un punto extra.

El SB causa importante morbilidad, incluyendo discapacidad física, deterioro cognitivo e incluso pérdida visual o ceguera en el caso de uveítis grave (21). La mortalidad global del SB es aproximadamente de un 5 % (21). El sexo masculino, el debut temprano de la enfermedad y las manifestaciones vasculares son predictores de mortalidad en el SB (14,22,23). En concreto, las manifestaciones oculares, neurológicas y cardiovasculares son las que más morbimortalidad asocian (22) y, dentro de ellas, las manifestaciones vasculares las que más mortalidad producen (23). Las manifestaciones neurológicas también producen gran morbimortalidad y hasta el 25 % de los pacientes pueden acabar presentando cierto grado de discapacidad (impidiendo la realización de actividades básicas de la vida diaria) (24).

5.1.6. Claves generales del tratamiento del Síndrome de Behçet

El tratamiento para las distintas manifestaciones del SB se recoge en la última actualización del año 2018 de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) (25). La evidencia científica es escasa, y, en la mayoría de los casos, las recomendaciones se establecen en base estudios descriptivos (nivel de evidencia III); tan solo en algún caso (afectación mucocutánea y articular) se basan en algún ensayo clínico (25). Los objetivos principales del tratamiento son evitar las recurrencias suprimiendo la inflamación y prevenir de esta manera el daño irreversible de los órganos. En la gran mayoría de las ocasiones el tratamiento consiste en el uso de glucocorticoides junto con inmunosupresores,

incluyendo el uso de anticuerpos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF de las siglas en inglés *Tumor Necrosis Factor*) α en casos refractarios (25). El tratamiento tiene que ser individualizado según la manifestación o manifestaciones que presente el paciente, teniendo en cuenta que la afectación ocular, vascular y neurológica implican un peor pronóstico (25).

La afectación cutáneo-mucosa se suele tratar de manera tópica con soluciones de esteroides y como tratamiento oral, la colchicina suele ser el fármaco de primera elección para prevenir las recurrencias (25,26). En casos seleccionados y según el grado de afectación podrían utilizarse azatioprina, talidomida, interferón α , o anti-TNF α (25,26).

En el caso de las uveítis agudas, el tratamiento siempre que esté afectado el polo posterior debe incluir un inmunosupresor como la azatioprina, la ciclosporina, el interferón α o incluso anticuerpos anti-TNF α en casos graves o refractarios (25,26). Los corticoides solo deben usarse en combinación con azatioprina u otros inmunosupresores (25). Si solo hay afectación de polo ocular anterior (uveítis anterior) el tratamiento puede realizarse únicamente con tratamiento tópico ocular; si existen factores de riesgo de mal pronóstico (varones jóvenes, debut temprano de la enfermedad) se puede plantear iniciar inmunosupresores, como la azatioprina, considerando que van a tener un efecto protector, si bien no existe suficiente evidencia científica (25).

En cuanto a las manifestaciones articulares, la colchicina suele ser la primera línea de tratamiento, pudiendo utilizarse también corticoides intraarticulares, no estando del todo aclarado el papel de los corticoides orales a dosis bajas (25,26). En casos refractarios, puede considerarse el uso de inmunosupresores como la azatioprina o incluso anti-TNF α (25).

El tratamiento de la afectación gastrointestinal varía según la gravedad, tratándose los casos leves con sulfasalazina o mesalazina, los inmunosupresores orales como la azatioprina podrían considerarse en caso de respuesta o gravedad del cuadro (25,26). En estos casos graves también puede considerarse el uso de corticoides a altas dosis orales o intravenosos, aunque su uso sigue siendo controvertido y la evidencia actual no permite recomendarlos de rutina en la práctica clínica (26). En casos refractarios a azatioprina puede plantearse el uso de anti-TNF α o talidomida (25,26).

El tratamiento de las manifestaciones neurológicas y vasculares será desarrollado más adelante (sección 5.2 y 5.3.4 respectivamente).

5.2. *Manifestaciones neurológicas en el Síndrome de Behçet*

Las manifestaciones neurológicas en el SB, que también reciben el nombre de neuro-Behçet (NB), ocurren en el 5-10 % de los pacientes con SB (27–30), aunque esta frecuencia es muy variable (3-44 %) según los criterios diagnósticos y la población estudiada (27,30). El NB es más frecuente en varones (1,4), hasta 2,8 veces más que en mujeres (30).

El NB se describe como la combinación de síntomas y/o signos neurológicos en pacientes con SB diagnosticado, siendo el NB un diagnóstico de exclusión debiendo descartar otras potenciales causas antes de establecerlo (28). Los síndromes neurológicos más relevantes son síndromes troncoencefálicos, presentaciones clínicas que simulan esclerosis múltiple, alteraciones de movimiento, meningoencefalitis, afectación en forma de mielopatía, trombosis venosa de senos cerebrales (TVSC) e hipertensión intracraneal (28). Estas manifestaciones neurológicas se suelen acompañar de alteraciones en los distintos estudios de imagen y/o alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (28).

La forma de afectación neurológica en el NB se puede clasificar en la que afecta al SNC u otras manifestaciones neurológicas (28) (tabla 4). Dentro de la afectación del

SNC se distingue una afectación parenquimatosa, mucho más frecuente (tres cuartas partes), que incluye síndromes neurológicos (troncoencefálicos, medulares, hemisféricos...) y otra afectación vascular cerebral (TVSC y afectación arterial -estenosis, aneurisma, disección-), si bien esta última forma se puede considerar como parte de las manifestaciones vasculares del SB (1,4,28). La afectación concomitante parenquimatosa y vascular cerebral es rara (28).

Afectación del SNC	<i>Parenquimatosa:</i> en forma de síndromes neurológicos: <ul style="list-style-type: none"> - Cerebral / hemisférico - Tronco del encéfalo - Afectación difusa - Médula espinal
	<i>No parenquimatosa o vascular</i> <ul style="list-style-type: none"> - TVSC - Aneurismas / disección
Otros síndromes reconocidos como NB	<ul style="list-style-type: none"> - Meningitis aguda - Lesiones tumorales-<i>like</i> - Síntomas psiquiátricos - Neuropatía óptica (rara).

Tabla 4. Afectación del Sistema Nervioso Central en el Síndrome Behçet. SNC: Sistema Nervioso Central. TVSC: trombosis venosa de senos cerebrales. NB: neuro-Behçet.

En la fisiopatología de la afectación parenquimatosa del NB ocurre una meningoencefalitis con una intensa infiltración de células inflamatorias, incluyendo neutrófilos, pero también eosinófilos, linfocitos y macrófagos, que dan lugar a áreas de necrosis y pérdida neuronal por apoptosis (30). Tras la activación de la cascada inflamatoria, con la participación de los linfocitos Th17 junto con la presencia de IL-6 y TNF α , se promueve un estado proinflamatorio con infiltración de las estructuras por linfocitos, lo cual da lugar a la apoptosis neuronal (28). Ocurre también una infiltración de pequeños vasos, pero en ausencia de necrosis fibrinoide (30), y la inflamación perivascular de neutrófilos conlleva la destrucción del tejido cerebral y los vasos, siendo reemplazado este tejido por gliosis (28). Se han descrito concentraciones elevadas de IL-

6 en el LCR (30). El HLA B51 está presente en más de la mitad de los pacientes turcos y japoneses con NB, aunque solo en el 10-20 % de los pacientes europeos (30).

No existen criterios validados para el diagnóstico de NB, siendo un diagnóstico clínico en el seno de un paciente con SB y manifestaciones neurológicas (28,30). El LCR suele estar alterado en un gran porcentaje de pacientes; generalmente existe un aumento del recuento celular, con abundantes polimorfonucleares en estadios tempranos de la enfermedad y linfocitos en estadios más avanzados (30). En cuanto a las lesiones observadas en la resonancia magnética (RM) suelen ser supratentoriales, rara vez bilaterales, hiperintensas en la secuencia T2, realzan tras el contraste y presentan edema perilesional. Estas lesiones pueden disminuir o incluso desaparecer tras el tratamiento (30).

El NB es una manifestación tardía en el SB y suele ocurrir pasados 5 años desde el debut (1). La afectación parenquimatosa es la forma más característica, pudiendo afectar el telencéfalo, diencefalo, tronco del encéfalo y la médula espinal. Tienen un curso por lo general subagudo, que suele cursar con hemiparesias, cefalea, parálisis de pares craneales, disartria, alteraciones cognitivas o alteraciones del comportamiento, entre otras (1,4,28). Estos síntomas del NB se pueden confundir con el debut de una enfermedad desmielinizante como la esclerosis múltiple (4). En contra de lo que puede parecer, las lesiones de la esclerosis múltiple en comparación con las del SB son más pequeñas ocupando menos extensión, suelen ser supratentoriales y periventriculares, afectando al cuerpo calloso, siendo subcorticales en el SB (4). Una de las manifestaciones parenquimatosas del NB más frecuente es la meningoencefalitis subaguda, que generalmente ocurre durante una exacerbación de la enfermedad (fiebre, aftas orales y genitales, lesiones en la piel). El síntoma principal es la cefalea, y, a veces, remite incluso antes del diagnóstico (30). La neuritis óptica es una afectación que rara vez ocurre en los

pacientes con NB (30). Algunos estudios demuestran que las manifestaciones parenquimatosas del NB se asocian con manifestaciones oculares (24,31) y tienen una asociación negativa con úlceras genitales, afectación vascular y gastrointestinal (32).

El NB parenquimatoso es una causa importante de morbimortalidad (24,33). Hasta un tercio de los pacientes con afectación parenquimatoso en el SB pueden tener recurrencias a pesar del tratamiento inmunosupresor, siendo incluso más frecuentes las recurrencias en los pacientes con HLA B51 (24). Los pacientes con NB tiene un mal pronóstico a largo plazo: hasta un 25 % presentará algún tipo de dependencia (con incapacidad para realizar alguna de las actividades básicas de la vida diaria) y la mortalidad puede alcanzar en algunas series el 10 % durante el seguimiento (24).

El tratamiento del NB (25) se basa en niveles de evidencia III (estudios descriptivos, series de casos). El tratamiento de elección de las manifestaciones parenquimatosas del NB son los corticoides a dosis altas inicialmente, generalmente pulsos de metilprednisolona (500-1000 mg al día durante 3-5 días), seguidos de corticoides orales, con un descenso lento, a criterio del clínico y dependiendo de la gravedad del cuadro (25,26). Además, es necesario comenzar tratamiento con otros inmunosupresores, como la azatioprina, hasta una dosis diaria de 2,5 mg/Kg/día. En casos graves o con un mal pronóstico, pueden utilizarse la ciclofosfamida (oral -1-3 mg/Kg/día- o intravenosa -500-1000 mg/m² mensual durante 6-9 meses) y los anti-TNF α (26), que suelen reservarse para casos refractarios (25). Estos últimos han demostrado eficacia en la reducción del riesgo de recurrencias y disminución de la discapacidad (26). Otros fármacos inmunosupresores (metotrexato o micofenolato de mofetilo, por ejemplo) deben considerarse en escenarios clínicos particulares, dada la limitación de evidencia científica (26). Se debe evitar el tratamiento con ciclosporina por riesgo de neurotoxicidad. El tratamiento de la TVSC son los corticoides a altas dosis (pulsos de metilprednisolona)

asociados a anticoagulación durante un corto periodo de tiempo (25,26), no requiriendo por lo general tratamiento inmunosupresor en los primeros episodios, teniendo que considerarse en las recurrencias aunque estas son infrecuentes (25,26).

5.3. Manifestaciones vasculares en el Síndrome de Behçet

Las manifestaciones vasculares pueden ocurrir hasta en el 40 % de los pacientes con SB (1,3,14), con un claro predominio por el sexo masculino (riesgo relativo de 2,56 para varones) (1,34,35). En el Behçet vascular ocurre una inflamación recurrente de los vasos, tanto de las arterias como de las venas, que da lugar por lo general a trombosis. La afectación vascular en el SB es un predictor de morbimortalidad (22,23,33,36), de modo que es una manifestación grave a tener en cuenta en el curso de la evolución en un paciente con SB. Por otro lado, el SB debe formar parte del diagnóstico diferencial de una trombosis venosa, especialmente si ocurre en localizaciones atípicas y en pacientes jóvenes.

5.3.1. Patogénesis de la afectación vascular

El SB tiene una afectación peculiar del árbol vascular por la capacidad de afectar tanto a arterias de todos los tamaños como a venas, considerándose un modelo de tromboinflamación (3).

Existe una activación de los neutrófilos y los linfocitos que infiltran las zonas alrededor de los *vasa vasorum* (14), en ausencia de lesiones granulomatosas (3), dando lugar en muchos casos al aumento del grosor de la pared de los vasos (14). La infiltración perivascular que ocurre se parece más a la de las dermatosis neutrofílicas que a las vasculitis sistémicas clásicas, donde ocurre una infiltración dentro de la pared de los vasos (3). Esta infiltración también se demuestra en las lesiones mucosas, oculares y en la biopsia cutánea del fenómeno de patergia (3).

En la patogénesis de la afectación vascular ocurre la formación de un trombo inflamatorio que por lo general está adherido a la pared del vaso inflamado, lo que dificulta la migración del trombo y consecuentemente la presencia de tromboembolismos a distancia (14,37). La patogénesis del trombo en el SB es desconocida y no están claros los mecanismos subyacentes, aunque se sabe que es secundario a un daño o activación endotelial más que a un estado de hipercoagulabilidad (14,16).

Como resultado entre la respuesta inflamatoria y la trombosis ocurre una disfunción endotelial, sobreexpresión del factor tisular y aumento de la actividad y activación plaquetaria, todo ello mediado por la producción de citocinas, predominantemente producidas por los linfocitos Th1 (TNF α , IL-6) y los linfocitos Th17 (IL-17), junto con interferón α , dando como resultado la formación del trombo. Además, existen moléculas que activan la quimiotaxis de los neutrófilos, como la CXCL-8 (antes conocida como IL-8) y el factor de estimulación de colonias de granulocitos (3). Existe una interacción del fibrinógeno, la trombina, el factor X activado y el factor VII activado con las células inmunes a través de integrinas, receptores *Toll-like* y PARS (*protease-activated receptors*) 1, 2, 3 y 4, activando la cascada inflamatoria y perpetuándola (3,38).

En los últimos años ha tomado importancia el papel de los neutrófilos en la iniciación y progresión de los eventos trombóticos tanto arteriales como venosos en los pacientes con SB (2). Los neutrófilos son células fagocíticas de la inmunidad innata que tienen como principal función la defensa frente a microorganismos, a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*, de sus siglas en inglés) y de las enzimas proteolíticas (2). Tienen también un papel relevante en la inflamación y daño tisular en las enfermedades inflamatorias, siendo activados de manera inapropiada por diferentes moléculas como citocinas, quimiocinas y autoanticuerpos. Tras la activación neutrofílica se produce una gran cantidad de ROS vía nicotinamida

adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasas. Las ROS tienen un papel bactericida en la inmunidad innata, sin embargo, un aumento excesivo en la producción de ROS por los neutrófilos es responsable también de efectos deletéreos, como el daño tisular y la disfunción endotelial. En concreto, se produce un aumento de las uniones entre las células endoteliales y consecuentemente el movimiento de células inflamatorias. Las células que migran son efectivas en la eliminación del patógeno y partículas extrañas, pero a la vez responsables del daño tisular (2).

Se ha descrito un mecanismo de muerte celular programada de los neutrófilos, *NETosis* (39). Esto es un mecanismo de muerte celular programada diferente a la apoptosis y necrosis y que ocurre durante la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, *neutrophil extracellular traps*, de sus siglas en inglés) (39). Estas NETs están formadas por componentes del núcleo (como ácido desoxirribonucleico e histonas) junto con proteínas de los gránulos primarios, secundarios y terciarios de los neutrófilos. Tienen como función, entre otras, ser una “trampa” para muchos microorganismos, promoviendo la interacción de dichos patógenos con las proteínas granulares. Las funciones de estas NETs son el reconocimiento microbiológico, la actividad antimicrobiana y el remodelado tisular. Se forman de manera rápida y se ha sugerido que tienen un mecanismo de muerte celular dependiente, denominado NETosis (39). Este mecanismo puede estar alterado e hiperactivado en algunas enfermedades autoinmunes, especialmente en aquellas vasculitis que afectan a los vasos pequeños, haciendo que se mantenga la inflamación y ocurra el daño vascular (3). Un grupo italiano (2), demostró el papel de los neutrófilos en la patogénesis trombótica del SB. Los neutrófilos, vía NADPH oxidasa, son capaces de producir grandes cantidades de ROS, lo cual da lugar a modificaciones en la estructura secundaria del fibrinógeno que lo hacen menos susceptible a la fibrinólisis inducida por la plasmina (figura 2).

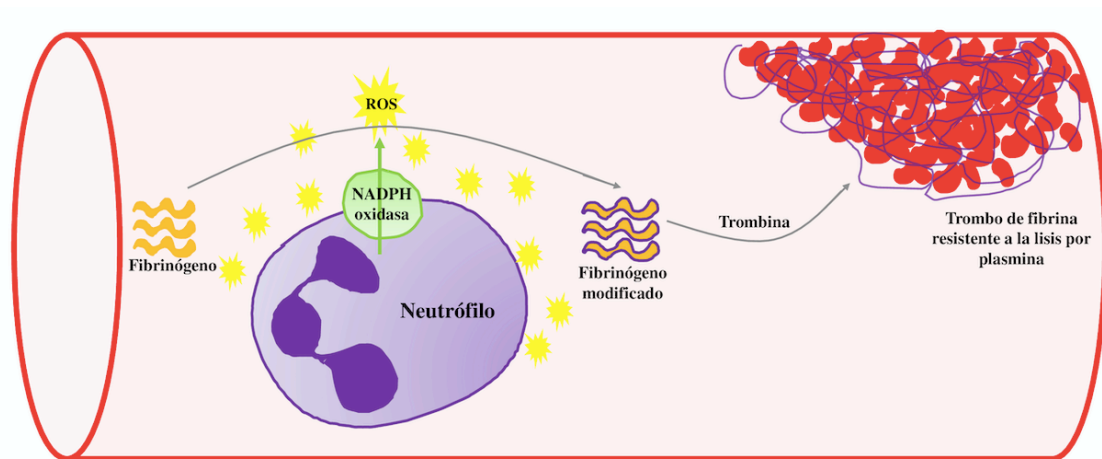


Figura 3. Esquema representativo de la modificación de la estructura del fibrinógeno vía NADHP oxidasa de los neutrófilos. NADHP oxidasa: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa. ROS: Especie Reactiva de Oxígeno. Adaptado de: Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's Syndrome as a Model of Thrombo-Inflammation: The Role of Neutrophils. *Front Immunol.* 2019 May 14;10:1085.

El avance en el conocimiento de algunos de los mecanismos patogénicos de la tromboinflamación en el SB junto con la limitada experiencia clínica sobre los tratamientos del Behçet vascular, sugieren que en el tratamiento del Behçet vascular la inmunosupresión juega un papel fundamental, por encima de la anticoagulación (2).

5.3.2. Características clínicas de la afectación vascular

El Behçet vascular tiene unas características únicas (1,2,16), que no permiten clasificarlo dentro de las vasculitis clásicas:

- Afectación tanto de venas como de arterias, con predilección por territorios venosos.
- Tendencia a la formación de trombos y aneurismas.
- Coexistencia de afectación venosa y arterial en el mismo paciente.
- Curso recurrente.

Es una manifestación que ocurre de manera temprana en el curso de la enfermedad hasta en el 75 % de los casos, generalmente antes de los 5 años del inicio del primer síntoma (1,4,14), y en un 20 % de los pacientes la afectación vascular ocurre

simultáneamente con el debut de la enfermedad (14), aunque en un 10 % de los casos los pacientes no cumplen los criterios clásicos ISG de la enfermedad al diagnóstico de la afectación vascular. Existe un riesgo elevado de recurrencia (1,4), hasta un 38 % a los 5 años (37), sin que se haya demostrado una relación estrecha con las trombofilias (1,40).

Afecta a vasos de todos los tamaños, tanto arterias como venas (1,3,4), siendo la afectación venosa más frecuente que la arterial, especialmente la trombosis venosa superficial (TVS) y trombosis venosa profunda (TVP) en extremidades inferiores (1,23,33) (. La trombosis de otros territorios venosos como la vena cava (tanto superior como inferior), venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari - SBC -), venas de extremidades superiores, venas yugulares o de senos venosos cerebrales es menos frecuente, pero pueden ocurrir en el seno de un SB y ayudar a su diagnóstico (1).

La afectación arterial más frecuente es la formación de aneurismas en las arterias pulmonares, seguida de la afectación aórtica y de arterias periféricas (1). La presencia de aneurismas no explicados por causas habituales obliga a incluir al SB en el diagnóstico diferencial (3). También pueden ocurrir estenosis o trombosis arteriales, aunque es menos frecuente que la formación de aneurismas (1,23,33). Las manifestaciones arteriales no pulmonares, es decir, la afectación de la aorta y sus ramas tienen un patrón diferente de expresión y debutan a una edad más tardía (por encima de los 40 años) en comparación con el resto de manifestaciones vasculares. Tanto la aorta como las arterias pulmonares se han clasificado como arterias elásticas, aunque tienen una estructura endotelial distinta (37). Los *vasa vasorum* de las arterias pulmonares se distribuyen en la pared del vaso de manera más similar a los *vasa vasorum* de las venas y diferente de la aorta y sus ramas (37). Además, la baja presión, la disminución de la resistencia al flujo y la sangre con bajo contenido en oxígeno de las arterias pulmonares hace que tengan características más

parecidas a las venas, pudiendo explicar el patrón de enfermedad arterial no pulmonar distinto a la afectación venosa y de arterias pulmonares (37).

Aproximadamente el 80 % de los pacientes que presentan aneurismas de arterias pulmonares (AAP) tienen además trombosis venosas (lo más frecuente TVP), lo cual apoya la teoría de que el mecanismo inflamatorio que subyace la afectación arterial y venosa es el mismo. El síndrome de Hughes-Stovin se caracteriza por la presencia de AAP y de trombosis venosas (especialmente TVP), pero sin los signos clásicos del SB. A día de hoy se considera como una variante vascular del SB (1,3).

Dentro del *cluster* vascular existen diversas manifestaciones que pueden asociarse, como el SBC y el síndrome de vena cava inferior, la trombosis intracardiaca y la afectación arterial pulmonar (1), la TVSC, la TVP y los AAP. La TVSC forma parte del Behçet vascular y no de las manifestaciones neurológicas parenquimatosas (1).

5.3.3. Pronóstico de la afectación vascular

La afectación vascular es la causa más frecuente de mortalidad en los pacientes con SB (1,14,22,23,33,36) y, dentro de esta, el SBC y la afectación arterial pulmonar en forma de aneurismas son las causas vasculares con mayor morbimortalidad (21,33,41). La TVP conlleva un riesgo de desarrollo de síndrome posttrombótico moderado-severo (3,14,42), pudiendo dar lugar a claudicación venosa lo que empeora la calidad de vida de los pacientes (14,43).

5.3.4. Tratamiento de la afectación vascular

El tratamiento del Behçet vascular varía según la manifestación y el tipo específico de evento vascular, y, además, en un mismo paciente pueden ocurrir distintos tipos de eventos vasculares y no necesariamente de manera simultánea, lo que pone de manifiesto la probable naturaleza inflamatoria de la afectación vascular ya comentada, con un único mecanismo patogénico común, lo cual influye en el tratamiento (26).

En las trombosis venosas (figura 4) de territorios típicos (TVP de las extremidades), el tratamiento de elección es una combinación de corticoides con otros inmunosupresores, generalmente azatioprina, ciclosporina o ciclofosfamida, aunque no hay evidencia acerca de la preferencia de un inmunosupresor sobre otro (25,26). En casos refractarios hay que plantear el uso de anti-TNF α (25,26). En el caso de trombosis venosas extensas (por ejemplo, de vena cava) puede utilizarse ciclofosfamida (25). Puede añadirse anticoagulación al tratamiento, siempre que se pueda asumir el riesgo de sangrado y no coexistan lesiones aneurismáticas en arterias pulmonares, en cuyo caso estaría contraindicada la anticoagulación por el alto riesgo de ruptura y sangrado de AAP (25). En la actualidad, continúa el debate y la controversia acerca del beneficio de la anticoagulación en el Behçet vascular (44). Si existe una trombosis intracardiaca, además de corticoides e inmunosupresores, existen algunos datos a favor del uso concomitante de anticoagulación con bajo riesgo de sangrado (45,46).

En el caso de aneurismas en arterias pulmonares el tratamiento son los corticoides a dosis altas junto con ciclofosfamida y en casos refractarios anti-TNF α (25). En caso de existir riesgo de sangrado, se prefiere la embolización a la cirugía abierta (25). El tratamiento de los aneurismas en otras localizaciones es similar al descrito, corticoides junto inmunosupresores (azatioprina o ciclofosfamida) y en casos refractarios anti-TNF α , siendo necesario iniciar tratamiento inmunosupresor antes de la cirugía reparadora siempre que sea posible (25). En caso de existir riesgo de sangrado, se prefiere la embolización a la cirugía abierta (25).

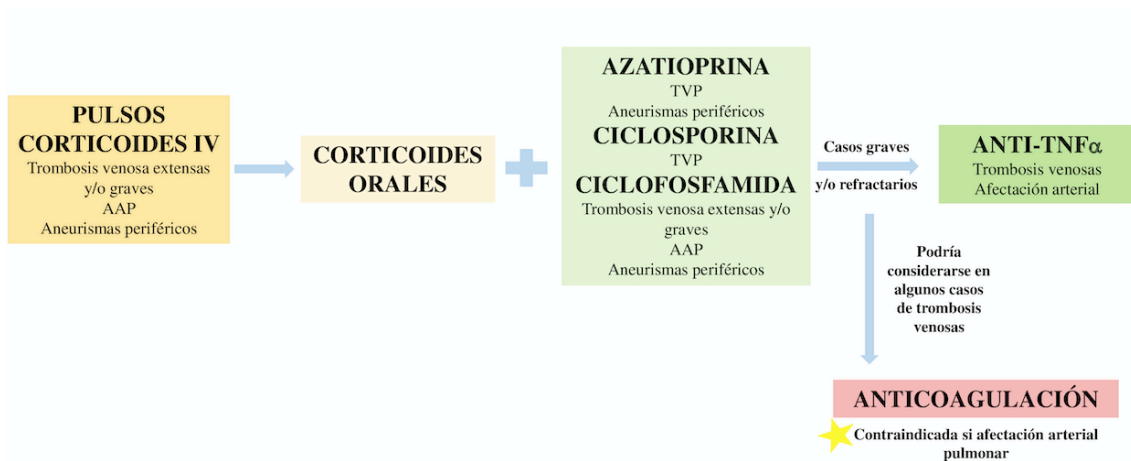


Figura 4. Esquema de tratamiento de la afectación vascular en el Síndrome de Behçet. AAP: afectación arterial pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. Anti-TNF α : anticuerpos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF de las siglas en inglés *Tumor Necrosis Factor*) α

6. Hipótesis y objetivos

6.1. Hipótesis

Los pacientes con neuro-Behçet tienen un peor pronóstico que los pacientes con Síndrome de Behçet sin afectación neurológica.

En los pacientes con Behçet vascular el tratamiento inmunosupresor puede disminuir el riesgo de episodios de trombosis venosas.

6.2. Objetivos

6.2.1. Neuro-Behçet

Objetivo 1: Establecer la prevalencia y determinar los factores asociados al desarrollo de neuro-Behçet en una cohorte de pacientes con síndrome de Behçet en un hospital de tercer nivel.

Objetivo 2: Investigar el pronóstico de estos pacientes en términos de mortalidad.

6.2.2. Behçet vascular

Objetivo 3: Establecer la prevalencia de Behçet vascular en una cohorte de pacientes con síndrome de Behçet, así como determinar los factores asociados a su desarrollo en un hospital de tercer nivel.

Objetivo 4: Evaluar el pronóstico en términos de recurrencia de episodios vasculares, hemorragia y mortalidad en estos pacientes y el papel del tratamiento anticoagulante e inmunosupresor.

7. Publicaciones ***(material y métodos)***

7.1. Artículo 1: Neuro-Behçet

“Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet: estudio de 57 de pacientes”

Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Ascanio-Palomares P, González-Martínez B, Valencia-Kruszyna A, Demelo-Rodríguez P.

Medicina Clínica (Barcelona). Volumen 154, Issue 12, Pages 488-492, Junio 2020.

DOI: 10.1016/j.medcli.2019.11.004.



Original breve

Manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet: estudio de 57 pacientes



Neera Toledo-Samaniego^{a,b,*,1}, Francisco Galeano-Valle^{a,b,c,1}, Paula Ascanio-Palomares^b, Blanca González-Martínez^b, Andrea Valencia-Kruszyna^b y Pablo Demelo-Rodríguez^{a,b,c}

^a Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa, Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^c Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2019

Aceptado el 28 de noviembre de 2019

On-line el 7 de enero de 2020

Palabras clave:

Enfermedad de Behçet

Síndrome de Behçet

Manifestaciones neurológicas

Meningitis aséptica

R E S U M E N

Introducción: Las manifestaciones neurológicas en la enfermedad de Behçet (EB) presentan una prevalencia variable en la literatura y asocian una mayor morbimortalidad. Se distingue la afectación parenquimatosa y la no parenquimatosa (vascular). El tratamiento de estas manifestaciones se basa en la inmunosupresión. La evidencia sobre la presentación y evolución del neurobehçet (NB) es escasa.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes consecutivos con diagnóstico de EB entre 2006 y 2019 en un hospital terciario de Madrid.

Resultados: Se incluyó a 57 pacientes con EB, con un seguimiento medio de 7,83 ($\pm 6,98$) años. La edad media al diagnóstico de EB y del primer episodio de NB fue 34,7 ($\pm 12,1$) años y 31 ($\pm 9,9$) años, respectivamente. Se registraron 56 episodios de NB en 25 pacientes. La fiebre (OR 3,39; IC 95%: 1,14-10,15) y la pseudofoliculitis (OR 4,06; IC 95%: 1,11-14,80) se asociaron a NB. La neuralgia del trigémino se encontró en el 16% (4/25) de los pacientes.

Conclusión: La prevalencia de NB fue mayor que la descrita previamente. La fiebre y la pseudofoliculitis se asociaron a NB y la mortalidad fue baja durante el seguimiento.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neurological manifestations of Behçet's disease: Study of 57 patients

A B S T R A C T

Keywords:

Behçet's disease

Behçet's syndrome

Neurological involvement

Aseptic meningitis

Introduction: Prevalence of neurological involvement in Behçet's disease (BD) varies between studies and is associated with high morbimortality. Neurological involvement is classified as parenchymal and non-parenchymal involvement (vascular involvement). Treatment of neurological involvement consists of immunosuppressants. Evidence regarding presentation and outcomes in neuro-Behçet's (NB) is scarce.

Methods: Observational retrospective study that included consecutive patients diagnosed with BD between 2006 and 2019 in a tertiary hospital of Madrid.

Results: Fifty-seven patients were included with a mean follow-up of 7.83 (± 6.98) years. The mean age at diagnosis of BD and first NB episode was 34.7 (± 12.1) and 31.03 (± 9.9) years, respectively. Fifty-six NB episodes were registered in 25 patients. Fever (OR 3.39, CI 95% 1.14-10.15) and pseudofolliculitis (OR 4.06, CI 95% 1.11-14.80) were associated to NB. Trigeminal neuralgia was found in 16% (4/25) of patients.

Conclusion: The prevalence of NB in patients with BD was higher than previously described. Fever and pseudofolliculitis were more frequently associated with NB, with low mortality during follow-up.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: neera.toledo@gmail.com (N. Toledo-Samaniego).

¹ Autores que han contribuido de la misma manera al estudio.

Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) es una rara entidad inflamatoria recurrente y multisistémica de etiología desconocida. Se caracteriza por úlceras orales y genitales, uveítis, lesiones cutáneas y afectación neurológica, entre otras manifestaciones. Los corticoides y los inmunosupresores son la base del tratamiento¹.

El neurobehçet (NB) es la presencia de manifestaciones neurológicas en los pacientes con EB. Los síntomas más frecuentes incluyen: cefalea, parálisis de nervios craneales, alteraciones del nivel de consciencia, alteraciones vestibulares, mielopatías y neuropatías². El NB se clasifica en parenquimatosa, no parenquimatosa o mixta. La afectación parenquimatosa, de peor pronóstico, afecta principalmente a los ganglios basales y al tronco encefálico, incluyendo la meningoencefalitis. La afectación no parenquimatosa es principalmente vascular. La prevalencia de NB es variable: entre el 5 y el 10% de los pacientes con EB; más frecuente en hombres. La aparición de manifestaciones neurológicas se retrasa aproximadamente 5 años tras el diagnóstico de EB y condiciona una mayor morbimortalidad a largo plazo^{1,2}.

El objetivo del presente estudio es analizar la prevalencia, el tratamiento y la evolución de los episodios neurológicos en una cohorte de pacientes con EB.

Material y métodos

Tipo de estudio

Estudio observacional retrospectivo que incluyó a pacientes consecutivos con diagnóstico de EB entre 2006 y 2019 en un hospital terciario de Madrid. La EB se definió según los criterios diagnósticos del ISGBD y del ITR-ICBD³.

Seguimiento y variables

Se analizaron de forma retrospectiva las características epidemiológicas, los síntomas, test diagnósticos (análisis, tomografía computarizada, resonancia magnética, punción lumbar y fondo de ojo), evolución y tratamiento.

Se definió NB como la presencia de síntomas neurológicos en un paciente con EB que no se explicaban por la presencia de otra enfermedad.

El retraso diagnóstico se definió como el tiempo transcurrido entre la primera visita y el diagnóstico de EB.

Se definió episodio de NB como aquel que requirió un ingreso hospitalario o atención en urgencias, excluyéndose la cefalea y la depresión, dada su evolución crónica y la complejidad para excluir otras etiologías.

Tabla 1
Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con enfermedad de Behçet con y sin neurobehçet

	Sin NB (N = 32), % (n/N)	Con NB (N = 25), % (n/N)	Total muestra (N = 57), % (n/N)	p
<i>Características epidemiológicas</i>				
Sexo femenino	53,1 (17/32)	56 (14/25)	54,38 (31/57)	0,958
Procedencia no conocida	6,2 (2/32)	0 (0/25)	3,5 (2/57)	NS
Español	86,67 (26/30)	88 (22/25)	85,7 (48/55)	0,661
Portugués	0 (0/30)	4(1/25)	1,81 (1/55)	NS
Africano	6,77 (2/30)	4 (1/25)	5,45 (3/55)	NS
Latinoamericano	3,33 (1/30)	4 (1/25)	3,63 (2/55)	NS
Turco	3,33 (1/30)	0 (0/25)	1,81 (1/55)	NS
Fumador activo	18,8 (6/32)	28 (7/25)	22,8 (13/57)	0,304
Hipertensión	15,6 (5/32)	8 (2/25)	12,3 (7/57)	0,327
Diabetes	9,4 (3/32)	0 (0/25)	5,3 (3/57)	0,170
Dislipidemia	12,5 (4/32)	8,0 (2/25)	10,5 (6/57)	0,461
Enfermedad autoinmune	3,1 (1/32)	4 (1/25)	3,5 (2/57)	0,584
Edad de diagnóstico de EB, años (media ± DE)	37,68 ± 13,04	31,03 ± 9,92	34,7 ± 12,1	0,040
Retraso en el diagnóstico, meses (media ± DE)	14,13 ± 39,44	12,41 ± 21,62	13,37 ± 32,48	0,429
<i>Síntomas</i>				
Úlceras orales	100 (31/31)	96 (24/25)	98,2 (55/56)	0,913
Úlceras genitales	87,1 (27/31)	72 (18/25)	80,4 (45/56)	0,282
Afectación ocular	37,5 (12/32)	40 (10/25)	38,6 (22/57)	0,934
Pseudofoliculitis	25,8 (8/31)	52 (13/25)	37,5 (21/56)	0,082
Eritema nudoso	25,8 (8/31)	24 (6/25)	25 (14/56)	0,876
Test de patergia realizado	9,6 (3/31)	28 (7/25)	17,86 (10/56)	0,153
Test de patergia positivo	33,3 (1/3)	100 (7/7)	-	-
Articulaciones	22,6 (7/31)	44 (11/25)	32,1 (18/56)	0,156
Afectación gastrointestinal	6,5 (2/31)	8 (2/25)	7,1 (4/56)	0,765
Afectación vascular,%	18,8 (6/32)	32 (8/25)	24,6 (14/57)	0,399
Serositis	3,1 (1/32)	8 (2/25)	5,2 (3/57)	0,825
Epididimitis	3,1 (1/32)	4 (1/25)	3,5 (2/57)	0,584
Fiebre	34,4 (11/32)	64 (16/25)	47,4 (27/57)	0,035
<i>Afectación neurológica</i>				
Cefalea	-	76 (19/25)	-	-
Meningitis aséptica	-	44 (11/25)	-	-
Lesiones típicas en imagen cerebral subclínica	-	32 (8/25)	-	-
Depresión	-	28 (7/25)	-	-
Neuralgia Vpc	-	16 (4/25)	-	-
Neuropatía	-	16 (4/25)	-	-
Mielopatía	-	8 (2/25)	-	-
Alteraciones vestibulares	-	8 (2/25)	-	-
Vasculitis SNC sintomática	-	8 (2/25)	-	-
Hidrocefalia	-	4 (1/25)	-	-
Otras	-	32 (8/25)	-	-
<i>Evolución</i>				
Tiempo de seguimiento (media DE)	7,15 ± 6	8,7 ± 8,17	7,83 ± 6,98	NS
Mortalidad	3,1 (1/32)	4 (1/25)	3,5 (2/57)	NS

DE: desviación estándar; EB: enfermedad de Behçet; NB: neurobehçet; NS: no significativo; SNC: sistema nervioso central; Vpc: v par craneal.

Tabla 2
Manifestaciones clínicas y pruebas complementarias de los episodios de neurobehçet

	Episodios neurológicos (n = 56), % (n/N)
Meningitis aséptica	28,6 (16/56)
Neuralgia Vpc	17,9 (10/56)
Neuropatía	16,1 (9/56)
Mielopatía	16,1 (9/56)
Alteraciones vestibulares	7,1 (4/56)
Vasculitis SNC sintomática	1,8 (1/56)
Hidrocefalia	1,8 (1/56)
Otras neurológicas	16 (9/56)
Leucocitosis (>10.000/ μ l ³)	37,5 (21/56)
PCR elevada (>0,5 mg/dl)	23,2 (13/56)
VSG elevada (>10 mm)	5,4 (3/56)
Fondo de ojo realizado	10,7 (6/56)
Fondo de ojo alterado	50 (3/6)
Punción lumbar realizada	33,9 (19/56)
LCR alterado	68,4 (13/19)
TC realizada	41,1 (23/56)
TC alterada	39,1 (9/23)
RM realizada	33,9 (19/56)
RM alterada	63,2 (12/19)

LCR: líquido cefalorraquídeo; NB: neurobehçet; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; SNC: sistema nervioso central; TC: tomografía computarizada; Vpc: v par craneal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son representadas por la media y la desviación típica, en distribuciones normales, o por la mediana y los percentiles 25 y 75, en distribuciones no normales. Los test de χ^2 y el exacto de Fisher se han usado para comparar variables cualitativas. Los test de t de Student y Mann-Whitney se han usado para la comparación de medias entre 2 grupos. Se ha considerado como significativo un valor de $p < 0,05$.

Ética y riesgos

Este estudio se realizó siguiendo las recomendaciones éticas internacionales y fue aprobado por el Comité de Ética del centro.

Resultados

Muestra total

El estudio incluyó a 57 pacientes (19 fueron excluidos por información incompleta). El 71,9% (41/57) y el 98,2% (56/57) cumplieron los criterios diagnósticos del ISGBD y del ITR-ICBD, respectivamente. Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con y sin manifestaciones neurológicas se muestran en la tabla 1. El primer síntoma de la EB fue úlceras orales (71,8%). Otras manifestaciones, como las úlceras genitales o la afectación cutánea, fueron mucho menos frecuentes (7,7%). Durante el seguimiento se registraron 2 muertes.

Pacientes con manifestaciones neurológicas

Se registraron 56 episodios de NB en 25/57 (43,86%) pacientes, con una media de edad al diagnóstico del primer episodio de NB de 31,03 ($\pm 9,92$) años. La media de episodios en los pacientes con NB fue 2,2. Las manifestaciones clínicas y las pruebas complementarias de los episodios de NB se muestran en la tabla 2.

Entre los pacientes con NB, el 58,33% (14/24) tuvieron la primera manifestación neurológica después del diagnóstico de EB, con una media de 8,11 ($\pm 6,7$) años después. Un 8,3% (2/24) presentó la primera manifestación neurológica antes del diagnóstico de EB, con una antelación media de 14,64 (± 17) años. El 33,3% (8/24)

restante tuvo la primera manifestación neurológica coincidente con el diagnóstico de EB. En los pacientes con manifestaciones neurológicas, fue significativamente superior la fiebre (OR 3,39; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,14-10,15; $p = 0,029$) y la pseudofoliculitis (OR 4,06; IC 95%: 1,11-14,80; $p = 0,034$).

Los fármacos más utilizados fueron glucocorticoides, inmunosupresores y colchicina. El 75% de los pacientes fueron tratados con colchicina y el 45% con otros inmunosupresores. No se dispone de información completa del tratamiento previo ni tras los episodios neurológicos. Durante el seguimiento se registró una muerte por lesión pseudotumoral en fosa posterior.

Discusión

A diferencia de otros estudios de regiones mediterráneas, la prevalencia de NB en hombres es menor en nuestro estudio⁴⁻⁷. Sin embargo, la distribución de sexos es similar a la del Registro Español de Enfermedad de Behçet (REGEB), un 52,2%⁸.

En 2006, los criterios del ICBD incluyeron las manifestaciones neurológicas en el diagnóstico de EB³. Las manifestaciones típicas aparecen de forma secuencial, lo que conlleva con frecuencia un retraso en el diagnóstico de la enfermedad⁸. La prevalencia de NB en nuestro estudio es elevada (43,86%), en contraste con la literatura, donde oscila entre el 14 y el 38%^{4,6}. Esta diferencia puede deberse a que este es un centro terciario, por lo que puede recoger a pacientes con manifestaciones más graves, como son las neurológicas y que, a diferencia de otros estudios, sí se incluyó la neuralgia del trigémino como manifestación de NB⁹. La afectación neurológica es de aparición tardía en la evolución de la EB: se retrasa aproximadamente 8 años en nuestro estudio, resultado similar al encontrado en otros estudios⁵.

En el 33,33% de los pacientes fue el primer episodio neurológico el que llevó al diagnóstico de EB, aunque en otros estudios es más común el diagnóstico inicial de EB y el desarrollo posterior de los síntomas neurológicos, con un retraso medio entre 1 y 6 años^{2,5}. La cefalea es el síntoma neurológico más frecuente en todos los estudios sobre NB, lo que coincide con los resultados de nuestro estudio^{4,10}. La aparición de cuadros de meningitis aséptica descrita es muy variable (4,9-48,8%), con una frecuencia en nuestro estudio de un 44%, que representa la causa más frecuente de episodio neurológico (28,6%). La fiebre y la pseudofoliculitis fueron más frecuentes en pacientes con NB, resultado coincidente con otro estudio español¹⁰. En otros estudios no se describe la prevalencia de fiebre en NB^{4,6,7}. Se ha descrito una elevada frecuencia de lesiones en pruebas de imagen cerebral (80-94%)^{4,5,7,10}. En nuestro estudio se realizaron pruebas de neuroimagen a 13 (52%) pacientes y se encontraron alteraciones en 7 (53,8%).

Los corticoides representan el pilar principal del tratamiento de NB: en todos los estudios es el grupo farmacológico más utilizado (95-100%). El uso de colchicina e inmunosupresores es variable entre los distintos estudios^{4,7,10}. La mortalidad descrita en los pacientes con NB es del 2-20%, es mayor en los estudios españoles (14-20%); sin embargo, en nuestro estudio la mortalidad fue baja (4%)^{4,10}.

Realizamos una revisión sistemática en Medline de artículos publicados entre 2009 y 2019 usando los términos «enfermedad de Behçet», «manifestaciones neurológicas» y sinónimos, en inglés y español, y encontramos 150 artículos. Se excluyeron casos clínicos aislados, artículos de revisión y series de casos de EB con información incompleta del subgrupo de pacientes con NB. Al final, se seleccionaron 5 artículos, que se resumen en la tabla 3.

El presente estudio observacional es el estudio español con mayor número de pacientes con NB y el único realizado en los últimos 5 años. Sin embargo, presenta algunas limitaciones.

Tabla 3
Series de casos de pacientes con NB publicados en los últimos 10 años. Enfermedad de Behçet

Autores (país, año)	Nuestro estudio (España, 2019), % (n/N)	Noel et al. (Francia, 2014) ⁴ , % (n/N)	Houman et al. (Túnez, 2013) ⁵ , % (n/N)	Talarico et al. (Italia, 2012) ⁶ , % (n/N)	Ait Ben Haddou et al. (Marruecos, 2011) ⁷ , % (n/N)	Riera-Mestre et al. (España, 2010) ¹⁰ , % (n/N)
N	57	820	430	117	-	111
NB	43,9 (25/57)	14,02 (115/820)	28,1 (121/430)	38 (44/117)	NV ^a	18 (20/111)
Sexo masculino	44 (11/25)	57 (65/115)	64,4 (78/121)	81,8 (36/44)	60 (24/40)	65 (13/20)
Caucásico	92 (23/25)	45 (52/115)	-	-	-	80 (16/20)
Africano	4 (1/25)	-	-	-	-	20 (4/20)
Árabe	0 (0/25)	40 (46/115)	-	-	-	0 (0/20)
Asiático	0 (0/25)	-	-	-	-	0 (0/20)
Latinoamericano	4 (1/25)	-	-	-	-	0 (0/20)
Otros	0 (0/25)	15 (17/115)	-	-	-	0 (0/20)
Edad al diagnóstico de EB, años (media ± DE)	31,03 ± 9,92	33,7	33,94 (±10,27)	-	-	34 (19-54)
Retraso diagnóstico EB, años (media ± DE)	1,03 ± 1,80	-	4,82	-	-	-
Pacientes con episodios de NB	80 (20/25)	67,8 (78/115)	-	-	NV ^a	100 (20/20)
Edad al diagnóstico de NB (media ± DE)	31,03 ± 9,92	37 (30-46)	29,7 (± 9,46)	-	34 ± 13	36,3 (19-56)
HLA B51%	40 (2/5)	49 (46/115)	33,3 (14/42)	-	-	-
Fiebre	64 (16/25)	-	-	-	-	50 (10/20)
Úlceras orales	96 (24/25)	100 (115/115)	100 (121/121)	-	100 (40/40)	85 (17/20)
Úlceras genitales	72 (18/25)	69 (79/115)	81,8 (99/121)	-	75 (30/40)	50 (10/20)
Afectación ocular	40 (10/25)	64 (74/115)	43 (52/121)	-	62,5 (25/40)	35 (7/20)
Afectación vascular	32 (8/25)	40 (46/115)	50,4 (61/121)	-	-	-
Afectación cutánea	76 (19/25)	-	89,2 (108/121)	-	-	30 (6/20)
Afectación articular	44 (11/25)	45 (52/115)	43,8 (53/121)	-	-	-
Afectación gastrointestinal	8 (2/25)	-	1,7 (2/121)	-	-	-
Test de patergia positivo	100 (7/7)	-	65,2 (58/89)	-	75 (30/40)	-
Muerte	4 (1/25)	3,5 (4/115)	2,5 (3/121)	-	0 (0/40)	20 (4/20)
Cefalea	76 (19/25)	62 (71/115)	49,6 (60/121)	90,9 (40/44)	62,5 (25/40)	60 (12/20)
Meningitis aséptica	44 (11/25)	-	4,9 (6/121)	36,4 (16/44)	48,8 (19/40)	20 (4/20)
Neuralgia Vpc	16 (4/25)	-	-	-	-	-
Mielopatía	8 (2/25)	-	-	-	7,7 (3/40)	-
Neuropatía periférica y ppcc	16 (4/25)	25,2 (29/115)	3,3 (4/121)	20,4 (9/44)	65 (26/40)	35 (7/20)
Alteraciones vestibulares	8 (2/25)	-	-	-	-	-
Vasculitis SNC	8 (2/25)	-	28,9 (35/121)	-	43,6 (17/40)	10 (2/20)
Lesiones típicas en pruebas de neuroimagen (TC y RM)	53,8 (7/13)	87,5(91/104)	80,4 (74/92)	-	93,75 (30/32)	94,7 (18/19)
LCR alterado	66,67(8/12)	59 (67/115)	72,5 (29/40)	35	70 (26/37)	88,8 (16/18)
Fondo de ojo alterado	50 (2/4)	-	-	25 (11/44)	62,5 (25/40)	-
Colchicina	45 (9/20)	90,4 (104/115)	-	-	-	-
Corticoides	85(17/20)	100 (115/115)	-	-	NV	95 (19/20)
Inmunosupresores	75 (15/20)	83,5 (96/115)	-	-	NV	20 (4/20)

DE: desviación estándar; LCR: líquido cefalorraquídeo; NB: neurobehçet; NV: no valorable porque por protocolo todos los pacientes recibieron tratamiento con corticoides e inmunosupresores; ppcc: pares craneales; SNC: sistema nervioso central; Vpc: V par craneal.

^a El estudio solo incluyó pacientes con neurobehçet.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la información clínica no se ha recogido de forma sistemática y no ha sido posible acceder al historial de todos los pacientes. Al ser nuestro hospital un centro de referencia, podríamos encontrar casos más graves e incurrir en un sesgo de selección. Además, las conclusiones están limitadas a la población española y no son extrapolables a otras poblaciones.

Como conclusión, en una cohorte de pacientes con EB, la prevalencia de NB fue elevada y llevó al diagnóstico de la enfermedad en un tercio de los pacientes. La presencia de fiebre y pseudofoliculitis se asoció a NB. La mortalidad registrada durante el seguimiento fue baja.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease pathophysiology: A contemporary review. *Autoimmun Highlights*. 2016;7:4.
- Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol*. 2009;8:192-204.
- Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M, et al. 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.
- Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long-term outcome of neuro-Behçet's disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1306-14.
- Houman MH, Bellakhal S, Ben Salem T, Hamzaoui A, Braham A, Lamoum M, et al. Characteristics of neurological manifestations of Behçet's disease: A retrospective monocentric study in Tunisia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115:2015-8.
- Talarico R, D'Ascanio A, Figus M, Stagnaro C, Ferrari C, Elefante E, et al. Behçet's disease: Features of neurological involvement in a dedicated centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30 3 Suppl 72: S69-72.

7. Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W, Mouti O, Benchakroune N, Abouqal R, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease: Evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168:344–9.
8. Rodríguez-Carballeira, Alba MA, Solans-Laqué R, Castillo MJ, Ríos-Fernández R, Larrañaga JR, et al. Registry of the Spanish network of Behçet's disease: A descriptive analysis of 496 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32 4 Suppl 84:S33–9.
9. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain*. 1999;122:2183–94.
10. Riera-Mestre A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Ferrer I, Pujol R, Vidaller A. Clinicopathologic features and outcomes of neuro-Behçet disease in Spain: A study of 20 patients. *Eur J Intern Med*. 2010;21:536–41.

7.2. *Artículo 2: Síndrome de Budd-Chiari agudo en el Síndrome de Behçet*

“Budd Chiari Syndrome in Behçet’s Disease successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy: A case report and literature review”

Amodeo-Oblitas CM, Galeano-Valle F, Toledo-Samaniego N, Pinilla-Llorente B, Del-Toro-Cervera J, Álvarez-Luque A, García-García A, Demelo-Rodríguez P.

Intractable & Rare Diseases Research. Volume 8, Issue 1, Pages 60-66, February 2019.

DOI: 10.5582/irdr.2018.01128.

Budd-Chiari Syndrome in Behçet's Disease successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy: A case report and literature review

Christian Mario Amodeo Oblitas¹, Francisco Galeano-Valle^{1,2,3,*}, Neera Toledo-Samaniego¹, Blanca Pinilla-Llorente⁴, Jorge Del Toro-Cervera^{1,2,3}, Arturo Álvarez-Luque⁵, Alejandra García-García¹, Pablo Demelo-Rodríguez^{1,2,3,6}

¹ Venous Thromboembolism Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain;

² Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain;

³ Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain;

⁴ Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain;

⁵ Vascular & Interventional Radiology Unit, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain;

⁶ Universidad CEU San Pablo, Madrid, Spain.

Summary

Behçet's Disease (BD) is a rare, chronic and recurrent inflammatory multisystemic condition of unknown origin that can affect any tissue. The vascular system is involved in 5-40% of cases of BD, including venous and arterial beds and it has a relapsing course. Budd-Chiari syndrome (BCS) is a rare complication of BD with a frequency of < 5% among patients with vascular involvement and is more frequent in men (89.5%). Two clinical presentation groups of BCS related to BD have been described: the "symptomatic" form and the "silent" form. We present a case of BD in a young woman presented as symptomatic severe BCS with rapid progression of coagulopathy reaching a spontaneous INR of 1.74 and increased ascites by ultrasound control. BD was confirmed through clinical history. The patient was treated with a high-dose pulse of corticosteroids and cyclophosphamide with a strikingly favorable response in the first forty-eight hours. Although several studies have demonstrated a survival improvement with the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with severe BCS, it was discarded due to the lack of evidence of this procedure in patients with BD and the fact that it could trigger a vascular pathergy phenomenon. Vascular BD should be suspected in recurrent venous and/or arterial thrombosis since it is associated with high morbidity and mortality. Immunosuppressive treatment is critical for the management of vascular involvement in BD. However, the role of anticoagulation is debatable. We suggest an algorithm for the management of BCS associated with BD.

Keywords: Behçet's disease, Budd-Chiari syndrome, immunosuppressants, anticoagulation, transjugular intrahepatic portosystemic shunt

1. Introduction

Behçet's Disease (BD) is a rare, chronic and recurrent

Released online in J-STAGE as advance publication February 22, 2019.

*Address correspondence to:

Dr. Francisco Galeano-Valle, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/. Doctor Esquerdo, 46, 28007, Madrid, Spain.

E-mail: paco.galeano.valle@gmail.com

inflammatory multisystemic condition classified as vasculitis of unknown origin that can affect any tissue of the economy (mucocutaneous, ocular, cardiovascular arterio-venous, central nervous system, gastrointestinal, joint, among others). An aberrant response of different immunological pathways in relation to triggers (infectious or environmental) in predisposed subjects has been postulated in the pathogenesis of the disease, typically the human leukocyte antigen (HLA) class I gene: HLA-B51. BD is sometimes referred to as the "Silk

Route disease" because it is mainly distributed in those regions. The mean age of onset is usually in the third decade and both genders are affected equally. To date there is no specific test to confirm the diagnosis of BD, which is based on clinical criteria (1-3).

BD is unique among other vasculitis as it usually affects the venous rather than the arterial vessels. BD shows a tendency to thrombosis associated with vascular inflammation. In fact, lower extremity vein thrombosis (LEVT) can be considered as the hallmark of the vascular involvement. Vascular involvement is an early manifestation of BD that affects predominantly men, and its prevalence shows a wide range (5-40%) in the published literature (1,4).

Budd-Chiari syndrome (BCS) is a rare complication in BD with a frequency of < 5% among patients with vascular involvement. It is developed due to thrombosis of suprahepatic veins and/or inferior vena cava (IVC), and has two different clinical presentations: a symptomatic presentation, with a high mortality (up to 60%) and manifested as abdominal pain, ascites and collateral circulation on the abdominal wall; and a silent presentation, with a better prognosis (10% mortality) and manifested without ascites but with efficient collateral formation (5).

Immunosuppressants, with or without glucocorticoids, are essential in the management of vascular involvement in BD. They have been shown to reduce the relapse rate and to prolong survival in several retrospective studies. In patients with BD, conditions associated with higher mortality as BCS require an early and aggressive medical treatment, including cyclophosphamide and glucocorticoid pulses. In resistant cases, anti-tumor necrosis factor (TNF) agents could also be effective (5,6). Whether to add anticoagulants to prevent recurrent thrombosis has been debated (5,7). Several retrospective studies showed the inefficacy of anticoagulation alone or added to immunosuppressants in preventing recurrences (8) and it could increase the risk of aneurysmal rupture (6,9,10). In the last decade, several studies have demonstrated a survival improvement with the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in patients with severe BCS, remarking the use of TIPS as a definitive treatment prior to liver transplantation, and not only as a bridging treatment (11,12). However, there is scarce evidence regarding the efficacy and safety of this procedure in patients with BCS in the setting of BD and the fact that it could trigger a vascular pathergy phenomenon should be considered (5,10,13).

We present a case of BD in a young woman presented as symptomatic BCS successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy. Consequently, we review the management and prognostic implications and suggest an algorithm for the management of BCS associated with BD.

2. Case Report

A 29-year-old woman from Equatorial Guinea had a history of malaria one year before, long-term treatment with oral contraceptives, without toxic habits or cardiovascular risk factors. In April 2018, she presented to our emergency department with a 7-day history of diffuse abdominal pain, nausea and vomiting. In addition, the patient reported cough without expectoration, fever and dyspnea on moderate exertion. Physical examination revealed blood pressure 104/68 mm Hg, heart rate 96 bpm, oxygen saturation 98%, temperature 38.2°C. Lung auscultation disclosed crackles on the right base; abdomen was distended and painful to deep palpation focused on the upper right quadrant, with no signs of peritoneal irritation; pitting edema was found in both lower limbs. Laboratory tests showed hemoglobin 7.6 g/dL with a mean corpuscular volume of 73 fl, 8,200 leukocytes/uL, 140,000 platelets/ μ L, international normalized ratio (INR) of 1.53, fibrinogen 433 mg/dL, alanine aminotransferase 188 IU/L, gamma-glutamyl transferase 455 IU/L, alkaline phosphatase 355 IU/L, total bilirubin 0.5 mg/dL and creatinine 0.56 mg/dL. The urinalysis was normal. Doppler-ultrasound (US) of both lower limbs and abdominal computed tomography (CT) scan revealed extensive bilateral deep vein thrombosis involving IVC and both common iliac veins with extension to femoral veins, signs of ischemia of the right hepatic lobe, mild ascites and thrombosis of the right suprahepatic vein (SV) (Figures 1A-1E). Echocardiogram was remarkable for normal biventricular function with normal ejection fraction, with the presence of minimal pericardial effusion. An upper endoscopy did not show pathological findings.

The patient was admitted to the intermediate care unit; unfractionated heparin and diuretics were started. Initial evolution was poor, with rapid progression of coagulopathy reaching a spontaneous INR of 1.74 and increased ascites by ultrasound control. Considering the extension and atypical location of the thrombosis, and the presence of fever, differential diagnosis was broad and included infectious, autoimmune and malignant causes, mainly hematological.

Other tests were performed. Human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and blood cultures were negative. A thick drop test and Plasmodium antigen ruled out the presence of acute infection by *Plasmodium spp.* A pulmonary arteries angio-CT showed no signs of pulmonary embolism. Antinuclear antibodies, neutrophil cytoplasmic antibodies and antiphospholipid antibodies were negative and the immunoglobulin count was normal. Hematological findings were compatible with iron deficiency anemia and Coombs tests were negative.

Taking into account the clinical picture, especially the extension and the atypical location of thrombosis, BD was suspected and clinical history was extended. The patient recognized recurrent painful oral and genital ulcers for the last 10 years, and intermittently painful

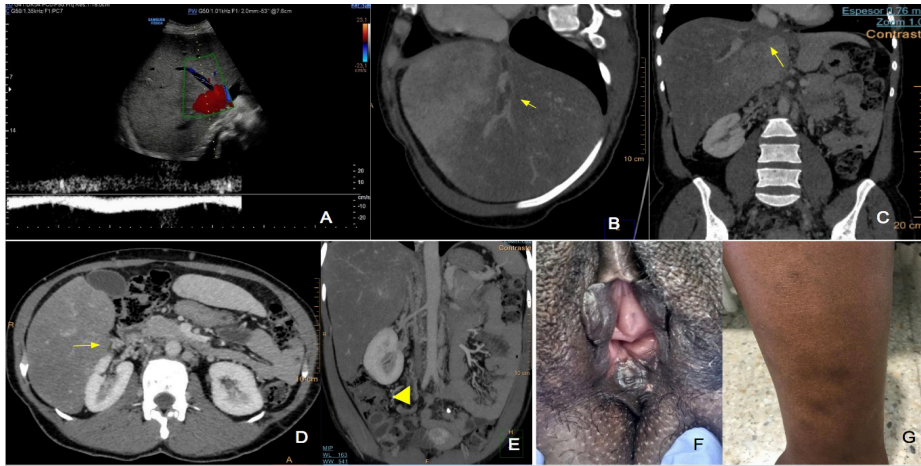


Figure 1. (A), Hepatic doppler-ultrasound revealed thrombosis and absence of flow involving the right suprahepatic vein and partially the inferior vena cava; (B), Oblique coronal CT scan image showed thrombosis of the right hepatic vein and low attenuation of the right hepatic lobe in the venous phase; (C), Coronal CT image shows inferior vena cava chronic thrombosis and right hepatic vein thrombosis with thrombus head leaning out into the cava; (D), Axial CT scan shows low attenuation in the right hepatic lobe as an ischemic finding and chronic juxtarenal inferior vena cava thrombosis with hemiazygos hypertrophy; (E), Coronal CT scan image shows complete inferior vena cava thrombosis; (F), The gynecological examination revealed a well-defined painful ulcer in the left lower vaginal lip; (G), Intermittently painful pretibial nodules with residual hyperpigmentation for the last 2 years that resembled erythema nodosum.

pretibial nodules with residual hyperpigmentation for the last 2 years that resembled erythema nodosum. The gynecological examination revealed a well-defined painful ulcer in the left lower vaginal lip (Figures 1F and 1G). The patient met criteria for BD with vascular involvement, associated with BCS. Pathergy test was negative.

The patient was treated with high-dose pulse of corticosteroids and cyclophosphamide with a strikingly favorable response in the first forty-eight hours after the beginning of immunosuppressive therapy, including defervescence, improvement of ascites and edema in lower limbs, as well as correction of coagulopathy (INR 1.15). Previous to immunosuppressive therapy, serology tests to assess chemoprophylaxis were gathered: anti-HBs negative and anti-HBc positive, with DNA quantification for hepatitis B virus of 17 IU/mL (1.23 log), and interferon gamma release assay test was positive. Lamivudine and isoniazid were started as prophylaxis.

The patient received seven cycles of cyclophosphamide every fifteen days. An abdominal US performed one month later showed significant recovery of the venous blood flow in the right suprahepatic vein, without ascites. Besides, an US of both lower limbs disclosed partial recanalization in both iliac and femoral veins. Nine months later, she progressed favorably with occasional appearance of genital ulcers without other complications, and with good tolerance to oral treatment: she is currently treated with prednisone, azathioprine and colchicine. In addition, anticoagulant treatment with acenocoumarol has been maintained.

3. Discussion

The vascular system is involved in 5-40% of cases of BD, including venous and arterial beds and it has a relapsing course. BD is unique among other vasculitis as it usually affects veins rather than arteries and it has significant thrombotic tendency associated with vascular inflammation, which cannot be explained by thrombophilic factors. LEVT is the most common type of vascular involvement. On the other hand, some rare presentations of vascular affection as pulmonary artery aneurysms, cardiac involvement and BCS are associated with a significant morbidity and mortality (4,5,10).

BCS is defined as an outflow obstruction at one or several levels from small hepatic venules to the IVC junction with right atrium, as a result of thrombosis or secondary fibrosis of the mentioned territory. BCS can be primary or secondary-due to compression or external invasion of the venous system-, and its presentation varies from asymptomatic, subacute-chronic or acute-fulminant states (14-16). Clinically, patients usually present with abdominal pain, fever, ascites, hepatosplenomegaly, collateral circulation and lower limb edema; other more severe findings include upper gastrointestinal bleeding and hepatic encephalopathy. Jaundice is not frequent, but the increase in direct bilirubin levels is a poor prognosis factor. In addition, BCS has been associated with an increased risk of long-term development of hepatocellular carcinoma. The diagnosis of BCS is based on clinical history, analytical data (impaired liver function and a serum albumin-ascites concentration

gradient ≥ 1.1), and by demonstrating obstruction to the flow of the hepatic venous territory by non-invasive imaging techniques: hepatic doppler ultrasound (first step), three-phase CT-scan and magnetic resonance imaging. The biopsy is relegated to unclear cases and it shows a centrilobular pattern predominance which is not exclusive of the disease. Among the most frequent causes of BCS are hematological conditions, predominantly myeloproliferative syndromes. A therapeutic strategy has been proposed to manage primary BCS and consists of anticoagulation, correction of risk factors, diuretics and prophylaxis for portal hypertension. Other procedures including angioplasty for short-length venous stenoses, TIPS or liver transplantation are reserved for refractory cases (12,15,16).

The association between BCS and BD has previously been described and is a rare complication of BD with a frequency between 2-5% in those patients with vascular involvement. However, in "endemic" areas of the disease, BD is one of the main causes of BCS. Some distinctive features have been described in BCS associated with BD including: younger age, higher frequency in males, IVC occlusion rather than isolated thrombosis of the hepatic veins, rare involvement of the portal system, better response to the immunosuppressive therapy compared to anticoagulation, and poor response to vascular interventions. Two clinical presentation groups of BCS related to BD have been described: the "symptomatic" form and the "silent" form. The former is presented with liver failure (ascites, increased bilirubin and prolonged INR) and is associated with 60% of mortality, and the later, with a better prognosis (10% of mortality) is manifested without ascites but with efficient collateral formation (5,17).

We performed a systematic review in PubMed using the terms "Budd-Chiari syndrome", "Behçet's disease" and "Behçet's syndrome" in English and Spanish languages on the 10th of January 2019 and 65 articles were found. We excluded case reports, review articles and case series of BD with incomplete information of the subgroup of patients with BCS. Therefore, ten articles were included (Table 1 and Table 2). The vast majority were men (89.5%) with a mean age between 18 and 41 years. The most common clinical features were ascites (46-100%), abdominal pain (40-100%), hepato-splenomegaly (29-100%), abdominal collateral circulation (25-100%), jaundice (19-100%) and fever (16-50%). Our patient had most of those symptoms (abdominal pain, fever and ascites). Interestingly, clinical findings of the patients are similar to our case report, however, the management has evolved over time. In other words, surgical management has decreased after the beginning of the use of immunosuppressants. Immunosuppressants and biological therapy are the most common therapeutic options in the last decade for BCS and BD (7,17-25).

Immunosuppressants, with or without glucocorticoids,

are essential in the management of vascular involvement in BD. They have been shown to reduce the relapse rate and to prolong survival in several retrospective studies. In patients with BD, conditions associated with higher mortality like BCS require an early and aggressive medical treatment, including cyclophosphamide and glucocorticoid pulses. In resistant cases, anti-tumor necrosis factor (TNF) agents could also be effective (1,4,6,8). Whether to add anticoagulants to prevent recurrent thrombosis has been debated (5,7). Several retrospective studies showed the inefficacy of anticoagulation alone or added to immunosuppressants in preventing recurrences (8). Anticoagulation could increase the risk of aneurysmal rupture (6,9,10). Nevertheless, the tolerance of anticoagulation therapy was satisfactory in patients with low bleeding risk after ruling out pulmonary artery aneurysms and it could be used in refractory venous thrombosis (4,6).

In the last decade, several studies have demonstrated a survival improvement with the use of angioplasty/stenting or TIPS in patients with BCS, remarking the use of TIPS as a definitive treatment prior to liver transplantation, and not only as a bridging treatment (11,12). However, there is very limited experience in patients with BCS and BD (only a few case reports). A case of a 45-y-o male with BD presented with acute BCS and was treated with percutaneous transluminal angioplasty showing a dramatic reduction of portal venous pressure. Immunosuppressive agents and anticoagulation were used for prevention of recurrent thrombosis (26). A case series reported 5 patients with BD and acute BCS showing reversal of liver damage and correction of hemodynamic disturbances, prolonged survival and good quality of life when side-to-side portacaval shunt was performed early in the course of BCS (22). There is no specific mention about the role of TIPS in the subgroup of BCS associated with BD in the latest update of the EULAR (European League Against Rheumatism) recommendations (6,12). In addition, it is important to note the risk of vascular pathology phenomena after manipulating vessels in patients with BD, triggering vascular inflammation and consequently extension of the thrombosis (5,9,10). This is an important question that needs to be answered, taking into account the high mortality of BCS in the setting of BD and the management of BCS of any etiology includes TIPS for the most severe cases.

We suggest an algorithm for the management of BCS in the setting of BD (Figure 2). In case of BCS without a known etiology, every patient should undergo a quick revision of the clinical criteria for BD, especially if the patient is young (< 35 y-o). Once BD diagnosis is established, we should consider we are facing a case of vascular involvement of BD. BCS is a severe manifestation of vascular involvement of BD, and therefore it should be treated promptly and aggressively. The recommended treatment for BCS in

Table 1. Clinical features of patients with Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease (case series published in literature)

Author (year) (ref)	N	Mean age	Male (%)	Symptoms and Signs (%)						
				Abdominal pain	Ascitis	Jaundice	Hepato-splenomegaly	Fever	Abdominal collateral circulation	Portal thrombosis
Seyahi <i>et al.</i> (2015) (17)	43	30	40/43 (93)	17/43 (40)	33/43 (77)	8/43 (19)	29/43 (71)	7/43 (16)	27/43 (63)	0/43
Desbois <i>et al.</i> (2014) (7)	14	33	11/14 (79)	6/13 (46)	6/13 (46)	-	6/13 (46)	-	-	-
Ben Ghorbel <i>et al.</i> (2008) (18)	7	29	7/7 (100)	-	6/7 (86)	1/7 (14)	7/7 (100)	-	7/7 (100)	-
Seyahi <i>et al.</i> (2007) (19)	3	18	3/3 (100)	2/3 (67)	2/3 (67)	-	2/3 (67)	-	-	-
Korkmaz <i>et al.</i> (2007) (20)	4	26	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	-	-	-
Kuniyoshi <i>et al.</i> (2002) (21)	2	41	1/2 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	-	1/2 (50)	1/2 (50)	-	-
Orloff <i>et al.</i> (1999) (22)	5	25	4/5 (80)	5/5 (100)	5/5 (100)	3/5 (60)	5/5 (100)	-	5/5 (100)	0/5 (0)
Bayraktar (1997) (23)	14	37	12/14 (86)	-	10/14 (71)	-	4/14 (29)	-	2/8 (25)	4/14 (29)
al-Dalaan <i>et al.</i> (1991) (24)	3	29	2/3 (67)	3/3 (100)	3/3 (100)	-	2/3 (67)	1/3 (33)	1/3 (33)	1/3 (33)
Bismuth <i>et al.</i> (1990) (25)	20	29	19/20 (95)	3/-	19/20 (95)	9/20 (45)	2/-	-	-	0/20 (0)

Table 2. Management of patients with Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease (case series published in literature)

Author (year) (ref)	N	Management										Mortality (%)
		AC	Colehicine	IS	anti-TNF	CS	Interventionist	Thrombolytic				
Seyahi <i>et al.</i> (2015) (17)	43	14/43	19/33	36/43	5/43	34/43	2/43 Angioplasty, 1/43 TIPS	5/43	20/43 (47)			
Desbois <i>et al.</i> (2014) (7)	14	14/14	1/14	12/14	4/14	12/14	2/14 Endovascular, 1/14 OLT, 1/14 Surgery♦	3/14	2/14 (14)			
Ben Ghorbel <i>et al.</i> (2008) (18)	7	7/7	-	2/7	0	6/7	0	-	1/7 (14)			
Seyahi <i>et al.</i> (2007) (19)	3	0	0	3/3	3/3	3/3	0	0	2/3 (67)			
Korkmaz <i>et al.</i> (2007) (20)	4	4/4	2/4	4/4	-	4/4	0	-	1/4 (25)			
Kuniyoshi <i>et al.</i> (2002) (21)	2	1/2	-	0	-	1/2	2/2 Surgery♦	-	1/2 (50)			
Orloff <i>et al.</i> (1999) (22)	5	5/5	-	-	-	-	5/5 SSPCS	-	1/5 (20)			
Bayraktar (1997) (23)	14	-	-	-	-	-	-	-	10/14 (71)			
al-Dalaan <i>et al.</i> (1991) (24)	3	3	-	1	-	3	2/3 Surgery♦	-	1/3 (33)			
Bismuth <i>et al.</i> (1990) (25)	20	15/20	15/20	-	-	15/20	5/20 Surgery♦	-	9/17 (52)			

♦includes the following techniques: peritoneovenous shunt, mesocaval or mesoatrial shunting, portosystemic shunt. AC, anticoagulation; IS, immunosuppressants; anti-TNF, anti tumoral necrosis factor; CS, corticosteroids; OLT, orthotopic liver transplantation; SSPCS, side-to-side portacaval shunt; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

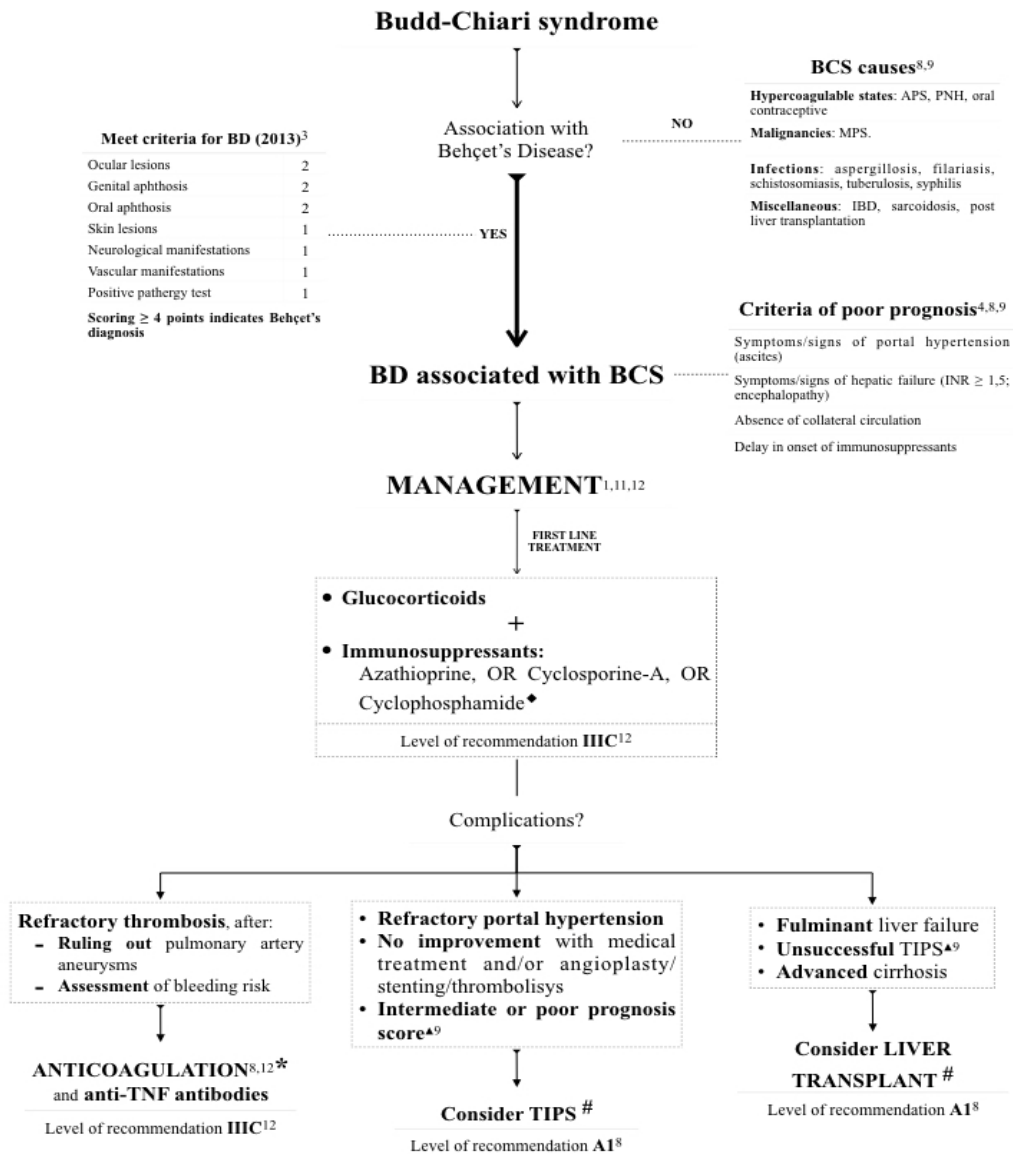


Figure 2. Algorithm for management of Budd-Chiari syndrome in Behçet's disease. ♦Cyclophosphamide may be reserved for patients with extensive thrombosis or larger veins like IVC due to potential adverse events. *Level of recommendation for anticoagulation is A1 in BCS according EASL guidelines, but level of recommendation for anticoagulation is III C in BCS associated with BD according to EULAR guidelines. ▲There have been proposed three prognostic scores: the Rotterdam BCS score, the BCS-TIPS index score, and the revised Clichy score. ●Consider angioplasty/stenting as the first line decompressive procedure in patients with short hepatic vein stenosis or IVC stenosis. If there is no response TIPS is the treatment of choice (EASL 2015 for all causes of BCS). #Individualized decision is recommended due to the absence of specific evidence for BCS in the setting of BD; Consider the risk of vascular pathergy phenomenon in BD. anti-TNF antibodies, anti tumoral necrosis factor antibodies; APS, antiphospholipid syndrome; BCS, Budd-Chiari syndrome; BD, Behçet disease; DVT, deep vein thrombosis; IBD, Inflammatory bowel disease; IVC, inferior vena cava; MPS, myeloproliferative syndrome; PNH, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TIPS, Transjugular intrahepatic portosystemic shunt.

BD is to start glucocorticoids and immunosuppressants. In case of no response, various options are possible, including anticoagulation and invasive procedures (Figure 2).

BD usually has a diagnosis delay of several years since the first medical visit. In our case, the presentation was an acute symptomatic BCS. The diagnostic process was quick and allowed a prompt therapeutic intervention.

Different therapeutic options were proposed, including anticoagulants, immunosuppressants and TIPS. We opted for intravenous heparin and a high-dose pulse of intravenous corticosteroids and intravenous cyclophosphamide and rejected TIPS due to the lack of evidence of this management in BD and the fact that could trigger a vascular pathergy phenomenon. Despite that our patient had an acute symptomatic presentation and liver failure, she fortunately showed a satisfactory and rapid response to the treatment.

In conclusion, acute BCS presented in the setting of BD is a severe condition with high mortality. Vascular involvement in BD is managed with immunosuppression. Other therapeutic options like anticoagulation or interventional vascular therapy have a secondary role and should be considered on an individual basis.

References

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14:107-119.
2. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet*. 1990; 335:1078-1080.
3. 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: 338-347.
4. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, Prisco D. Vascular Behçet's syndrome: An update. *Intern Emerg Med*. 2018; Nov 29.
5. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016; 30: 279-295.
6. Hatemi G, Christensen R, Bang D, *et al*. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77:808-818.
7. Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M, Zarrouk V, Fantin B, de Chambrun MP, Cacoub P, Valla D, Saadoun D, Plessier A. Behçet's disease in Budd-Chiari syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Sep 13; 9:104.
8. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet Disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014; 5:112-134.
9. Wang H, Guo X, Tian Z, Liu Y, Wang Q, Li M, Zeng X, Fang Q. Intracardiac thrombus in patients with Behçet's disease: Clinical correlates, imaging features, and outcome: A retrospective, single-center experience. *Clin Rheumatol*. 2016; 35:2501-2507.
10. Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P, Álvarez-Sala-Walther L, Pinilla-Llorente B, Echenagusia-Boyra MJ, Rodríguez-Abella H, Del-Toro-Cervera J. Intracardiac thrombosis in Behçet's Disease successfully treated with immunosuppressive agents: A case of vascular pathergy phenomenon. *Intractable Rare Dis Res*. 2018; 7:54-57.
11. García-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, *et al*. TIPS for Budd-Chiari syndrome: Long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology*. 2008; 135:808-815.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016; 64:179-202.
13. Park MC, Hong BK, Kwon HM, Hong YS. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol*. 2007; 26:1475-1480.
14. Demelo-Rodríguez P, Del Toro-Cervera J. Platypnea-orthodeoxia syndrome and Budd-Chiari syndrome: An unreported association. *Med Clin (Barc)*. 2015; 144: 94-95. (in Spanish)
15. Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 2009; 50:195-203.
16. Goel RM, Johnston EL, Patel KV, Wong T. Budd-Chiari syndrome: Investigation, treatment and outcomes. *Postgrad Med J*. 2015; 91: 692-697.
17. Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, Kantarci F, Hamuryudan V, Sonsuz A, Melikoglu M, Yurdakul S, Yazici H. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum*. 2015; 44:602-609.
18. Ben Ghorbel I, Ennaifer R, Lamoum M, Khanfir M, Miled M, Houman MH. Budd-Chiari syndrome associated with Behçet's disease. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32: 316-320.
19. Seyahi E, Hamuryudan V, Hatemi G, Melikoglu M, Celik S, Fresko I, Yurdakul S, Yazici H. Infliximab in the treatment of hepatic vein thrombosis (Budd-Chiari syndrome) in three patients with Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 1213-1214.
20. Korkmaz C, Kasifoglu T, Kebapçi M. Budd-Chiari syndrome in the course of Behçet's disease: Clinical and laboratory analysis of four cases. *Joint Bone Spine*. 2007; 74:245-248.
21. Kuniyoshi Y, Kojima K, Miyagi K, Uezu T, Yamashiro S, Arakaki K, Mabuni K, Senaha S. Surgical treatment of Budd-Chiari syndrome induced by Behçet's disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2002; 8:374-380.
22. Orloff LA, Orloff MJ. Budd-Chiari syndrome caused by Behçet's disease: Treatment by side-to-side portacaval shunt. *J Am Coll Surg*. 1999; 188:396-407.
23. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: A common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 858-862.
24. al-Dalaan A, al-Balaa S, Ali MA, Huraib S, Amin T, al-Maziad A, al-Fadda M. Budd-Chiari syndrome in association with Behçet's disease. *J Rheumatol*. 1991; 18:622-626.
25. Bismuth E, Hadengue A, Hammel P, Benhamou JP. Hepatic vein thrombosis in Behçet's disease. *Hepatology*. 1990; 11:969-974.
26. Han SW, Kim GW, Lee J, Kim YJ, Kang YM. Successful treatment with stent angioplasty for Budd-Chiari syndrome in Behçet's disease. *Rheumatol Int*. 2005; 25:234-237.

(Received November 30, 2018; Revised January 17, 2019; Accepted February 2, 2019)

7.3. *Artículo 3: Síndrome de Budd-Chiari crónico en el Síndrome de Behçet*

“Chronic Budd-Chiari syndrome in Behçet’s disease successfully managed with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report and literature review”

Oblitas CM, Toledo Samaniego N, Fernández-Yunquera A, Díaz Fontenla F, Galeano-Valle F, Del-Toro-Cervera J, Bañares-Cañizares R, Demelo-Rodríguez P.

Clinical Journal of Gastroenterology. Volume 13, Issue 4, Pages 572-578, August 2020.

DOI: 10.1007/s12328-020-01106-7.



Chronic Budd–Chiari syndrome in Behçet’s disease successfully managed with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report and literature review

Christian-Mario Oblitas^{1,4} · Neera Toledo-Samaniego^{1,4} · Ainhoa Fernández-Yunquera^{2,4} · Fernando Díaz-Fontenla^{2,4} · Francisco Galeano-Valle^{1,3,4} · Jorge Del-Toro-Cervera^{1,3,4} · Rafael Bañares-Cañizares^{2,3,4} · Pablo Demelo-Rodríguez^{1,3,4,5}

Received: 1 November 2019 / Accepted: 4 February 2020
© Japanese Society of Gastroenterology 2020

Abstract

Budd–Chiari syndrome (BCS) is characterized by an obstruction of hepatic venous outflow from small hepatic veins to inferior vena cava, caused by acute thrombosis or its fibrous sequelae. An underlying myeloproliferative neoplasm is present in 50% of cases. Clinical manifestations are widely variable, from asymptomatic to fulminant episodes. Long-term complications range from cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Behçet’s disease (BD) is a rare recurrent inflammatory multisystemic disorder characterized by recurrent skin-mucosa lesions and systemic involvement. Vascular involvement is observed in up to 40% of the patients with BD, and it is one of the major causes of mortality and morbidity. BCS is a rare complication of BD with a frequency of <5% among patients with vascular involvement. Immunosuppressive treatment is the cornerstone for the management of vascular involvement in BD, while anticoagulant therapy has been an issue of debate. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in severe cases of BCS—of all causes—improves survival. However, there is scarce evidence about the role of TIPS in the setting of BCS in BD. We present a case of a vascular Behçet’s disease associated with chronic Budd–Chiari syndrome with progression of thrombosis despite adequate anticoagulant and immunosuppressive treatment, successfully managed with TIPS.

Keywords Anticoagulation · Behçet’s disease · Budd–Chiari syndrome · Immunosuppressants · Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

Introduction

Behçet’s disease (BD) is a recurrent inflammatory multi-systemic disorder characterized by recurrent skin-mucosa lesions, and systemic involvement including gastrointestinal, musculoskeletal, neurological, and major vessels. Pathophysiologically, BD is a vasculitis of unknown origin involving mainly veins rather than arteries with a thrombotic tendency associated with vascular inflammation which cannot be explained with thrombophilic factors. It is thought that the pathogenesis of the thrombosis is largely due to damage and dysfunction of the endothelium [1]. Recently, an Italian study demonstrated that neutrophils have an important role in the pathogenesis of thrombus in BD through NADPH oxidase, producing an excess of reactive oxygen species that are able to modify the secondary structure of fibrinogen being less susceptible to lysis [2–4]. Vascular involvement, which is more common and more severe among males, is observed

✉ Christian-Mario Oblitas
crhastian.cao@gmail.com

¹ Venous Thromboembolism Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, C/. Doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain
² Department of Gastroenterology and Hepatology, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain
³ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid, Spain
⁴ Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain
⁵ Universidad CEU San Pablo, Madrid, Spain

in up to 40% of patients with BD, and is one of the major causes of mortality and morbidity. Budd–Chiari syndrome (BCS) and pulmonary artery involvement (PAI) are leading causes of increased mortality [1, 5, 6].

BCS is characterized by an obstruction of hepatic venous outflow at any level from hepatic veins to right atrium [7, 8]. BCS is a rare complication of BD with a frequency of <5% among patients with vascular involvement. There have been described two different clinical presentations: a symptomatic presentation with high mortality and characterized by abdominal pain, ascites, and absence of collateral circulation on the abdominal wall; and a silent presentation that shows efficient collateral circulation with these patients having significantly more favorable prognosis [1].

Immunosuppressive treatment is the cornerstone for the management of vascular involvement in BD. It has been shown to reduce relapse and recurrence rate and to prolong survival [5, 6, 9]. Life-threatening conditions such as BCS are managed with aggressive medical treatment, including glucocorticoids pulses and immunosuppressive drugs (azathioprine or cyclophosphamide), and anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs in resistant cases. The role of anticoagulant therapy has been an issue of debate. Moreover, anti-coagulant therapy increases the risk of rupture of pulmonary artery aneurysms (PAA) [10].

Several studies have demonstrated that the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in severe cases of BCS—of all causes—improves survival and it is a definitive treatment prior to liver transplantation, not only a bridging treatment [7, 11]. There is scarce evidence (only a few case reports) about the role of TIPS in patients with BCS in the setting of BD. In addition, there is a concern that venous manipulation during TIPS placement could trigger a vascular pathergy phenomenon and, therefore, increase the extent of venous thrombosis [1, 12].

We present a case of a vascular Behçet’s disease associated with chronic Budd–Chiari syndrome, complicated with bleeding of esophageal varices and progression of thrombosis despite adequate anticoagulant and immunosuppressive treatment, and successfully managed with TIPS.

Case report

A 20-year-old man from Dominican Republic was diagnosed in November 2013 with Behçet’s disease (oral aphthae, genital aphthae, and skin acneiform lesions) and subacute Budd–Chiari syndrome (thrombosis of intrahepatic cava vein and all suprahepatic veins) and extensive thrombosis: from bilateral lower limbs and cava vein until the right atrium. This episode was treated with corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, and anticoagulation, with partial recanalization of the left suprahepatic vein and resolution of

intracardiac thrombi. BCS was subsequently complicated with ascites and esophagogastric varices that were managed with diuretics and beta blockers.

The patient was admitted to our center in late June 2015 because of bradypsychia, confusion, dysarthria, and ataxia. Physical examination revealed central facial palsy and symmetric decrease in strength in all four extremities. Laboratory tests showed hemoglobin 10.9 g/dL with normal mean corpuscular volume, 116,000/ μ L platelets, 9700/ μ L leukocytes, international normalized ratio (INR) 1.4, glucose 108 mg/dL, creatinine 0.92 mg/dL, alanine aminotransferase (ALT) 52 U/L, gamma-glutamyl transferase (GGT) 313 U/L, alkaline phosphatase (ALP) 103 U/L, total bilirubin 1.5 mg/dL, urea nitrogen 30 mg/dL, ammonium 51 μ mol/L (normal < 50 μ mol/L), and C-reactive protein (CRP) 2.4 mg/dL. Cranial magnetic resonance image (MRI) showed characteristic BD parenchymal involvement: increase of density in globus pallidus. Cerebrospinal fluid analysis was normal. The patient was treated with intravenous daily methylprednisolone 500 mg for 3 days and was discharged 2 weeks later, with complete clinical recovery. After 24 h, the patient was readmitted to the Intensive Care Unit (ICU) because of consciousness disturbance, headache, ataxia, abdominal distension, right lumbar pain, hypoesthesia and weakness of legs, and urinary incontinence. Laboratory tests revealed hemoglobin 9.8 g/dL, 103,000/ μ L platelets, 7400/ μ L leukocytes, INR of 1.36, glucose 64 mg/dL, creatinine 1.19 mg/dL, ALT 29 U/L, AF 64 U/L, total bilirubin 0.7 mg/dL, urea 69 mg/dL, CRP 0.3 mg/dL, and ammonium 169 μ mol/L. An abdominal computed tomography (CT) showed ascites and ruled out progression of venous thrombosis. A lumbar MRI revealed the presence of an epidural hematoma in the second and third lumbar spaces with compressive effect in horse-tails roots. Anticoagulation was stopped and a decompressive neurosurgery was performed, although the paraplegia did not improve. Due to the possibility of the concurrence of hepatic encephalopathy and neurologic involvement of BD, the patient was treated with lactulose, somatostatin, and infliximab. During admission in ICU, the patient presented several episodes of hematemesis secondary to large esophageal varices confirmed by upper endoscopy, requiring band ligation and multiple transfusions of pack red blood cells. An abdominal CT was performed in late July 2015 and showed recurrence of deep vein thrombosis: the right atrium and suprahepatic veins thrombus reappeared, and the thrombus involving both femoral veins, and inferior vena cava progressed, involving both renal veins (Fig. 1a, b). In addition, abundant venous collateral circulation had developed. The patient received three pulses of 500 mg of intravenous methylprednisolone and continued with infliximab. Because of bleeding events secondary to portal hypertension in patient with chronic Budd–Chiari syndrome, interventional treatment was proposed. Due to the extent of thrombosis and

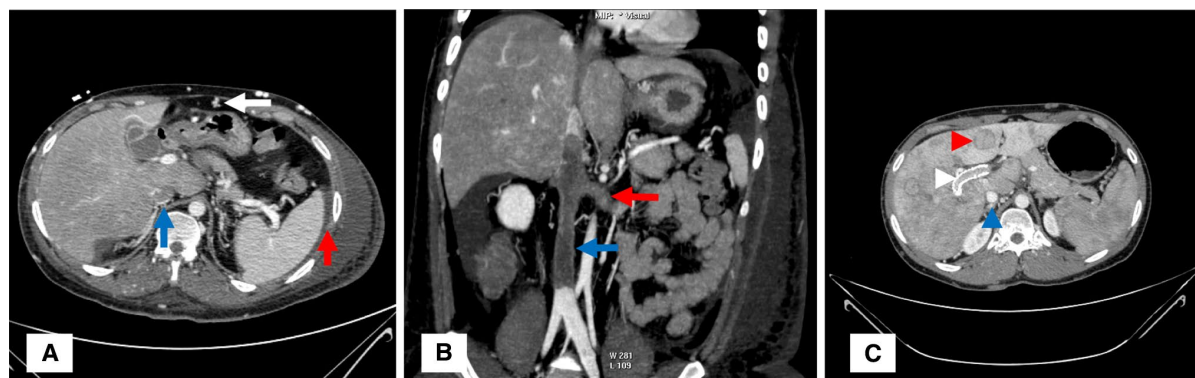


Fig. 1 **a** Abdominal CT performed in late July 2015 showed right atrium and suprahepatic veins thrombosis (blue arrow) and mild ascites (red arrow). In addition, abundant venous collateral circulation had developed (white arrow). **b** Abdominal CT performed in late July 2015 showed progression of thrombosis involving both femoral veins, inferior vena cava (blue arrow), and renal veins (red arrow).

c Abdominal CT performed in late July 2018. Partial repermeabilization of inferior vena cava, persisting collateral circulation (blue arrowhead). Space-occupying lesions in the liver parenchyma compatible with regenerative hyperplasia nodules, up to 3 cm (red arrowhead). Permeability of TIPS (white arrowhead)

the technical difficulty to catheterize the entire territory, angioplasty was ruled out and the patient underwent TIPS placement in middle August 2015. A first intervention was performed, but a thrombus in the hepatic segment of IVC to the right atrium could not be catheterized after multiple attempts. In a second intervention, two coated prostheses (Viatorr®) were placed via the right jugular route from the atrial outlet of the IVC to the portal vein. The hepatic venous pressure gradient improved from 14 to 7 mmHg after TIPS placement, and a good morphological result was observed

(Fig. 2). After the procedure, gastrointestinal bleeding episodes ceased and upper endoscopy control showed small esophageal varices without red signs. Ascites was controlled with low dose of diuretics.

The patient was discharged in February 2016, and since then physical therapy was performed allowing a progressive recovery of the ability to walk. Partial repermeabilization of venous thrombosis, regenerative hyperplasia nodules, and permeability of the TIPS remained stable in follow-up Doppler ultrasound and CT scan performed in July 2018

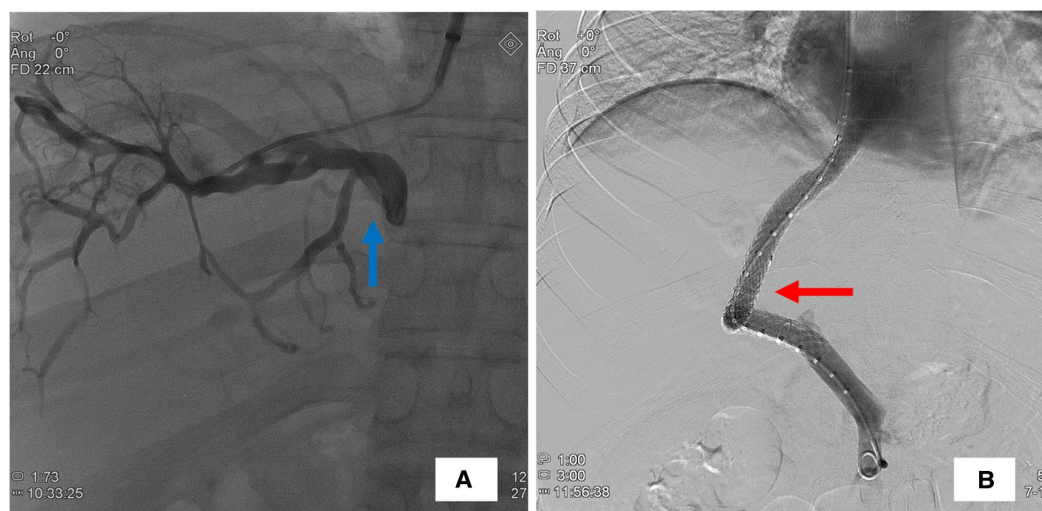


Fig. 2 Digital subtraction angiography performed in middle August 2015. Two coated prostheses are observed (Viatorr®—red arrow) extending from the inferior vena cava—next to its mouth in the

right atrium—to the portal vein. Correct morphological results were achieved in the posterior control portography. Figure shows morphology before (1A—blue arrow) and after (1B) TIPS placement

(Fig. 1c). After 4 years of follow-up, he is currently (on September 2019) on colchicine 0.5 mg daily and prednisone 10 mg daily; anticoagulation was withdrawn in December 2018 without thrombosis recurrences.

Discussion

In 2013, diagnostic criteria for BD were updated and two important changes were added: vascular involvement and neurological manifestations. Vascular involvement occurs in 5–40% of cases of BD, affecting both venous and arterial beds. BCS is a very rare complication in patients with BD. BCS and cardiopulmonary involvement are the leading causes of increased mortality in vascular BD [1, 13].

BCS is characterized by an obstruction of hepatic venous outflow at various levels from small hepatic veins to inferior vena cava, caused by acute thrombosis or its fibrous sequelae. An underlying myeloproliferative neoplasm is present in 50% of cases, with other causes including infection and other malignancies. Presentation and clinical manifestations are widely variable, from asymptomatic to fulminant episodes, and symptoms include abdominal pain, hepatosplenomegaly, ascites, jaundice and abdominal collateral circulation. Long-term complications include cirrhosis, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, and hepatocellular carcinoma [8, 14].

Diagnosis of BCS is based on the presence of compatible symptoms, laboratory tests, and serum albumin-ascites concentration gradient ≥ 1.1 . Doppler ultrasound, CT or MRI of hepatic veins, and IVC are usually successful in non-invasively demonstrating the obstruction and its consequences, and the collateral circulation to hepatic veins or IVC. Pathological study of biopsy samples might be necessary when the etiology is unknown and it is also useful to assess the prognosis [14].

The European Association for the Study of the Liver (EASL) guidelines [7] recommend anticoagulation for the management of all causes of BCS in an attempt to reduce the risk of clot extension and new thrombotic episodes. The recommended stepwise therapeutic algorithm of BCS is based on retrospective cohorts and prospective series of patients and advocates for interventional procedures in patients who do not respond to medical treatment; these procedures include angioplasty/stenting and/or TIPS, and liver transplantation [7, 14].

BCS is a rare complication of BD with a frequency of <5% among patients with vascular involvement [15]. Nevertheless, the prevalence of this complication is higher in “endemic” areas of BD like Turkey and Iran. Seyahi et al. pointed out some distinctive features of patients with BD and higher risk of BCS: younger age, males, inferior vena cava occlusion, rare involvement of the portal system, poor

response to vascular interventions, and poor response to anticoagulation compared with immunosuppressant therapy [16].

Immunosuppressive treatment is the cornerstone for the management of vascular involvement in BD. The role of anticoagulant therapy has been an issue of debate. Several retrospective studies showed the inefficacy of anticoagulation alone or added to immunosuppressants in preventing recurrences. Besides, it has recently been pointed out that due to the inflammatory environment, fibrinogen undergoes post-translational modifications reducing its susceptibility to lysis, and, therefore, causing less response to anticoagulant treatment [1, 3, 17]. In addition, the tolerance of anticoagulation therapy has been satisfactory in some patients with low risk of bleeding, and it could be used in refractory venous thrombosis along with monoclonal TNF-alpha antagonists, after ruling out pulmonary artery aneurysms due to the increased risk of aneurysmal rupture [9, 17, 18]. The role of interventional procedures for the management of BCS in the setting of BD is unclear. The risk of a vascular pathology phenomenon as a consequence of the venous manipulation should be considered, because any vascular insult could trigger an acute attack of BD [1, 9, 19]. The EULAR guidelines do not establish specific recommendations in this respect [10, 20, 21]. Our working group recently proposed a stepwise therapeutic algorithm, based on the published evidence, and concluded early initiation of immunosuppressive treatment is critical as a first-line therapy. Other therapeutic options include anticoagulation and interventional procedures (angioplasty/stenting and TIPS), and should be considered stepwise or in parallel in an individual basis. TIPS should be considered when anticoagulation or angioplasty is unsuccessful (Fig. 3) [7, 14, 22].

We performed a systematic review of the literature in PubMed database about interventional procedures (percutaneous and/or surgical treatment) of vascular venous involvement of BCS in BD. The terms used were “Behçet syndrome”, “Behçet disease”, “Budd–Chiari syndrome”, “angioplasty”, “transjugular intrahepatic portosystemic shunt”, “TIPS”, “endovascular treatment”, and “surgery”, alone and combined, in English and Spanish languages on the 13rd of April of 2019, and 132 articles were obtained. We discarded articles that dealt with arterial involvement, non-vascular involvement, and exclusive medical treatment, and only 12 articles about “interventional treatment” of BCS in BD were obtained: 5 articles were case reports, 1 case series, 3 observational prospective studies, and 3 observational retrospective studies. The articles found are summarized in Table 1. A total of 27 patients presented BCS associated with BD and received interventional treatment. Nine patients (33%) were treated with percutaneous treatment, while 18 patients (67%) received surgery as the final treatment. Only one patient needed a liver transplantation

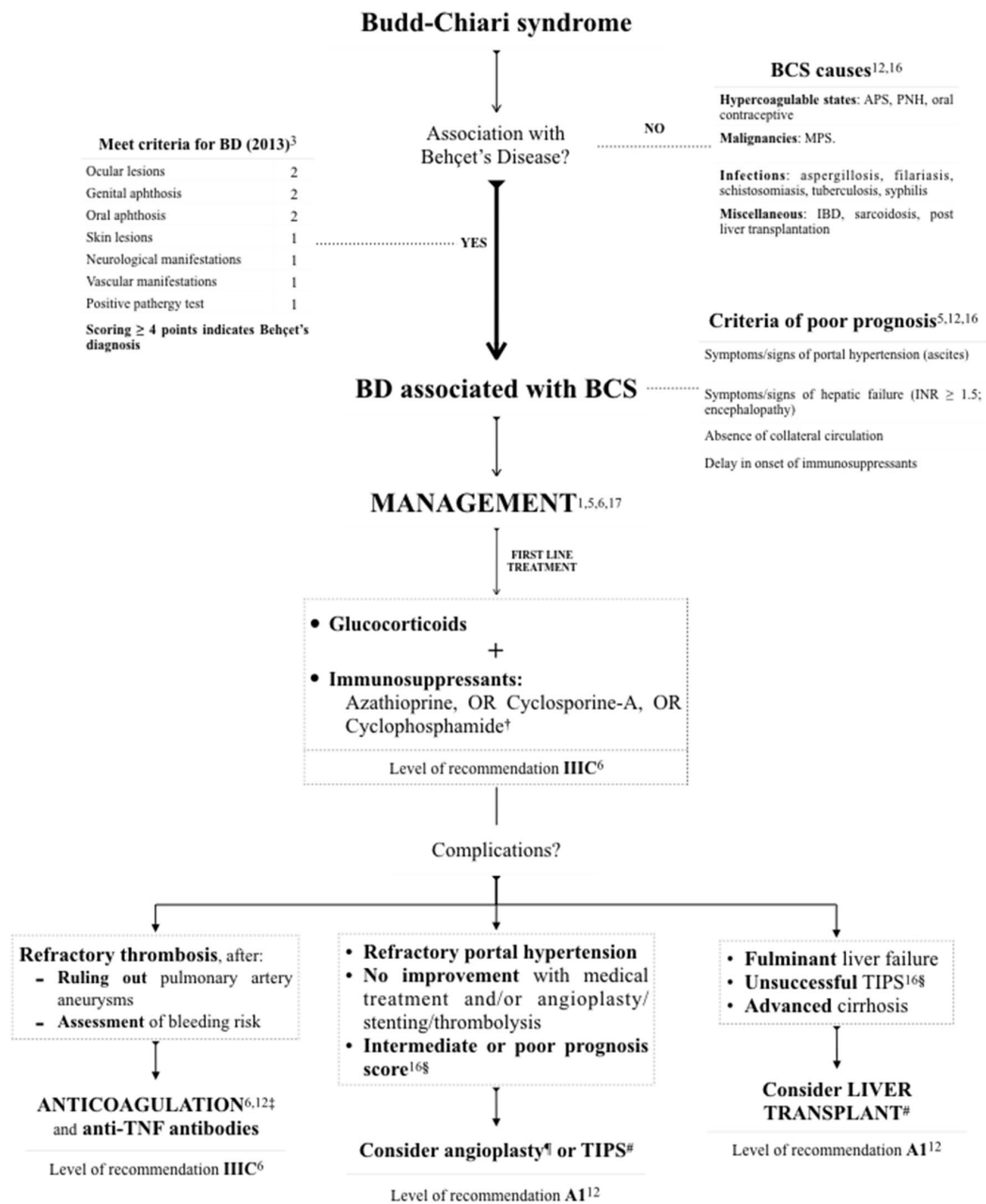


Fig. 3 Algorithm for management of Budd–Chiari syndrome in Behçet's disease (Obtained from Intract Rare Dis Res. 2019;8:60–6). *APS* antiphospholipid syndrome, *BCS* Budd–Chiari syndrome, *BD* Behçet disease, *DVT* deep vein thrombosis, *IBD* Inflammatory bowel disease, *IVC* inferior vena cava, *MPS* myeloproliferative syndrome, *PNH* Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, *TIPS* Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Anti-TNF antibodies: anti-tumoral necrosis factor antibodies. [†]Cyclophosphamide may be reserved for patients with extensive thrombosis or larger veins like IVC due to its potential adverse events. [‡]Level of recommendation for anticoagulation is A1 in BCS according to EASL guidelines, but level of recommendation for anticoagulation is IIIC in BCS associated with BD according to EULAR guidelines. [§]There have been proposed three prognostic scores: the Rotterdam BCS score, the BCS-TIPS index score, and the revised Clichy score [¶]Consider angioplasty/stenting as the first-line decompressive procedure in patients with short hepatic vein stenosis or IVC stenosis. If there is no response, TIPS is the treatment of choice (EASL 2015 for all causes of BCS). [#]Individualized decision is recommended due to the absence of specific evidence for BCS in the setting of BD; consider the risk of vascular pathology phenomenon in BD

ommendation for anticoagulation is IIIC in BCS associated with BD according to EULAR guidelines. [§]There have been proposed three prognostic scores: the Rotterdam BCS score, the BCS-TIPS index score, and the revised Clichy score [¶]Consider angioplasty/stenting as the first-line decompressive procedure in patients with short hepatic vein stenosis or IVC stenosis. If there is no response, TIPS is the treatment of choice (EASL 2015 for all causes of BCS). [#]Individualized decision is recommended due to the absence of specific evidence for BCS in the setting of BD; consider the risk of vascular pathology phenomenon in BD

Table 1 Literature review of venous involvement in Behçet disease managed with interventional treatment

Authors (year)	Type of study	No of patients ^a	Vascular involvement	Treatment (n° patients)	Outcome
Desbois et al. (2015) [23]	ORS	5/14	BCS	Thrombolysis (2/5). Thrombolysis/endovascular (1/5). Thrombolysis/endovascular/OLT (1/5). Surgery (1/5)	Alive (1/2) Alive Alive Alive
Tekbas et al. (2011) [24]	ORS	2/10	BCS (2/10)	Stenting (2/2)	Alive (2/2)
Akbas et al. (2007) [25]	CR	1	IVC-BCS	Thrombolysis	Dead
Han et al. (2005) [26]	CR	1	BCS	Stenting	Alive
Jiménez et al. (2004) [27]	CR	1	BCS	Angioplasty	Alive
Kuniyoshi et al. (2002) [28]	OPS	2/45	BCS	Surgery (2/2)	Alive (1/2)
Orloff et al. (1999) [29]	OPS	5/32	BCS	SSPCS (5/5)	Alive (4/5)
Danaci et al. (1996) [30]	CR	1	BCS	Thrombectomy	Dead
Al-Dalaan et al. (1991) [31]	SC	2/3	BCS	Surgery (2/2)	Alive (2/2)
Bismuth et al. (1990) [32]	ORS	5/21	HVT	Surgery (5/5)	Alive (5/5)
Orloff et al. (1989) [33]	OPS	1/13	BCS	SSPCS	Dead
Wilkey et al. (1983) [34]	CR	1	BCS	Surgery	Dead

Any kind of invasive treatment. In addition, all patients were treated concomitantly with medical treatment (anticoagulation and/or immunosuppressants)

BCS Budd–Chiari syndrome, CR case report, HVT hepatic vein thrombosis, IVC inferior vena cava, OLT orthotopic liver transplantation, OPS observational prospective study, ORS observational retrospective study, SC serial case, SSPCS side-to-side portacaval shunt

^aNumber of patients with BCS and BD who received interventional treatment from all patients

after failed endovascular treatment, and four patients (15%) died. All patients received concomitant medical treatment (anticoagulation and/or immunosuppressants) [23–34].

Although there is controversy about the use of interventional procedures in patients with BD, due to potential risk of triggering a vascular pathergy phenomenon, certain selected patients might benefit from these procedures, especially those very symptomatic and with high risk of recurrence, especially when BCS is refractory to immunosuppressive treatment [12, 22]. There are no specific recommendations in the literature referring to duration of immunosuppressive therapy after TIPS implantation. Nevertheless, attending to the inflammatory nature of this entity, it is necessary to control the inflammatory activity before and after interventional and/or surgical procedures, assessing a progressive decrease of immunosuppressants as tolerated [19]. In the present case, despite immunosuppressive therapy, our patient presented progression of venous thrombosis, and TIPS procedure was performed. The patient presented a good response to interventional treatment, with no evidence of vascular pathergy phenomenon and no subsequent complications after 4 years of follow-up maintaining only prednisone.

In conclusion, BCS is a rare and severe manifestation of vascular involvement in patients with BD with a high morbidity and mortality, and may be refractory to medical treatment. In individual cases, particularly in severe and refractory cases of BCS, interventional procedures could be considered to prevent recurrences and life-threatening complications.

Funding None declared.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest None declared.

Informed consent We obtained the patient's written informed consent before the submission of the manuscript.

References

1. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30:279–95.
2. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, et al. Neutrophil activation promotes fibrinogen oxidation and thrombus formation in Behçet's disease. *Circulation.* 2015;133:302–11.
3. Emmi G, Becatti M, Bettiol A, et al. Behçet's syndrome as a model of thrombo-inflammation: the role of neutrophils. *Front Immunol.* 2019;10:1–8.
4. Becatti M, Emmi G, Bettiol A, et al. Behçet's syndrome as a tool to dissect mechanism of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol.* 2019;195:322–33.
5. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2753–60.
6. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yilmaz S, et al. Behçet disease with vascular involvement. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e494.
7. Garcia-Pagán JC, Buscarini E, Janssen HLA, et al. EASL clinical practice guidelines: vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64:179–202.

8. Valla DC. Primary Budd–Chiari syndrome. *J Hepatol.* 2009;50:195–203.
9. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, et al. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet’s disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol.* 2008;27:201–5.
10. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet’s syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:808–18.
11. García-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, et al. TIPS for Budd–Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology.* 2008;135:808–15.
12. Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P, Álvarez-Sala-Walther L, et al. Intracardiac thrombosis in Behçet’s disease successfully treated with immunosuppressive agents: a case of vascular pathergy phenomenon. *Intractable Rare Dis Res.* 2018;7:54–7.
13. Davatchi F, Abdollahi BS, Chams-davatchi C, et al. The saga of diagnostic/classification criteria in Behcet’s disease. *JEADV.* 2015;18:594–605.
14. Goel RM, Johnston EL, Patel KV, et al. Budd–Chiari syndrome: investigation, treatment and outcomes. *Postgrad Med J.* 2015;91:692–7.
15. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, et al. Vascular Behçet’s syndrome: an update. *Intern Emerg Med.* 2019;14:645–52.
16. Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd–Chiari syndrome due to Behçet’s syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:602–9.
17. Wang H, Guo X, Tian Z, et al. Intracardiac thrombus in patients with Behcet’s disease: clinical correlates, imaging features, and outcome: a retrospective, single-center experience. *Clin Rheumatol.* 2016;35:2501–7.
18. Demirelli S, Degirmenci H, Inci S, et al. Cardiac manifestations in Behcet’s disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4:70–5.
19. Park MC, Hong BK, Kwon HM, et al. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet’s disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1475–80.
20. Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2014;5:112–34.
21. Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, et al. Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet’s syndrome: a single center case-control study. *Intern Emerg Med.* 2019. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02237-7>.
22. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Toledo-Samaniego N, et al. Budd–Chiari syndrome in Behçet’s disease successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy: a case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8:60–6.
23. Desbois AC, Rautou PE, Biard L, et al. Behcet’s disease in Budd–Chiari syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;9:1–9.
24. Tekbas G, Oguzkurt L, Gur S, et al. Endovascular treatment of veno-occlusive Behcet’s disease. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:826–31.
25. Akbaş T, Imeryüz N, Bayalan F, et al. A case of Budd–Chiari syndrome with Behcet’s disease and oral contraceptive usage. *Rheumatol Int.* 2007;28:83–6.
26. Han SW, Kim GW, Lee J, et al. Successful treatment with stent angioplasty for Budd–Chiari syndrome in Behçet’s disease. *Rheumatol Int.* 2005;25:234–7.
27. Jiménez-Sáenza M, Mendoza J, Marcob F, et al. Síndrome de Budd–Chiari tratado mediante angioplastia transluminal en un paciente con enfermedad de Behçet: seguimiento a largo plazo. *Med Clin (Barc).* 2000;114:678–9.
28. Kuniyoshi Y, Koja K, Miyagi K. Surgical treatment of Budd–Chiari syndrome induced by Behcet’s disease. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;8:374–80.
29. Orloff LA, Orloff MJ. Budd–Chiari syndrome caused by Behcet’s disease: treatment by side-to-side portacaval shunt. *J Am Coll Surg.* 1999;188:396–407.
30. Danaci M, Gül S, Yazgan Y, et al. Budd–Chiari syndrome as a complication of Behçet’s syndrome. A case report *Angiology.* 1996;47:93–5.
31. Al-Dalaan A, Al-Balaa S, Ali MA, et al. Budd–Chiari syndrome in association with Behçet’s disease. *J Rheumatol.* 1991;18:622–6.
32. Bismuth E, Hadengue A, Hammel P, et al. Hepatic vein thrombosis in Behçet’s disease. *Hepatology.* 1990;11:969–74.
33. Orloff MJ, Girard B. Long term results of treatment of Budd–Chiari syndrome by side to side portacaval shunt. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;168:33–41.
34. Wilkey D, Yocum DE, Oberley TD, et al. Budd-Chiari syndrome and renal failure in Behcet disease Report of a case and review of the literature. *Am J Med.* 1983;75:541–50.

Publisher’s Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7.4. *Artículo 4: Behçet vascular*

“Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet’s syndrome: a single center case-control study”

Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, Del-Toro-Cervera J, Marra A, Proietti M, Demelo-Rodríguez P.

Internal and Emergency Medicine. Volume 15, Issue 4, Pages 635-644, June 2020.

DOI: 10.1007/s11739-019-02237-7.



Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet's syndrome: a single-center case-control study

Neera Toledo-Samaniego^{1,2,3} · Francisco Galeano-Valle^{1,2,3} · Blanca Pinilla-Llorente^{1,2,3} · Jorge Del-Toro-Cervera^{1,2,3} · Alberto Marra⁴ · Marco Proietti^{5,6} · Pablo Demelo-Rodríguez^{1,2,3}

Received: 16 June 2019 / Accepted: 15 November 2019
© Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) 2019

Abstract

Almost one third of patients with Behçet's syndrome (BS) display vascular involvement. However, data regarding the prevalence and management of venous thromboembolism (VTE) in BS are scanty. We assessed the differential characteristics between patients with and without VTE and the factors associated with VTE incidence. A case-control study in a cohort of patients with BS was performed. 57 patients were included (56.1% women) with a mean follow-up of 10.56 (\pm 10.7) years. Mean age at diagnosis of BS and diagnosis of the first VTE episode was 34.7 (\pm 12.1) and 31.2 (\pm 8.9) years, respectively. Erythema nodosum (OR 4.6, CI 95% 1.2–18.1) and fever (OR 8.2, CI 95% 1.6–42.1) were associated with a higher risk of VTE. 26 episodes of VTE were registered in 12/57 (21%) patients. 83.3% of patients were not diagnosed with BS when the first episode of VTE occurred and, among them, the episode of VTE led to the diagnosis of BS in 40% of cases. Half of patients had at least one VTE recurrence. The absence of immunosuppressive treatment was associated with a higher risk of developing a first episode of VTE (OR 20 CI 95% 19.2–166.6). All patients were treated with anticoagulation and 75% were treated with immunosuppressants after the first VTE event. The diagnosis of VTE usually precedes that of BS, with a high frequency of VTE recurrence. Erythema nodosum and fever were associated with a higher risk of VTE, while the immunosuppressants showed a protective role for the development of VTE.

Keywords Behçet's syndrome · Immunosuppressive agents · Corticosteroids · Embolism

Neera Toledo-Samaniego and Francisco Galeano-Valle contributed equally to this study.

✉ Francisco Galeano-Valle
paco.galeano.valle@gmail.com

- ¹ Venous Thromboembolism Unit, Department of Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain
- ² School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain
- ³ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Calle Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain
- ⁴ Department of Cardiovascular Imaging, IRCCS (Istituto Di Ricovero E Cura a Carattere Scientifico)-SDN Research Institute, Via Giovanni Amendola 209, 70126 Bari, Italy
- ⁵ Department of Neuroscience, Istituto Di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Via Mario Negri, 2, 20156 Milan, MI, Italy
- ⁶ Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome, Piazzale Aldo Moro, 5, 00185 Rome, RM, Italy

Abbreviations

BS	Behçet's syndrome
VTE	Venous thromboembolism
ISGBD	International Study Group for Behçet's Disease
ITR-ICBD	International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease
DVTLE	Deep venous thrombosis of lower extremities
SVT	Superficial venous thrombosis
ICV	Inferior cava vein
CECT	Contrast-enhanced computed tomography (CECT)
CTPA	Computed tomography pulmonary angiography (CTPA)
HLA	Human leukocyte antigen
ICBD	International criteria for BD
LEVT	Lower extremities venous thrombosis
DVT	Deep venous thrombosis

Introduction

Behçet's syndrome (BS) is a chronic multisystemic disorder with a characteristic geographical distribution along the silk route [1], characterized by skin-mucosa lesions. It may also involve the eyes, blood vessels, joints, gastrointestinal system, and central nervous system [2]. The pathogenesis of BS is very complex and it is represented by a genetic predisposition (mainly HLA dependent and specifically HLA B*51 which is the major susceptibility genetic factor), activation of innate and adaptive immunity by several pathogens, with consequent interaction of both T lymphocytes (mainly Th1 and Th17 phenotype) and activated neutrophils, all of which are responsible for tissue damage in BS [3].

There are some difficulties in developing universal classification criteria. First, because of its geographical variation in prevalence and disease expression [1]. BS has an episodic course that may resemble auto-inflammatory diseases, although it has some differences since it is not monogenic and rarely occurs during childhood. Moreover, it does not fit into a "vasculitis disease", because BS affects veins and arteries, with tendency to aneurysm formation and the absence of granulomatous inflammatory lesions within vessel wall. For all these reasons, BS is classified as a variable vessel vasculitis, and different studies have attempted to categorize BS into several phenotypes (or "clusters") depending on predominant symptoms. There is a "vascular cluster" [4, 5] that presents approximately in a third of the patients and is one of the major causes of mortality and morbidity in BS [4, 6, 7]. Vascular involvement occurs early during the course of the disease and is seen mainly among men. BS may affect blood vessels of different sizes and types, including arteries (stenosis, aneurysms, thrombosis, bleeding) and more commonly veins (thrombosis) [2, 8]. The pathogenesis of thrombosis in BS is unclear, and in the past few years, some studies have shown the relationship between neutrophils and thrombosis. An Italian study demonstrated the important role of neutrophils in the pathogenesis of thrombosis in BS, through NADPH oxidase (specifically NOX2), by producing an excess of reactive oxygen species (ROS) that are able to modify the secondary structure of fibrinogen being less susceptible to plasmin-induced lysis [5, 9–11]. A specific mechanism of programmed cell death for neutrophils has also recently been described [5, 12]. These findings help to understand why the thrombus in BS is less responsive to anticoagulant therapy. Therefore, immunosuppressants play an important role, although there are no controlled studies for the management of vascular BS [5, 13]. Pulmonary embolism is rare, because thrombi in the affected veins of the lower extremities are

strongly adherent [2, 14]. Due to the concern about bleeding-associated mortality (that is more frequent in case of pulmonary artery aneurysms) [15] as well as the fact that anticoagulation has not demonstrated to prevent venous thrombosis recurrences, anticoagulants are not usually recommended for the treatment of venous thrombosis in BS, even though the evidence is scarce [13].

To better characterize venous thromboembolism (VTE) in the setting of BS and its related management, we performed a case–control study in a cohort of patients with BS to assess the differential characteristics between patients with and without VTE and the factors that could be associated with the recurrences of venous thrombosis.

Material and methods

Type of study

Case–control study to assess the differential characteristics between patients with BS with or without VTE and the factors that could be associated with VTE recurrence.

Study population

Consecutive patients with diagnosis of BS between 2006 and 2018 in a tertiary hospital in Madrid were included. BS was defined according to the *International Study Group for Behçet's Disease* (ISGBD) [16] diagnostic criteria and the *International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD)* diagnostic criteria [17]. All patients underwent serological study for the screening of other autoimmune diseases.

Follow-up and variables

Retrospective analysis of the medical records of the patients was performed. Information about epidemiological characteristics, symptoms, diagnostic tests, evolution and anticoagulant and immunosuppressant treatment was obtained from all patients. Deep venous thrombosis of lower extremities (DVTLE) and superficial venous thrombosis (SVT) were diagnosed by Doppler ultrasound. Inferior cava vein (ICV) thrombosis and suprahepatic vein thrombosis were diagnosed by contrast-enhanced computed tomography (CECT). Pulmonary embolism was diagnosed by computed tomography pulmonary angiography (CTPA). Intracardiac thrombosis was diagnosed by transthoracic echocardiogram and/or transesophageal echocardiogram when indicated. Intracranial thrombosis was diagnosed by cranial computed tomography. The diagnostic delay was defined as the delay between the first medical visit and the diagnosis of the BS.

The presenting symptom is defined as the patient's main complaint when first consulted.

Statistical analysis

Qualitative variables are presented by the frequency distribution. Quantitative variables are presented by the mean and the standard deviation in case they have a normal distribution or median and the 25th (P25) and 75th (P75) percentiles if they have a non-normal distribution. Chi-square test or Fisher's exact test were used for comparison between qualitative variables, depending on the sample size. T-Student and Mann–Whitney tests were used for mean comparison between two groups when distribution was parametric and non-parametric, respectively. A univariate logistic regression analysis was performed to obtain odds ratio of clinical and epidemiological features for the development of VTE. A value of $p < 0.05$ was accepted as significant.

Ethic and risks

This study was carried out following the international ethical recommendations for conducting research in humans in the latest revision of the Declaration of Helsinki, as well as those established in the Good Clinical Practice Guidelines and in the current legislation. Informed consent was not requested, because it was a retrospective study. However, there is no personal information that allows patient identification. The study was approved by the Institutional Ethics Committee (03/2019).

Results

Total study sample

Seventy-six medical records of patients diagnosed with BS were found. Nineteen patients were excluded due to incomplete information on their medical records. Therefore, the study included 57 patients (56.1% women). The mean age at diagnosis of BS was 34.7 (± 12.1) years. ISGBD and ITR-ICBD diagnostic criteria were fulfilled by 73.7% (42/57) and 98.2% (56/57) of patients, respectively. The mean time delay of diagnosis was 14.7 (± 32.1) months. Among study cohort, 85.9% of patients were Spaniards, 5.3% were Latin Americans, 5.3% were Africans, one patient was Portuguese and one patient was Turkish. A previous family history of BS was found in 3.5% of the patients, whereas 8.8% had family history of autoimmune diseases. The main complaints were genital ulcers, oral ulcers, eye lesions, vascular involvement, neurological involvement and fever. HLA (human leukocyte antigen) study was performed in 33.3% (19/57) patients. They were classified as B51+ (31.5%, 6/19), A26+ (5.2%,

1/19) and the remainder was “negative for BS-associated HLA type”. Baseline and clinical characteristics of the patients with and without VTE are listed in Table 1. Seven percent (4/57) of patients had arterial involvement. Three of the patients with arterial involvement also presented VTE.

The most frequent background treatments found in the entire sample were 87.7% colchicine, 91.2% corticoids and 45.6% azathioprine. Other immunosuppressive treatments were infliximab (21.4%), methotrexate (19.3%), cyclosporine (15.8%), rituximab (14%), cyclophosphamide (10.5%), etanercept (10.5%) and adalimumab (10.5%).

The mean follow-up for the entire sample was 10.56 (± 10.7) years. Two patients died from neurologic BS involvement and other patient died from gastrointestinal bleeding.

Patients with BD and VTE

Twenty-six episodes of VTE were registered in 12/57 (21%) patients with a mean age at diagnosis of the first VTE episode of 31.2 (± 8.9) years. A univariate logistic regression showed that erythema nodosum (OR 4.6, CI 95% 1.2–18.1) and fever (OR 8.2, CI 95% 1.6–42.1) were associated with a higher risk of VTE (Table 1). The absence of immunosuppressive treatment was associated with a higher risk of developing a first episode of VTE (OR 20 CI 95% 19.2–166.6). Clinical characteristics of the patients with VTE are listed in Table 2. The 15.4% (4/26) of VTE episodes presented thrombosis in more than one level. At diagnosis of VTE, mean C-reactive protein was 6.68 (± 5.8) mg/dL, mean D-dimer was 1371.8 (± 616.8) ng/mL, mean erythrocyte sedimentation rate was 28 (± 25.4) mm first hour and mean creatinine was 0.91 (± 0.21) mg/dL.

Ninety-two percent of the first VTE events did not present other provoking factors. Eighty three percent (10/12) of patients were not diagnosed with BS when the first episode of VTE occurred, with a mean time from the first VTE episode to BS diagnosis of 3.5 (± 6.4) months. Interestingly, at the time of the first VTE episode, 9/10 patients undiagnosed with BS already fulfilled both ISGBD and ITR-ICBD criteria. Among them, the episode of VTE led to the diagnosis of BS in 40% (4/10) of cases. Among the two patients that were diagnosed with BS before the first VTE episode occurred, the mean time from the BS diagnosis to the first VTE episode was 20.1 (± 22.4) months. All thrombophilia studies that were performed (5/12) were negative. No patient had antiphospholipid syndrome. Fifty percent (6/12) of patients had one VTE recurrence, while 5/12 patients had two relapses, 2/12 patients had three relapses and one patient had four relapses.

Only one patient (8.3%) was receiving immunosuppressants before the first episode of VTE. All patients were treated with anticoagulation after the first episode of VTE.

Table 1 Baseline and clinical characteristics of patients with BS with and without VTE

	Total sample % (n=57)	Without VTE % (n=45)	With VTE % (n=12)	<i>p</i> value	OR	<i>p</i> value
Baseline characteristics						
Sex male (%)	43.8 (25/57)	37.8 (17/45)	66.7 (8/12)	0.143	3.23	0.082
Spanish (%)	86 (48/56)	86.3 (38/44)	83.3 (10/12)	0.841	1.08	0.93
Portuguese (%)	1.8 (1/56)	2.2 (1/44)	0	0.482	NC	NC
African (%)	5.3 (3/56)	4.5 (2/44)	8.3 (1/12)	0.836	1.95	0.60
Latinoamerican (%)	5.3 (3/56)	4.5 (2/44)	8.3 (1/12)	0.836	NC	NC
Tukish (%)	1.8 (1/56)	2.2 (1/44)	0	0.482	NC	NC
Unknown country (%)	1.7 (1/57)	2.2 (1/45)	0	0.473	1.95	0.60
Active smoker (%)	22.8 (13/57)	22.2 (10/45)	25 (3/12)	0.035	0.167	0.84
Hypertension (%)	10.5 (6/57)	11.1 (5/45)	8.3 (1/12)	0.802	0.73	0.78
Diabetes (%)	5.3 (3/57)	6.7 (3/45)	0	0.848	NC	NC
Dyslipidemia (%)	8.8 (5/57)	8.9 (4/45)	8.3 (1/12)	0.607	0.932	0.952
Autoimmune disease (%)	3.5 (2/57)	2.2 (1/45)	8.3 (1/12)	0.889	4	0.34
Age at diagnosis of BS, years (mean and SD)	34.7+/-12.1	33.29+/-13.41	31.4+/-8.48	0.645	–	–
Diagnostic delay, months (mean and SD)	14.7+/-32.1	12.5+/-36	21.7+/-29.9	0.420	–	–
First symptom of BS						
Unknown (%)	29.8 (17/57)	33.3 (15/45)	16.7 (2/12)	0.443	NC	NC
Oral ulcers (%)	75 (30/40)	73.3 (22/30)	80 (8/10)	0.838	NC	NC
Genital ulcers (%)	7.5 (3/40)	10 (3/30)	0	0.635	NC	NC
Skin involvement (%)	7.5 (3/40)	10 (3/30)	0	0.635	NC	NC
Ocular involvement (%)	5 (2/40)	3.3 (1/30)	10 (1/10)	0.542	NC	NC
Fever (%)	5 (2/40)	10 (1/10)	3.3 (1/30)	0.542	NC	NC
Gastrointestinal involvement (%)	2.5 (1/40)	3.3 (1/30)	0	0.631	NC	NC
Presenting symptom						
Unknown (%)	26.3 (15/57)	31.1 (14/45)	8.3 (1/12)	0.221	NC	NC
Oral ulcers (%)	16.6 (7/42)	22.5 (7/31)	0	0.209	NC	NC
Genital ulcers (%)	28.5 (12/42)	35.4 (11/31)	9.1 (1/11)	0.201	NC	NC
Skin involvement (%)	7.1 (3/42)	9.7 (3/31)	0	0.697	NC	NC
Ocular involvement (%)	14.2 (6/42)	16.1 (5/31)	9.1 (1/11)	0.942	NC	NC
Gastrointestinal involvement (%)	2.4 (1/42)	0/31	9.1 (1/11)	0.583	NC	NC
Neurologic involvement (%)	7.1 (3/42)	6.4 (2/31)	9.1 (1/11)	0.697	NC	NC
Cardiac involvement (%)	2.4 (1/42)	3.2 (1/31)	0	0.583	NC	NC
Fever (%)	7.1 (3/42)	6.4 (2/31)	9.1(1/11)	0.697	NC	NC
Venous thrombosis (%)	14.2 (6/42)	–	54.5 (6/11)	–	–	NC
Symptoms						
Oral ulcers (%)	98.2 (56/57)	97.7 (44/45)	100 (12/12)	0.473	–	–
Genital ulcers (%)	80.7 (46/57)	80 (36/45)	83.3 (10/12)	0.879	1.25	0.79
Uveitis (%)	36.8 (21/57)	40 (18/45)	25 (3/12)	0.535	0.5	0.34
Pseudofolliculitis (%)	38.6 (22/57)	40 (18/45)	33.3 (4/12)	0.930	0.72	0.63
Erythema nodosum (%)	24.6 (14/57)	17.8 (8/45)	50 (6/12)	0.054	4.62	0.02
Pathergy test performed (%)	19.3 (11/57)	20 (9/45)	16.7 (2/12)	0.879	–	–
Positive Pathergy test (%)	73 (8/11)	77.8 (7/9)	50 (1/2)	0.936	0.29	0.44
Joints (%)	33.3 (19/57)	35.5 (16/45)	25 (3/12)	0.730	0.60	0.49
Gastrointestinal involvement (%)	7 (4/57)	8.9% (4/45)	0	0.663	–	–
Neurologic involvement (%)	43.9 (25/57)	37.8 (17/45)	66.7 (8/12)	0.143	–	–
Serositis (%)	5.3 (3/57)	4.4 (2/45)	8.3 (1/12)	0.848	NC	NC
Epididymitis (%)	3.5 (2/57)	0	16.7 (2/12)	0.056	NC	NC
Arterial involvement (%)	7 (4/57)	2.2 (1/45)	25 (3/12)	0.206	NC	NC
Fever (%)	47.4 (27/57)	37.8 (17/45)	83.3 (10/12)	0.013	8.23	0.01

BS Behçet's Syndrome, VTE venous thromboembolism, NC not calculated

Table 2 Clinical characteristics of patients with BS and VTE

Patients	Origin	Sex	Age at diagnosis of BD (years)	Clinical manifestations of BD				Pathergy test	HLA			Arthritis	Other	Age at diagnosis of VTE (years)	VTE recurrences	VTE complications
				Oral ulcers	Genital ulcers	Ocular	Skin		HLA	Skin	Arthritis					
1	Spanish	M	22.5	+	+	-	+	NP	NP	+	-	-	21.9	-	-	
2	Spanish	F	22.1	+	+	-	+	B-51	B-51	+	+	-	22.7	4 recurrences	-	
3	Spanish	M	26.7	+	+	+	+	NP	NP	+	+	-	not stated	3 recurrences	PTS	
4	Spanish	F	32.9	+	+	-	+	B-27	B-27	+	-	-	41.5	-	-	
5	Spanish	F	32.9	+	+	-	+	NP	NP	+	-	-	30.5	-	-	
6	Spanish	M	49	+	-	-	-	NP	NP	-	-	-	49	1 recurrence	-	
7	Latin American	M	20.9	+	+	-	+	NP	NP	+	-	-	19.7	2 recurrences	-	
8	Spanish	M	35.4	+	+	-	+	A-26	A-26	+	+	Pericarditis, epididymitis	34.7	2 recurrences	PTS	
9	Spanish	M	25.7	+	+	-	+	NP	NP	+	-	Epididymitis	24.5	2 recurrences	-	
10	Spanish	M	34.5	+	+	+	+	B-51	B-51	-	-	-	34.4	-	-	
11	Spanish	M	35.5	+	-	-	+	NP	NP	+	-	-	34.8	-	-	
12	African	F	29.5	+	+	-	+	NP	NP	+	+	-	29.5	-	PTS	
Total		72% M	34.7 (+/12.1)	100%	91.7%	16.7%	91.7%			91.7%	25%	16.7%	31.9 (+/10.2)	14 episodes of recurrence	25% PTS	

BS Behçet's syndrome, F female, M male, NP not performed, PTS post-thrombotic syndrome, VTE venous thromboembolism

78.5% (7/8) were treated with low molecular weight heparin or intravenous heparin during the acute phase and acenocoumarol afterwards. One (12.5%) patient was treated with rivaroxaban. Mean duration of anticoagulation after the first VTE episode was 8.4 months (data available in 5/12 patients). Seventy-five percent (9/12) of patients were treated with immunosuppressants after the first episode of VTE. A univariate logistic regression among patients with a first VTE episode showed that immunosuppressive treatment (OR 0.40, CI 95% 0.02–6.16) and anticoagulation (50% of patients, CI 95% 21.1–78.9%) did not affect the risk of developing a recurrence of VTE. Before a recurrence, 7.1% (1/14) of patients were receiving only immunosuppressants, 21.4% (3/14) were receiving only anticoagulation and 71.5% (10/14) were receiving both treatments. After a recurrence, 100% (11/11) were treated with anticoagulation and 91% (10/11) were treated with both.

The mean duration of anticoagulation per VTE episode was 2.3 (\pm 3.8) years. Only one episode of minor bleeding (metrorrhagia) was registered during follow-up. Twenty-five percent (3/12) of patients developed post-thrombotic syndrome and no cases of chronic thromboembolic pulmonary hypertension or death were registered among patients with VTE and BS. One patient had infectious complications due to immunosuppressants.

Discussion

The evidence regarding the association between VTE and BS is based on a low number of case series. VTE is a common finding in BS and patients often suffer from recurrent VTE. According to our study, treatment with anticoagulants and immunosuppressant drugs was safe, with low rate of side effects and no death recorded.

BS is classified as a systemic vasculitis associated with significant morbidity and mortality, particularly in males with early age of onset [8]. Our sample showed a distribution by sex similar to that found in the Spanish Registry of Behçet's Disease (REGEB) (56.1% and 52.2% were women, respectively) [18].

Venous thromboembolism (VTE) occurs early during the course of the disease, with the majority of the patients (75%) presenting their first vascular event within 5 years of the disease onset [2, 4]. In our study, the first VTE event led to the diagnosis of BS in 40% of patients, a proportion much higher than that found in other similar studies, including the Spanish registry [18]. Recently published case series of patients with BS and VTE are listed in Table 3.

The diagnosis of BS is mainly clinical with no specific laboratory tests. However, the typical clinical characteristics often do not appear simultaneously, which hampers and may delay the diagnosis of the disease. The International Study

Group for Behçet's Disease (ISGBD) diagnostic criteria published in 1990 remain the most widely used and well-accepted criteria among experts in BS [17]. The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD) were developed in 2006 and included vascular involvement as a diagnostic criterion [17].

Vascular involvement is present in up to 40% of the patients with BS [5, 6, 18–23]. Our sample showed a similar prevalence of vascular involvement (21% of VTE, 23% when arterial involvement is included) than that found in the Spanish Registry [18]. Some studies included confusingly both arterial and venous involvement as vascular involvement [21–23], unlike the Spanish Registry [18] and our study, that have focused only on VTE. These differences between the classification in the different studies might limit the comparison between studies and the extraction of conclusions.

Vascular involvement is much more frequent in males (between 70% and 92%) [4]. The highest frequency of males among the patients with BS and vascular involvement has been found in Turkey [23] and China [21] (91.8% and 82.7%, respectively). Our study results were similar to those found in the Spanish Registry (66.7% and 70.3%, respectively).

According to the published studies, lower extremities venous thrombosis (LEVT) is the most common type of vascular involvement in BS, forming 70% of all vascular events [2]. Regarding the distribution of venous thrombosis, it should be pointed out that our study showed a higher frequency of intracardiac thrombosis (11.5%) and Budd–Chiari syndrome (11.5%), and a lower frequency of cerebral venous thrombosis and retinal vein thrombosis in comparison with other case series (Table 3). One case of Budd–Chiari syndrome and one case of intracardiac thrombosis in patients with BS have been published as case reports [24, 25].

Vascular involvement is frequently associated with fever, elevated acute phase response, and constitutional symptoms; usually, these could be accompanied by organ-specific symptoms [1]. In our study, fever and erythema nodosum showed a higher risk of VTE among patients with BS (Table 1), similar to Spanish registry [18].

It has been shown that approximately 30–40% of patients with vascular BS have recurrent vascular events in follow-up [8, 19, 20, 23]. The Spanish registry [18] showed 19.4% of recurrences. Our study showed that 50% of patients had vascular recurrence, being the highest rate reported to date in the literature. The mean of episodes of VTE per patient with VTE in our study was higher than the one showed in the Spanish registry (2.2 vs 1.17) and the other case series (Table 3). Some retrospective studies have shown that treatment with immunosuppressants reduces the relapse of thrombosis when compared with no treatment (HR 0.27 [95% CI 0.14–0.52, $p < 0.001$]) [20]. Our study results also showed a risk reduction of a first VTE episode in patients receiving immunosuppressants. However, immunosuppressive treatment after a first VTE episode did not affect the risk

Table 3 Case series of patients with BS and VTE

Author (country, year)	Our study (Spain, 2019)	Tascilar [23] (Turkey, 2014)	Alibaz-Oner [19] (Turkey, 2015)	Desbois [20] (France, 2012)	Wu [21] (China, 2014)	Rodríguez-Carballeira [18] (Spain, 2018)	Tohmé [22] (Lebanon, 2003)
<i>n</i>	57	5970	936	807	766	544	140
Sex, males (%)	66.7%	Not stated	63%	73.3%	82.7%	70.3%	72.2%
Diagnostic delay (months) (mean and SD)	14.7 ± 32.1	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	24	Not stated
Vascular involvement (%) (<i>n</i>)	22.8% (13/57)	14.7% (882/5970)	27.7% (260/936)	36.7% (296/807)	12.1% (93/766)	18.2% (99/544)	13% (18/140)
VTE (%) (<i>n</i>)	21% (12/57)	Not stated	24.7% (231/936)	36.7% (296/807)	Not stated	16.7% (91/544)	9.2% (13/140)
VTE episodes (<i>n</i>)	26	1358	Not stated	586	Not stated	107	17
Mean of episodes of VTE per patient with VTE	2.2	1.5	Not stated	2	Not stated	1.17	1.3
Males among patients with VTE (%)	66.7%	90.8%	86.2%	73.3%	82.8%	70.3%	77%
VTE recurrence (%)	50%	35.5%	32.9%	33.8%	Not stated	19.7%	Not stated
Age at diagnosis of BS (years) (mean ± SD)	34.7 ± 12.1	28.1 ± 7.9	37.6 ± 10.8	30 (IQR 24–36)	32 ± 11	28.8 ± 12.3	28 ± 6
Age at VTE presentation (years) (mean ± SD)	31.2 ± 8.9	27.5–43.7 (range)	32.3 ± 9.5	30 (IQR 24–37)	33 ± 10	27.3 ± 10.5	33 ± 7
Time between BS diagnosis and first vascular episode, months (mean ± SD)	21.7 ± 29.9 (only venous involvement)	12 (both arterial and venous involvement)	Not stated	Not stated	Not stated	21 (only venous involvement)	Not stated
Vascular involvement (both arterial and venous) as presenting symptom (%) (<i>n</i>)	76.9% (10/13)	15.1% (133/882)	57.3% (149/260)	Not stated	54.8% (51/93)	35.3% (35/99)	38.9% (7/18)
BS diagnosis before the first vascular episode (%) (<i>n</i>)	16.7% (2/12) (only venous involvement)	74.6% (658/882) (both arterial and venous involvement)	Not stated	78.5% (232/296) (only venous involvement)	32.2% (30/93) (both arterial and venous involvement)	Not stated	Not stated
Ethnic origin							
Caucasian (%) (<i>n</i>)	85% (49/57)	Not stated	Not stated	46.8% (378/807)	Not stated	92.6% (504/544)	Not stated
African (%) (<i>n</i>)	5.3% (3/57)	Not stated	47.6% (384/807)	Not stated	Not stated	1.3% (7/544)	Not stated
Arabic (%) (<i>n</i>)	1.7% (1/57)	Not stated	Not stated	Not stated	100% (93/93)	5.1% (28/544)	Not stated
Asian (%) (<i>n</i>)	0	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
Latin American (%) (<i>n</i>)	5.3% (3/57)	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated	Not stated
Other (%) (<i>n</i>)	1.7% (1/57)	Not stated	5.6% (45/807)	5.6% (45/807)	Not stated	0.9% (5/544)	Not stated

Table 3 (continued)

Author (country, year)	Our study (Spain, 2019)	Tascilar [23] (Turkey, 2014)	Alibaz-Oner [19] (Turkey, 2015)	Desbois [20] (France, 2012)	Wu [21] (China, 2014)	Rodríguez-Carballera [18] (Spain, 2018)	Tohmé [22] (Lebanon, 2003)
Characteristics of venous involvement of the total of VTE episodes							
DVTLE (%) (n)	61.5% (16/26)	70.8% (961/1358)	70.5%	52.2% (306/586)	74.2%	58.2% (53/107)	52.9% (9/17)
DVTUE (%) (n)	0	Not stated	Not stated	2.9% (17/586)	15.1%	Not stated	5.9% (1/17)
Superficial venous thrombosis (%) (n)	19.2% (5/26)	Not stated	Not stated	4.4% (26/586)	4.3%	7.7% (7/107)	5.9% (1/17)
Pulmonary embolism (%) (n)	11.5% (3/26)	Not stated	2.7%	9.7% (57/586)	15.1%	10.9% (10/107)	5.9% (1/17)
Inferior cava vein (%) (n)	15.4% (4/26)	5.1% (69/1358)	8.5%	7.5% (44/586)	24.7%	9.9% (9/107)	5.8% (1/17)
Superior cava vein (%) (n)	0	5.8% (79/1358)	3.2% (19/586)	3.2% (19/586)	10.8%	2.2% (2/107)	11.6% (2/17)
Budd–Chiari syndrome (%) (n)	11.5% (3/26)	1.5% (21/1358)	1.2%	2.4% (14/586)	7.5%	2.2% (2/107)	11.6% (2/17)
Intra-cardiac (%) (n)	11.5% (3/26)	2.3% (32/1358)	3.1%	1.9% (11/586)	8.6%	1.1% (1/107)	0
Cerebral venous thrombosis (%) (n)	0	Not stated	Not stated	13.1% (77/586)	12.9%	8.8% (8/107)	5.9% (1/17)
Retinal vein thrombosis (%) (n)	0	Not stated	Not stated	0.5% (14/586)	Not stated	4.4% (4/107)	0

BS Behçet's syndrome, DVTLE deep venous thrombosis of lower extremities, DVTUE deep venous thrombosis of upper extremities, VTE venous thromboembolism

of VTE recurrence. Maybe, this lack of statistical significance was due to the small sample size (no. of patients = 12). Some retrospective studies did not find additional benefit for the prevention of thrombosis recurrences when anticoagulation was added to immunosuppressants [19, 20, 26]. EULAR [13] (European League Against Rheumatism) recommendations for the management of acute VTE in BS are glucocorticoids and immunosuppressives such as azathioprine, cyclophosphamide or cyclosporine-A (IIC). Monoclonal anti-TNF antibodies could be considered in refractory venous thrombosis. Anticoagulants may be added in refractory patients, provided the risk of bleeding in general is low and coexistent pulmonary artery aneurysms are ruled out (IIC) [13]. Nevertheless, there are not randomized controlled trials that have demonstrated the efficacy of these therapies in the setting of VTE in patients with BS. Despite that, current clinical practice often shows some discrepancies with these recommendations. A study consisting in a survey to rheumatologists from Turkey, Israel and the USA that were asked about the kind of treatment they would give to patients with BS and major vessel thrombosis demonstrated that the therapeutic approach differs significantly among them. More than 87% of the Israeli and American rheumatologists would give anticoagulation at the time of diagnosis for the cases of venous thrombosis compared with only 40–44% of the Turkish physicians. The study concluded that the different prevalence of the disease in these countries may explain this difference [27]. However, great caution is required with respect to bleeding in anticoagulated patients with BS. This is especially important since arterial aneurysms are closely associated with DVT in BS. Patients need to be scrutinised for aneurysms when starting anticoagulants and physicians should be alert about the risk of developing aneurysms during the course of treatment since almost all BS patients with aneurysms have a history of VTE. In such cases, anticoagulation therapy could increase the risk of aneurysmal rupture [6, 26, 28]. In our study, none of the patients that underwent a thoracic CT were found to have pulmonary aneurysms; however, it is notable that they were not ruled out in those patients with only DVT that were treated with anticoagulation. In our study, there were no episodes of major bleeding associated with anticoagulation. This may lead to the assumption that anticoagulation might be safe in patients with BS that experience VTE.

Our study owes several limitations. First of all it is a retrospective analysis of a case series, which may bring some further potential limitations. Since the limited number of patients and events a regression analysis was not feasible and then not performed. As our hospital is a referred tertiary hospital, which may result in more severe cases enrolled in our study, we cannot exclude the possibility of selection bias in this study population. Some of the statistical significant differences associated to VTE could be due to this fact. Despite the fact

that BS is a rare disease, the limited number of patients analyzed may have prevented from finding statistical significant differences. Moreover, conclusions are only limited to a Spanish population and not especially generalizable to other populations. In addition, discrepancies between published studies could be secondary to genetic background and differences in study designs or variable definitions.

In conclusion, most patients with BS and VTE were young males and the first episode of VTE triggered the diagnosis of BS in 40% of patients. Erythema nodosum and fever were associated with a higher risk of VTE. The immunosuppressive treatment showed a protective role for the development of a first VTE episode. VTE recurrences affected half of the patients. Currently, the management of VTE in BS is based on anticoagulants and immunosuppressants, with scarce side effects. However, current recommendations for its management only include anticoagulation in refractory patients with low bleeding risk.

Author contributions Conception and design: NT-S, FG-V. Administrative support: NT-S, FG-V. Provision of study materials or patients: NT-S, FG-V. Collection and assembly of data: NT-S, FG-V. Data analysis and interpretation: NT-S, FG-V, PD-R. Manuscript writing: NT-S, FG-V. Final approval of manuscript: all authors.

Funding This research did not receive any specific Grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The author(s) declare that they have no conflict of interest.

Statement of human and animal rights This study was carried out following the international ethical recommendations for conducting research in humans in the latest revision of the Declaration of Helsinki, as well as those established in the Good Clinical Practice Guidelines and in the current legislation. The study was approved by the Institutional Ethics Committee (03/2019).

Informed consent Informed consent was not requested because it was a retrospective study.

References

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y (2018) Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol* 14:107–119 (**Erratum in Nat Rev Rheumatol. 2018 14:119**)
2. Seyahi E (2016) Behçet's disease: how to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet] 30(2):279–295
3. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Prisco D, Emmi L (2014) Behçet's syndrome pathophysiology and potential therapeutic targets. *Intern Emerg Med* 9:257–265
4. Seyahi E (2019) Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 14(5):677–689

5. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di G, Matteo S, Claudia B et al (2018) Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med* 14(5):645–652
6. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V et al (2003) The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 82:60–76
7. Fabiani C, Vitale A, Orlando I, Sota J, Capozzoli M, Franceschini R et al (2017) Quality of life impairment in Behçet's disease and relationship with disease activity: a prospective study. *Intern Emerg Med* 12:947–955
8. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P (2016) Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights* 7:4
9. Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C (2019) Behçet's syndrome as a model of thrombo-inflammation: the role of neutrophils. *Front Immunol* 10:1085
10. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, Bruschi G, Ciucciarelli L, Squatrito D et al (2016) Neutrophil activation promotes fibrinogen oxidation and thrombus formation in Behçet disease. *Circulation* 133:302–311
11. Becatti M, Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Scala G, Taddei N et al (2019) Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol*. 195(3):322–333
12. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S (2011) Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 11:519–531
13. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F et al (2018) 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 77(6):808–818
14. Fei Y, Li X, Lin S, Song X, Wu O, Zhu Y et al (2013) Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol* 32:845–852
15. Seyahi E, Yazici H (2015) Behçet's syndrome : pulmonary vascular disease. *Curr Opin Rheumatol* 27:18–23
16. International Study Group for Behçet's Disease (1990) Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 335:1078–1080
17. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, Schirmer M et al (2014) 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* 28:338–347
18. Rodríguez-Carballeira M, Solans R, Larrañaga JR, García-Hernández FJ, Ríos-Fernández R, Nieto J et al (2018) Venous thrombosis and relapses in patients with Behçet's disease. Descriptive analysis from Spanish network of Behçet's disease (REGEB cohort). *Autoimmune Diseases Study Group (GEAS). Clin Exp Rheumatol* 36((6 Suppl 115)):40–44
19. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, Balkarlı A, Kimyon G, Yazıcı A et al (2015) Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Med Baltim* 94:e494
20. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong Dle T, Amoura Z et al (2012) Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 64:2753–2760
21. Wu X, Li G, Huang X, Wang L, Liu W, Zhao Y et al (2014) Behçet's disease complicated with thrombosis a report of 93 Chinese cases. *Medicine (Baltimore)* 93(28):e263
22. Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E (2003) Vascular manifestations of Behçet's disease. Eighteen cases among 140 patients. *Joint Bone Spine* 70:384–389
23. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H et al (2018e) Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatol Oxf* 53:2018e22
24. Galeano-Valle F, Demelo-Rodriguez P, Álvarez-Sala-Walther L, Pinilla-Llorente B, Echenagusia-Boyra MJ, Rodríguez-Abella H et al (2018) Intracardiac thrombosis in Behçet's Disease successfully treated with immunosuppressive agents: a case of vascular pathergy phenomenon. *Intractable Rare Dis Res* 7(1):54–57
25. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Toledo-Samaniego N, Pinilla-Llorente B, Del Toro-Cervera J, Álvarez-Luque A et al (2019) Budd-Chiari syndrome in Behçet's disease successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy: a case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res* 8(1):60–66
26. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS (2008) Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 27:201–205
27. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E (2012) Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy—the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol* 30:735–740
28. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I et al (2004) Pulmonary artery aneurysm in Behçet syndrome. *Am J Med* 117:867–870

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7.5. *Artículo 5: Manifestaciones arteriales y venosas en el Síndrome de Behçet.*

Artículo de revisión.

“Arterial and venous involvement in Behçet’s syndrome: a narrative review”

Toledo-Samaniego N, Oblitas CM, Peñaloza-Martínez E, Del-Toro-Cervera J, Álvarez-Sala-Walther LA, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F.

Journal of Thrombosis and Thrombolysis. Volume 54, Issue 1, Pages 162-171, July 2022.

DOI: 10.1007/s11239-022-02637-1.



Arterial and venous involvement in Behçet's syndrome: a narrative review

Neera Toledo-Samaniego^{1,2,3} · Christian Mario Oblitas^{1,2,3} · Eduardo Peñaloza-Martínez^{4,5} · Jorge del-Toro-Cervera^{1,2,3} · Luis Antonio Alvarez-Sala-Walther^{2,3,6} · Pablo Demelo-Rodríguez^{1,2,3} · Francisco Galeano-Valle^{1,2,3}

Accepted: 30 January 2022

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

Behçet syndrome (BS) is a unique type of vasculitis that affects veins and arteries of all sizes, leading to recurrent vascular events, mostly venous thrombosis. The prevalence of venous thromboembolism in BS patients ranges between 15 and 40%. Thrombosis is usually an early manifestation leading to diagnosis of BS in up to 40% of patients. BS is per se a model of inflammation-induced thrombosis. The primary autoimmune response activates lymphocytes that in turn produce a cytokine cascade that activates neutrophils, which modify the secondary structure of fibrinogen making it less susceptible to plasmin-induced lysis. This leads to endothelial dysfunction, platelet activation and overexpression of tissue factor leading to inflammatory thrombi, usually attached to the wall. The pathogenesis of thrombosis is especially relevant to direct the specific treatment, that is based on immunosuppression rather than anticoagulation. Superficial vein thrombosis (SVT) and deep vein thrombosis (DVT) are the most common form of thrombosis in BS, but thrombosis in atypical sites (cava vein, suprahepatic veins, intracardiac thrombus) and arterial involvement can also occur. We assessed the latest update of the European League Against Rheumatism recommendations for the management of BS. Vascular Behçet treatment is usually based of immunosuppressants, and the role of anticoagulation remains controversial. The use of interventional and surgical procedures should be carefully evaluated, due to the risk of triggering a vascular pathergy phenomenon.

Keywords Behçet's syndrome · Venous thromboembolism · Venous thrombosis · Thrombosis

Highlights

- The importance of vascular involvement lies on its high frequency among BS patients (15-40%) and high rates of recurrences (30–50%).
- Vascular involvement is the main predictor of morbidity in BS.
- Vascular involvement is an early manifestation of the disease, emerging frequently before the diagnosis criteria have been fulfilled.
- Deep vein thrombosis should be treated with glucocorticoids and immunosuppressants in BS patients. The role of anticoagulation remains controversial.

✉ Neera Toledo-Samaniego
neera.toledo@gmail.com

¹ Venous Thromboembolism Unit, Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain

² School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

³ Sanitary Research Institute Gregorio Marañón, Calle doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain

⁴ Cardiology Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Sanitary Research Institute Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, Spain

⁵ CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, Spain

⁶ Internal Medicine, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle doctor Esquerdo, 46, 28007 Madrid, Spain

Published online: 19 February 2022

Springer

Introduction

Behçet's syndrome (BS) is a complex condition of unknown etiology that generally affects mucosa and skin but. However, the eyes, joints, blood vessels, central nervous system and gastrointestinal tract might also be affected [1]. BS has a peculiar geographic distribution in Mediterranean countries (Turkey has the highest prevalence, up to 42 per 10,000), Middle-East and Far-East [1]. The onset of BS usually occurs in third decade and both genders are equally affected, with more severe course among men [1–3].

Since a syndrome describes a collection of signs and symptoms that usually occur together and might not always have a definite cause, Behçet should be considered a syndrome rather than a disease [1, 4]. Based on the tendency of certain features to be associated, several phenotypes (or “clusters”) of BS might be distinguished [1, 5, 6], including skin-mucosa involvement alone, joint involvement, vascular involvement, eye involvement and parenchymal neurological involvement [1].

BS is a multifactorial condition with an unknown etiology. Previously considered an autoimmune disorder, BS shows no sex differences is not usually related with other autoimmune conditions. It seems reasonable to consider BS a polygenic autoinflammatory disease [6]. Pro-inflammatory $\text{IL-1}\beta$ levels are increased in patients with active BS; also, some variants of the Mediterranean Fever gene and genes encoding Toll-like receptors have been described [6]. An association with the Human Leukocyte Antigen (HLA) B51 has been described, and it is considered a risk factor present in 60% of cases of BS, suggesting a genetic predisposition in some cases [6, 7]. However, its presence alone cannot explain the pathophysiology of BS [6]. This led to the concept “MHC-opathy” [6, 8], which could explain some clusters of BS, but not all the spectrum of the syndrome. Classically, the prevalence of BS has been higher in the Silk Route, but due to migration it spread to other countries [6]. In that way, environmental factors might modify its clinical expression, due to environment-gene interaction [6]. Epigenetics have been proved to be important in BS, since some methylation patterns might be useful as biomarkers or therapeutic targets. The role of epigenetics in the geographical and environmental differences of BS needs to be clarified [6].

Diagnosis of BS is clinical and there are no laboratory, histological or imaging tests that might help [1]. Clinical criteria for the diagnosis have been established, including oral and genital aphthosis, ocular lesions, skin lesions, neurological and vascular manifestations. The course of the disease is characterized by frequent relapses and spontaneous remissions, which are usually more active during the first years of BS and tend to decrease over time [1]. BS can cause important morbidity, including physical disability, cognitive

impairment and blindness; besides, an increased mortality has been described, associated with vascular involvement [2].

Vascular tree involvement in BS occurs in a subgroup of patients who suffer from recurrent inflammatory thrombosis involving veins and, more rarely, arteries. Specific diagnostic and management strategies might be required in these patients [9]. Of note, vascular manifestations are the main predictor of mortality and morbidity in BS [10].

Epidemiology of vascular involvement in BS

Around 20–40% of venous involvement in BS patients has been reported [3], being more frequent in men [2], with a 14-fold increased risk of venous thrombosis [11]. Venous thrombosis in BS presents mainly as deep vein thrombosis (DVT) of lower extremities, but other vascular territories such as cerebral venous sinus, pulmonary artery and vena cava might also be affected [2, 7]. On the other hand, arterial involvement, although affecting only 3–5% of patients, represents a unique feature of BS, with aneurysms affecting peripheral, visceral and pulmonary territories [9].

Histological features and pathophysiology of vascular involvement in BS

BS is a unique vasculitis since the entire vascular tree might be compromised, including both veins and arteries of all sizes [12]. The vascular involvement includes neutrophil and lymphocyte infiltrates predominantly around the vessels, without granulomatous inflammatory lesions [9]. Fibrous thickening in all layers of the vessel wall and aneurysm formation (particularly in the pulmonary arteries) are often seen in biopsies of patients with vascular affection [13], and no increased risk of atherosclerosis compared to other inflammatory diseases has been reported [14].

The pathogenesis of vascular involvement (Fig. 1) consists of inflammatory thrombi formation that is usually attached to the inflamed vessel wall, a phenomenon also known as “thromboinflammation” [2]. Correlation between inflammatory response and thrombosis is the result of endothelial dysfunction, tissue factor overexpression and platelet activation mediated by cytokine production (Th1 phenotype: TNF (tumor necrosis factor) α , IL (interleukin)1, IL-6, and Th17 phenotype: IL-17), or by molecules that activate neutrophils chemotaxis (CXCL [chemokine ligand] 8 and G-CSF [granulocyte colony-stimulating factor]) and by the interaction of fibrinogen, thrombin, factor Xa and factor VIIa with immune cells through integrins, Toll like receptors and PARs (protease-activated receptor) 1,2,3,4 [9]. Neutrophils have an

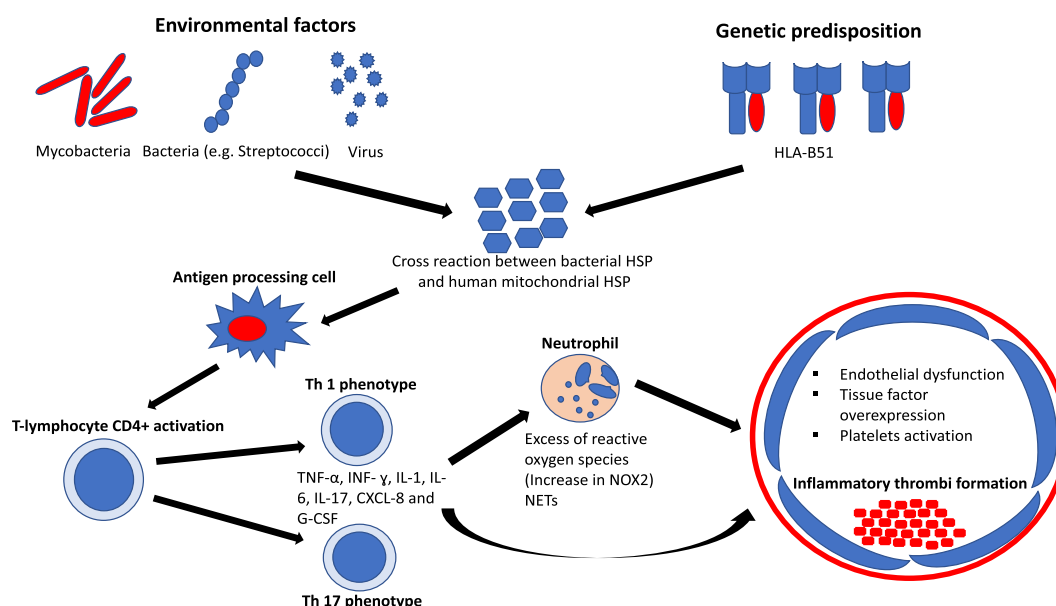


Fig. 1 Pathophysiology of vascular involvement in Behçet's syndrome. *HSP* heat shock protein; *TNF-α* tumor necrosis factor alpha; *INF-γ* interferon gamma; *IL-1* interleukin-1; *IL-6* interleukin-6; *IL-*

17 interleukin-17; *CXCL-8* chemokine ligand 8; *G-CSF* granulocyte colony-stimulating factor; *NOX2* NADPH oxidase 2; *NETs* neutrophil extracellular traps

important role in the pathogenesis of thrombosis, through NADPH oxidase (specifically NOX2), mediated by an excess of reactive oxygen species (ROS) that modify the secondary structure of fibrinogen making it less susceptible to plasmin-induced lysis [9, 15]. Programmed neutrophil death releases granules or structures that kill extracellular microorganisms such as adenylated chromatin, also called Neutrophils Extracellular Traps (NETs). NETs are implicated in maintaining inflammation and causing vascular damage seen in BS [16]. These findings suggest that BS is per se a model of inflammation-induced thrombosis [17].

Venous thrombosis

Vascular involvement includes venous and arterial territory. DVT and superficial venous thrombosis (SVT) of lower limbs are the most frequent manifestations of venous involvement [9]. VTE typically affects males in the fourth decade of life and it is usually an early manifestation (5 years within the disease onset) [2] leading to diagnosis of BS in up to 40% of patients [1, 7]. Erythema nodosum, fever and constitutional symptoms are associated with a higher risk of VTE [7]. Approximately 30–50% of patients with vascular BS have recurrent vascular episodes, with a mean of 1.1–2.2 episodes per patient [7, 18–20].

There are no tools to identify BS patients at higher risk for venous thrombosis. In a recent study [21], venous wall

thickness (VWT) was significantly higher in BS patients compared to ankylosing spondylitis patients and healthy controls, and the measures were higher in BS patients with vascular involvement. Seyahi et al. [22] demonstrated that VWT is increased in BS, with venous wall inflammation being a key feature. Therefore, VWT measurement might be useful to identify patients (mainly young males) presenting with a first idiopathic episode of VTE who are at risk of developing BS.

Here, we review both the typical venous involvement in BS (superficial and deep venous thrombosis) and the thrombosis in atypical sites. Figure 2 and Table 1 summarize the management of vascular involvement in BS.

Superficial and deep vein thrombosis

SVT and DVT are the most common vascular manifestation in BS, accounting for up to 70% of vascular Behçet [9]. SVT and DVT can affect superior or, most commonly, lower limbs. Long-term complications are frequent, leading to moderate or severe post thrombotic syndrome (PTS) in up to 25%, especially in patients with recurrent DVT [7, 9, 23, 24]. If anticoagulation is initiated in BS patients, a thoracic computed tomography should be performed to rule out pulmonary artery aneurysms due to the high risk of bleeding [23, 25].

In the latest update of the European League Against Rheumatism (EULAR), all the recommendations regarding

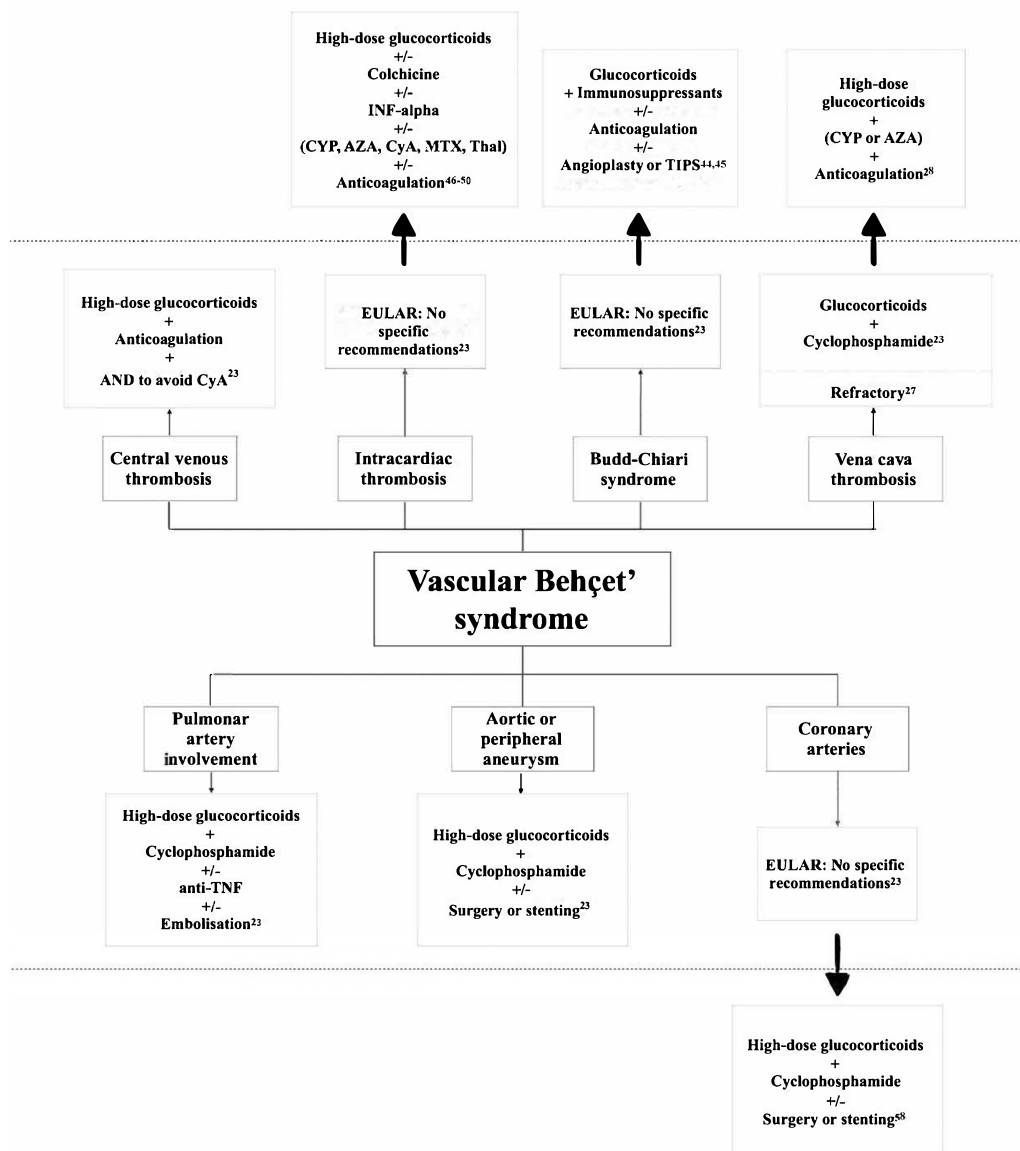


Fig. 2 Treatment of venous thromboembolism in atypical sites and arterial involvement in Behçet's syndrome [23]. *INF* interferon; *CYP* cyclophosphamide; *AZA* azathioprine; *CyA* cyclosporine A; *MTX*

methotrexate; *Thal* thalidomide; *Anti-TNF* anti-tumor necrosis factor; *EULAR* European League Against Rheumatism

vascular Behçet (acute DVT, refractory venous thrombosis and arterial involvement) were based in scarce evidence (level of evidence III, strength of recommendation C) [23]. DVT in BS should be treated with glucocorticoids and immunosuppressants (IS) as azathioprine, cyclophosphamide or cyclosporine A, with no data to mandate the preference of one IS agent over the others [23].

DVT in BS is the result of inflammation of the vessel wall rather than hypercoagulability, which questions the role of anticoagulation in these patients [23]. A meta-analysis of three retrospective studies analyzed the efficacy of IS and/or anticoagulation for preventing DVT recurrences [9, 19, 26, 27]. The risk of VTE recurrence was higher in patients treated with anticoagulation alone compared to those treated with IS plus anticoagulation and compared to those with IS

Table 1 Treatment of vascular Behçet's syndrome

	SVT/DVT	VC thrombosis	BCS	ICT	CVST	PAI	Other arteries
<i>Medical treatment</i>							
Corticosteroids pulses [6, 23, 28, 42, 45, 49, 50, 52, 55, 61]	-	Methylprednisolone 1 g/day IV during 3 days	Methylprednisolone 0.5-1 g/day IV during 3 days	Methylprednisolone 1 g/day IV during 3 days Dexamethasone 40 mg/day during 3 d	Methylprednisolone 1 g/day IV during 5-7 d	Methylprednisolone 1 g/day IV during 3 d	Methylprednisolone 0.5-1 g/day IV during 3 d (prior and after surgery) 1 mg/kg daily
Corticosteroids [6, 19, 23, 27, 28, 41, 45, 49, 50, 52, 55, 61, 66]	0.5-1 mg/kg daily	1 mg/kg daily	0.5-1 mg/kg daily	1 mg/kg daily	1 mg/kg daily	1 mg/kg daily	1 mg/kg daily
Cyclophosphamide [6, 19, 23, 27, 28, 32, 39, 42, 45, 49]	500-1000 mg/monthly, 6-9 pulses IV	*500-1000 mg monthly 6-9 pulses IV	*500-1000 mg monthly 6-9 pulses IV	*500-1000 mg monthly 6-9 pulses IV	Not IS in first episode	*1000 mg monthly 6-9 pulses IV	1000 mg monthly 6-9 pulses IV [§]
Azathioprine [19, 21, 23, 26, 27, 32, 42, 45, 49, 57, 61, 64]	1-2,5 mg/kg/day	*2-2,5 mg/kg/day	*2-2,5 mg/kg/day	*2-2,5 mg/kg/day	Not IS in first episode	*2-2,5 mg/kg/day	2-2,5 mg/kg/day [§]
Methotrexate [19, 27, 42]	15-25 mg weekly	-	-	15 mg weekly	-	-	-
Cyclosporine A [26, 42, 49, 50]	3-5 mg/kg/day	-	-	3-5 mg/kg/day	Not recommended in CNS involvement	-	-
Interferon alpha [19, 27, 50]	3 MIU daily	-	-	9 MIU three times per week >> 5 MIU three times per week	-	-	-
Infliximab [19, 32]	*3-5 mg/kg every 8 weeks IV	*5 mg/kg/day every 8 weeks IV	*5 mg/kg/day every 8 weeks IV	*5 mg/kg/day every 8 weeks IV	-	*5 mg/kg/day every 8 weeks IV	-
Adalimumab [32, 34]	*40 mg every 14 days SC	*40 mg every 14 days SC	*40 mg every 14 days SC	*40 mg every 14 days SC	-	*40 mg every 14 days SC	-
Anticoagulation (always with IS) [23, 30, 42, 44, 45, 46, 49, 57]	May be added	May be added	May be added	May be added some positive results	Safe in short term, especially if other prothrombotic conditions	Contraindicated in PAA	May be added
<i>Other treatments</i>							
Surgery [23, 46, 59]	Not recommended	-	-	Only in life-threatening condition	-	Life-threatening condition	Possible [†] Surgeon choice
Endovascular procedures [23, 45, 68]	Not recommended	-	†TIPS †Angioplasty/stenting	-	-	If necessary preferred to surgery	Possible [†] Surgeon choice

Table 1 (continued)

SVT superficial vein thrombosis; DVT deep vein thrombosis; BCS Budd Chiari Syndrome; ICT intracardiac thrombosis; CVST cerebral venous sinus thrombosis; PAJ pulmonary artery involvement; PAA pulmonary artery aneurysm; IV intravenously; SC subcutaneously; d; days; IS immunosuppressors; MIU million international units; AI arterial involvement; TIPS transjugular intra-hepatic portosystemic shunt

*Induction treatment

◆Maintenance treatment

•Refractory cases

§Preferred cyclophosphamide to azathioprine

†Immunosuppressors before and after procedure

*Selected refractory cases despite medical treatment

-Scarce evidence or no evidence

alone. Also, IS agents have shown a protective role for the development of a first VTE episode in BS patients [7]. In addition, a retrospective study reported good results with the use of combined treatment: corticosteroids, cyclosporine (CYP), azathioprine (AZA), and anticoagulation [28]. In these studies, all patients were treated with vitamin K antagonists, and there is no evidence regarding the role of direct oral anticoagulants in the treatment of venous thrombosis in BS. On the other hand, a study by Seyahi et al. [25] showed that the absence of anticoagulation could increase the risk of PTS, although Aksoy et al. could not demonstrate that in another retrospective study [29]. The role of anticoagulation in BS [30] remains an issue of debate, and more studies are required to clarify it.

DVT in BS patients is associated with less recanalization of the thrombi and more collateral circulation [31]. A prospective study [24] showed that the lack of recanalization of the thrombi is a risk factor predicting recurrence of DVT in lower limbs. IS decrease the risk of PTS, and interferon-alpha seems to increase recanalization rate, although it could not be compared to other IS [24, 29].

Monoclonal anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) antibodies may be used in BS patients with refractory VTE. Anti-TNF agents showed benefits in arterial and venous involvement in retrospective studies [23, 32–34]. Anti-TNF agents could also be effective in BS with vascular involvement refractory to conventional IS and some data suggest they could also decrease the risk of VT recurrence [32]. In a retrospective study, adalimumab was effective inducing remission on venous thrombosis when compared to other IS [34].

To sum up, the mechanisms underlying thrombosis in BS are multifactorial including immune, inflammatory, tissue factor and impaired fibrinolysis. Accordingly, the question of management would not be immune modulation or anticoagulants, but probably a combination therapy for clearly defined periods of time. Thus, the optimal therapeutic strategy in terms of drugs and duration remains to be defined.

Venous thrombosis in atypical sites

Thrombosis in atypical sites, while uncommon, might be characteristic of vascular BS and its associated with a high morbidity and mortality. Figure 2 summarizes the treatment of thrombosis in atypical sites in BS patients.

Superior and inferior vena cava thrombosis

Involvement of the great veins in BS is rare (around 1–17%), affecting the inferior and superior vena cava equally [7, 19, 20, 27, 28, 35, 36]. Besides, BS is the main non-neoplastic cause of vena cava (VC) syndrome [28, 37], and

exceptionally might cause VC syndrome by inflammatory thickening of the vascular wall without the presence of thrombus [38].

The EULAR recommendations [23] for the management of VC thrombosis and lower limb DVT are similar. However, cyclophosphamide is reserved for cases of extensive thrombosis or VC involvement, due to potential adverse effects.

Budd–Chiari syndrome

BS is a frequent cause of Budd–Chiari syndrome (BCS) in countries with a high prevalence of BS, reaching up to 10–15% of the causes of BCS [39, 40]. On the other hand, BCS is a rare vascular complication of BS, even among patients of the “vascular Behçet” cluster, affecting about 1–5% of patients [39, 40]. BCS, pulmonary aneurysms, and neuro-behçet constitute the main burden of morbidity and mortality related to BS. BCS in BS may present in two different clinical pictures: acute or symptomatic BCS presents with abdominal pain, ascites, or hepatic failure whose mortality reaches up to 60%; and silent or chronic BCS which is often asymptomatic with efficient collateral formation, showing a better prognosis (10% mortality) [40, 41]. Also, thrombosis of the VC is usually associated [39, 42, 43]. Portal vein is rarely affected [40].

Due to this particularity, the management of BCS in BS is complex [44, 45]. The cornerstone of treatment is based on immunomodulatory therapy including corticosteroids, immunosuppressants (cyclophosphamide, cyclosporine-A or azathioprine), and biological therapy (infliximab) (level of recommendation III). Anticoagulation is still a matter of debate. On the other hand, interventional therapy is reserved for the chronic form, and it should be avoided in the acute phase due to the potential vascular inflammatory reactivity [40, 41, 46].

Intracardiac thrombosis

Only 100 cases of intracardiac thrombosis (ICT) in patients with BS have been reported, with a mean age of 30–40 years old and 87% males. ICT affects mainly the right chambers (right ventricle) with a low relapse rate [47, 48]. Importantly, in the presence of an intracardiac thrombus in the right chambers in a young male patient, BS should always be considered [47, 49]. ICT is usually associated with cardiac, pulmonary, or vascular involvement. Due to its high association, pulmonary aneurysms should be ruled out before considering anticoagulation [23, 47–50].

Recommendations for the management of ICT in BS patients are based on retrospective studies, and include colchicine [51], corticosteroids [42, 47, 49, 50], interferon-alpha [50], cyclophosphamide [42, 49], cyclosporine-A [42, 49, 50], azathioprine [42, 49], thalidomide [42], and

methotrexate [42]. Anticoagulant therapy alone is not recommended; however, positive results have been reported in combination therapy in individualized cases with low hemorrhagic risk [42, 46, 49]. In some refractory cases anti-TNF such as infliximab or adalimumab should be considered [32]. Surgical treatment might be considered in severe and refractory cases despite optimized medical treatment. However, surgery can trigger a vascular pathergy phenomenon consisting of venous thrombosis recurrence and early surgical complications, with high mortality [46, 48]. After treatment, resolution rates of 70–80% have been reported [42, 47–50].

Central venous thrombosis

Central nervous system (CNS) involvement in BS is rare (around 5–10% of vascular BS) and is more common in young men. Neuro-Behçet (NB) can affect the brain parenchyma, the vascular system, or both [52–54]. Simultaneous parenchymal and vascular involvement in the same patient is rare [55]. Central venous sinus thrombosis (CVST) varies according to the series from 2 to 40% of patients with NB [53, 54], and ranges from 0 to 13% in patients with vascular Behçet [7, 19, 20, 27, 36]. Shi et al. found that 52% of vascular-NB patients presented thrombosis in more than one location [55]. Hence, in the setting of CVST, screening for extracranial vascular involvement is strongly recommended [23, 52–54].

EULAR recommendations for vascular NB treatment include high doses of corticosteroids with slow tapering. IS are not recommended since no clear benefits have been reported. Furthermore, cyclosporine-A is recommended against in patients with acute or previous NB episode, due to potential neurological impairment [23]. Anticoagulant treatment seems relatively safe in retrospective studies [53–56].

Arterial involvement

Arterial involvement (AI) in BS represents a unique feature [6]. BS is probably the only chronic inflammatory disease that causes aneurysms that can affect peripheral, visceral and pulmonary arteries [9]. Aneurysms are the most common type of arterial lesion in BS but occlusions and stenosis can also occur [57, 58]. One-third of AI are multiple [57, 58]. Pathergy phenomenon, arterial stenosis or occlusion and arterial thrombosis are risk factors associated with aneurysm formation [58].

AI affects 1–7% of BS patients [9, 57] and is more common in males in the fourth decade of life [9, 57, 58]. It can be the first manifestation of the disease in some patients although it frequently appears few years after the diagnosis [57, 58]. AI can be consequence of traumatic injury including surgery, arterial puncture, arteriography or even lung

biopsy [57, 58]. Although fever is an uncommon symptom of BS, it is associated with AI [7, 57, 59], especially in aneurysm formation [57].

Long-term mortality and morbidity are increased if arterial manifestations are present, especially pulmonary aneurysms [9, 33, 58, 59]. The rate of mortality can reach up to 15% [58]. Hughes–Stovin syndrome, considered a cardiovascular subtype of BS, is defined by the presence of arterial pulmonary aneurysms and peripheral venous thrombosis [1, 9].

The main locations of AI are the aorta, femoral, pulmonary, and iliac arteries [57, 58, 60]. More uncommon locations include digestive, coronary and cerebral arteries [57]. Thoracic aorta and pulmonary arteries involvement have the highest mortality rate (up to 40% of deaths) [57].

IS are the cornerstone of treatment in AI [23]. The EULAR recommendation includes high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide. Anti-TNF might be used in refractory cases, as they have shown efficacy in vascular BS in some retrospective studies [61]. Desbois et al. [32] demonstrated that anti-TNF led to remission in 89% of patients previously treated with IS and high dose glucocorticoids. The discontinuation of anti-TNF agents after initiated is still an unresolved question [61].

Pulmonary artery involvement

Two types of pulmonary artery involvement (PAI) have been described in BS: pulmonary artery aneurysms (PAA) and pulmonary artery thrombosis (PAT) [59]. The frequency of PAA in BS ranges from 1 to 18% and is more common in men [61, 62]. Pulmonary symptoms include hemoptysis, dyspnea, fever, cough or chest pain [59, 62]. By the time of diagnosis of PAI many patients have signs of active BS [59]. PAI is associated with venous thrombosis but not with peripheral artery disease [59, 63].

The first level of treatment of PAA are high-dose glucocorticoids and cyclophosphamide, followed by long-term azathioprine [6, 23, 61, 64]. With this treatment, 70% of patients achieve clinical and radiologic remission, but mortality rate and relapses remain high (26% mortality and 20% relapses during 7-year follow-up) [61]. Etanercept was superior to placebo in suppressing mucocutaneous lesions in the only randomized controlled trial developed with anti-TNF in BS [65], although it was not effective in suppressing the pathergy phenomenon. EULAR recommends the use of anti-TNF agents in refractory PAI cases. Except for life threatening situations, surgery is not recommended and endovascular treatment (embolization) is preferred [23, 61]. Anticoagulation is contraindicated due to high risk of bleeding [23, 25].

Aortic and peripheral involvement

The aorta is the most affected artery, especially abdominal aorta followed by coronary arteries, superficial femoral artery, subclavian artery and popliteal artery [58].

Treatment of aneurysmal lesions consists of glucocorticoids and immunosuppressants (cyclophosphamide) according to EULAR recommendations [23], and this treatment is necessary before intervention to decrease the risk of postoperative complications [23]. The choice of surgical intervention can be made according to aneurysm size and surgeon experience [23]. The risk of rupture is related to aneurysm diameter, but severe spontaneous rupture in BS is unusual [66].

Coronary arteries

Coronary arteries can be affected in BS, reaching up to 10% of all AI cases, with a mean age of 30 ± 11 years [58, 67]. Most patients with coronary artery involvement present with acute coronary syndrome [58]. Lesions can include stenosis, occlusion and pseudoaneurysm, with or without myocardial infarction. Patients with coronary involvement have poor prognosis compared with other patients with AI [67]. Treatment of coronary artery aneurysms agree with the AI medical recommendations and general recommendations of myocardial infarction.

In conclusion, the vascular involvement of Behçet syndrome can affect both veins and arteries of all sizes. Manifestations can include thrombosis and aneurysm formation. Vascular Behçet treatment is based on immunosuppressants and the role of anticoagulation is not clearly established.

Acknowledgements None.

Data availability Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analyzed in this study.

Declarations

Conflict of interest The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

References

1. Seyahi E (2019) Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med* 14(5):677–689
2. Seyahi E (2016) Behçet's disease: how to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 30(2):279–295
3. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V et al (2003) The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcomesurvey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 82(1):60–76
4. Yazici H (2020) Behçet syndrome as a construct. *Turk J Med Sci* 50(SI-2):1585–1586

5. Bettiol A, Prisco D, Emmi G (2020) Behçet: the syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 59(Suppl 3):iii101–iii107
6. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y (2018) Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol* 14(2):107–119
7. Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, Del-Toro-Cervera J, Marra A, Proietti M et al (2020) Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet's syndrome: a single center case-control study. *Intern Emerg Med* 15(4):635–644
8. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H (2015) 'MHC-I-opathy'—unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol* 11:731–740
9. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, Prisco D (2019) Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med* 14(5):645–652
10. Fei Y, Li X, Lin S, Song X, Wu O, Zhu Y et al (2013) Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol* 32(6):845–852
11. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E (2012) Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy—the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol* 30(5):735–740
12. Kiraz S, Ertenli I, Oztürk MA, Haznedaroğlu IC, Celik I, Calgüneri M (2002) Pathological haemostasis and "prothrombotic state" in Behçet's disease. *Thromb Res* 105(2):125–133
13. Demirkesen C, Oz B, Goksel S (2010) Behçet's disease: pathology. In: Yazici Y, Yazici H (eds) *Behçet's syndrome*, 1st edn. Springer, New York, p 215e42
14. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F (2013) 2012 revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 65(1):1–11
15. Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C (2019) Behçet's syndrome as a model of thrombo-inflammation: the role of neutrophils. *Front Immunol* 10:1085
16. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S (2011) Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 11(8):519–531
17. Becatti M, Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Taddei N, Prisco D, Fiorillo C (2019) Behçet's syndrome as a tool to dissect the mechanisms of thrombo-inflammation: clinical and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 195(3):322–333
18. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P (2016) Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights* 7:4
19. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Yılmaz S, Balkarlı A, Kimyon G, Yazici A et al (2015) Behçet disease with vascular involvement: effects of different therapeutic regimens on the incidence of new relapses. *Medicine (Baltimore)* 94(6):e494
20. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H et al (2014) Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology (Oxford)* 53(11):2018–2022
21. Alibaz-Oner F, Ergelen R, Mutis A, Erturk Z, Asadov R, Mumcu G, Ergun T, Direskeneli H (2019) Venous vessel wall thickness in lower extremity is increased in male patients with Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 38(5):1447–1451
22. Seyahi E (2020) Venous involvement in inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol* 32(1):29–34
23. Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celik AF, Fortune F et al (2018) 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 77(6):808–818
24. Ozguler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, Tascilar K, Hamuryudan V, Ugurlu S et al (2020) Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 59(4):799–806
25. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N et al (2015) Clinical and ultrasonographic evaluation of lower-extremity vein thrombosis in Behçet syndrome: an observational study. *Medicine (Baltimore)* 94(44):e1899
26. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS (2008) Treatment of venous thrombosis associated with Behçet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol* 27(2):201–205
27. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong Die T, Amoura Z et al (2012) Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 64:2753–2760
28. Hamzaoui A, Fatima J, Thouraya BS, Monia SK, Imed BG, Mounir L et al (2014) Vena cava thrombosis in Behçet's disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 14:292–293
29. Aksoy A, Colak S, Yagiz B, Coskun BN, Omma A, Yildiz Y et al (2021) Predictors for the risk and severity of post-thrombotic syndrome in vascular Behçet's disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 9(6):1451–1459
30. Seyahi E, Yazici H (2016) To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question. *Clin Exp Rheumatol* 34(1 Suppl 95):S3–4
31. Seyahi E, Gjoni M, Durmaz EŞ, Akbaş S, Sut N, Dikici AS, Mihmanlı I, Yazici H (2019) Increased vein wall thickness in Behçet disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 7(5):677–684.e2
32. Desbois AC, Biard L, Addimanda O, Lambert M, Hachulla E, Launay D, Ackermann F, Pérard L, Hot A, Maurier F, Mausservey C, Bernard F, Noel N, Alric L, Mirault T, Cohen F, Boussouar S, Resche-Rigon M, Cacoub P, Saadoun D (2018) 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* 197:54–59
33. Lin CH, Luo D, Ma HF, Shen Y, Zou J, Guan JL (2020) Clinical characteristics and factors influencing the prognosis of Behçet's disease complicated with vascular involvement. *Vasa* 49(4):309–318
34. Emmi G, Vitale A, Silvestri E, Boddi M, Becatti M, Fiorillo C, Fabiani C, Frediani B, Emmi L, Di Scala G, Goldoni M, Bettiol A, Vaglio A, Cantarini L, Prisco D (2018) 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* 70(9):1500–1507
35. Düzgün N, Ateş A, Aydintuğ OT, Demir O, Olmez U (2006) Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol* 35:65–68
36. Wu X, Li G, Huang X, Wang L, Liu W, Zhao Y et al (2014) Behçet's disease complicated with thrombosis: a report of 93 Chinese cases. *Medicine (Baltimore)* 93(28):e263
37. Thomas I, Helmold ME, Nychay S (1992) Behçet's disease presenting as superior vena cava syndrome. *J Am Acad Dermatol* 26:863–865
38. Vanderghyest F, Francois O, Laureys M, Decaux G (2008) Superior vena cava syndrome without thrombosis revealing Behçet's disease: two cases. *Jt Bone Spine* 75:359–361
39. Sakr MA, Reda MA, Ebada HE, Abdelmoaty AS, Hefny ZM, Ibrahim ZH, Aboelmaaty ME (2020) Characteristics and outcome of primary Budd–Chiari syndrome due to Behçet's syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 44(4):503–512
40. Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, Kantarci F, Hamuryudan V, Sonsuz A et al (2015) An outcome survey of 43 patients with Budd–Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum* 44:602–609
41. Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M et al (2014) Behçet's disease in Budd–Chiari syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 9:104

42. Ben Ghorbel I, Belfeki N, Houman MH (2016) Intracardiac thrombus in Behçet's disease. *Reumatismo* 68:148–153
43. Cansu DU, Temel T, Erturk A, Kasifoglu T, Acu B, Korkmaz C (2016) The long-term outcomes for patients with Budd–Chiari syndrome caused by Behçet's disease: a case series on the results, from cirrhosis to death. *Hepat Mon* 16:e32457
44. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Toledo-Samaniego N, Pinilla-Llorente B, Del Toro-Cervera J, Álvarez-Luque A et al (2019) Budd–Chiari syndrome in Behçet's disease successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy: a case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res* 8:60–66. <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01128>
45. Oblitas CM, Toledo-Samaniego N, Fernández-Yunquera A, Díaz-Fontenla F, Galeano-Valle F, Del-Toro-Cervera J et al (2020) Chronic Budd–Chiari syndrome in Behçet's disease successfully managed with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol* 13(4):572–578
46. Galeano-Valle F, Demelo-Rodríguez P, Álvarez-Sala-Walther L, Pinilla-Llorente B, Echenagusia-Boyra MJ, Rodríguez-Abella H et al (2018) Intracardiac thrombosis in Behçet's Disease successfully treated with immunosuppressive agents: a case of vascular pathergy phenomenon. *Intractable Rare Dis Res* 7(1):54–57
47. Aksu T, Tufekcioglu O (2015) Intracardiac thrombus in Behçet's disease: four new cases and a comprehensive literature review. *Rheumatol Int* 35:1269–1279
48. Emmungil H, Yaşar Bilge NŞ, Küçükşahin O, Kılıç L, Okutucu S, Gücenmez S et al (2014) A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clin Exp Rheumatol* 32:S87–92
49. Wang H, Guo X, Tian Z, Liu Y, Wang Q, Li M et al (2016) Intracardiac thrombus in patients with Behçet's disease: clinical correlates, imaging features, and outcome: a retrospective, single-center experience. *Clin Rheumatol* 35:2501–2507
50. Zhu YL, Wu QJ, Guo LL, Fang LG, Yan XW, Zhang FC, Zhang X (2012) The clinical characteristics and outcome of intracardiac thrombus and aortic valvular involvement in Behçet's disease: an analysis of 20 cases. *Clin Exp Rheumatol* 30(3 Suppl 72):S40–S45
51. Stack J, Ryan J, McCarthy G (2015) Colchicine: new insights to an old drug. *Am J Ther* 22:e151–e157
52. Uluduz D, Midi I, Duman T, Colakoglu S, Tüfekci A, Bakar M et al (2019) Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology (Oxford)* 58:600–608
53. Houman MH, Bellakhal S, Ben Salem T, Hamzaoui A, Braham A, Lamoum M et al (2013) Characteristics of neurological manifestations of Behçet's disease: a retrospective monocentric study in Tunisia. *Clin Neurol Neurosurg* 115:2015–2018
54. Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Ascanio-Palomares P, González-Martínez B, Valencia-Kruszyna A, Demelo-Rodríguez P (2020) Neurological manifestations of Behçet's disease: study of 57 patients. *Med Clin (Barc)* 154(12):488–492 (**English, Spanish**)
55. Shi J, Huang X, Li G, Wang L, Liu J, Xu Y et al (2018) Cerebral venous sinus thrombosis in Behçet's disease: a retrospective case-control study. *Clin Rheumatol* 37:51–57
56. Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi HD, Sbai A et al (2009) Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 61:518–526
57. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K et al (2012) Long-term outcome of arterial lesions in Behçet disease: a series of 101 patients. *Medicine (Baltimore)* 91(1):18–24
58. Zhou J, Shi J, Liu J, Sun L, Li L, Li C et al (2019) The clinical features, risk factors, and outcome of aneurysmal lesions in Behçet's disease. *J Immunol Res* 2019:9198506
59. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G et al (2012) Pulmonary artery involvement and associated lung disease in Behçet disease: a series of 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 91(1):35–48
60. Balcioglu O, Ertugay S, Bozkaya H, Parildar M, Posacioglu H (2015) Endovascular repair and adjunctive immunosuppressive therapy of aortic involvement in Behçet's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 50(5):593–598
61. Hamuryudan V, Seyahi E, Ugurlu S, Melikoglu M, Hatemi G et al (2015) Pulmonary artery involvement in Behçet's syndrome: effects of anti-Tnf treatment. *Semin Arthritis Rheum* 45(3):369–373
62. Zhang X, Dai H, Ma Z, Yang Y, Liu Y (2015) Pulmonary involvement in patients with Behçet's disease: report of 15 cases. *Clin Respir J* 9(4):414–422
63. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I et al (2004) Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med* 117(11):867–870
64. Saba D, Saricaoğlu H, Bayram AS, Erdoğan C, Dilek K, Gebitekin C et al (2003) Arterial lesions in Behçet's disease. *Vasa* 32(2):75–81
65. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, Ozyazgan Y, Gogus F, Yurdakul S et al (2005) Short-term trial of etanercept in Behçet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 32(1):98–105
66. Sahutoglu T, Artim Esen B, Aksoy M, Kurtoglu M, Poyanli A, Gul A (2019) Clinical course of abdominal aortic aneurysms in Behçet disease: a retrospective analysis. *Rheumatol Int* 39(6):1061–1067
67. Geri G, Wechsler B, Thi Huong DL, Isnard R, Piette JC, Amoura Z et al (2012) Spectrum of cardiac lesions in Behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 91(1):25–34
68. Dincses E, Esatoglu SN, Fresko I, Melikoglu M, Seyahi E (2019) Outcome of invasive procedures for venous thrombosis in Behçet's syndrome: case series and systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 37 Suppl 121(6):125–131

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

8. *Discusión general*

8.1. Neuro-Behçet (artículo 1)

Se trata de un estudio descriptivo, observacional retrospectivo, que evaluó la prevalencia, tratamiento y evolución de los episodios neurológicos en una cohorte de pacientes con SB del HGUGM durante el periodo 2006-2019. Se analizaron retrospectivamente las características epidemiológicas, los síntomas, test diagnósticos, evolución y tratamiento de los pacientes.

El estudio incluyó 57 pacientes con SB, y, entre ellos, la prevalencia de NB fue de un 43,8 % (25/57 pacientes), con una media de edad al diagnóstico de 31 (\pm 9,92) años. La prevalencia de manifestaciones neurológicas en nuestro estudio es elevada en comparación con la literatura, donde oscila entre el 3 y el 44 % (27–30,47). La prevalencia de las manifestaciones neurológicas varía en función del diseño y los criterios para el diagnóstico de NB, la variabilidad geográfica del SB y la disponibilidad de centros terciarios con experiencia en NB, entre otros (30). En estudios turcos (33,48), la prevalencia de manifestaciones neurológicas en sus poblaciones es baja, un 2,3 % (33) y un 3,3 % (48). En un estudio realizado en Túnez (27) la prevalencia fue más elevada, del 28,1 %; excluyeron a los pacientes que presentaban síntomas vagos como cefalea o mareo en los que la exploración física, las pruebas de imagen o el análisis de LCR no mostraron ninguna alteración. En estudios de la zona del Mediterráneo, como Francia (24), Portugal (47) o Italia (49), la prevalencia de NB fue mayor, oscilando entre 14-38 %, resultados más similares al que encontramos en nuestro estudio. En el estudio francés (24), se analizaron un total de 820 pacientes con SB, siendo la prevalencia de NB del 14 %, si bien se excluyeron las manifestaciones no parenquimatosas, es decir, la TVSC y aneurismas cerebrales, además de síntomas neurológicos no específicos. En el estudio realizado en Portugal (47), se analizaron 138 pacientes con SB, encontrando una prevalencia de NB del 18,1 %. En este estudio se consideró que el episodio neurológico

tenía que durar al menos 24 horas, clasificándolo según los síntomas y hallazgos en parenquimatoso (afectación del tronco del encéfalo, cerebral o médula espinal), no parenquimatoso (TVSC y aneurismas cerebrales) y otros síntomas neurológicos (polineuropatía periférica, manifestaciones psiquiátricas, ópticas o meningitis); se incluía la cefalea únicamente si se acompañaba de alteraciones en la neuroimagen. En cuanto al estudio italiano (49), la prevalencia de NB fue más elevada que en los previos, con un 38 % (sobre un total de 117 pacientes analizados) y describen que se reportaron todos los síntomas y signos neurológicos. En nuestro estudio se definió NB como la presencia de síntomas neurológicos en un paciente con SB que no se explican por la presencia de otra enfermedad y episodio de NB como aquel que requirió ingreso hospitalario o atención en urgencias, excluyéndose la cefalea y depresión, dada su evolución crónica y la complejidad para excluir otras etiologías. Con esta definición, la prevalencia de NB en nuestra cohorte fue elevada como hemos descrito, lo que podría deberse en parte a que el estudio está realizado en un centro terciario, que recoge los pacientes con manifestaciones más graves del SB y que además se incluyó como manifestación la neuralgia del trigémino, que no se describe en los estudios comentados previamente, pero sí se refiere como manifestación en otros más antiguos (50,51). La neuralgia de trigémino ocurrió en un 16 % de los pacientes con NB (4/25) en nuestra cohorte. Existe una cefalea, denominada *stabbing*, es decir, punzante, que se caracteriza por un dolor muy intenso de escasos segundos de duración, que se localiza con frecuencia en el territorio trigeminal. Se ha descrito en un estudio que analiza 26 pacientes con este tipo de cefalea que más de la mitad de los pacientes con este diagnóstico padecen alguna enfermedad clasificada como autoinmune, y entre ellas, el SB (52). Es posible que los casos descritos como neuralgia del trigémino puedan corresponder a este tipo de cefalea, si bien no es posible determinar al tratarse de unos datos retrospectivos obtenidos de la historia clínica.

En la literatura se reporta que el NB es más frecuente en varones, hasta 2,8 veces más que en mujeres (30). En nuestro estudio, la frecuencia de NB en mujeres fue mayor que en varones (un 56 % frente a un 44 %), hecho que ocurre de manera similar en el registro español de Enfermedad de Behçet (53) y en otro estudio realizado en Portugal (47) muy similar al nuestro (60 % de NB en mujeres). En el año 2013 se incluyeron las manifestaciones neurológicas dentro de los criterios diagnósticos ITR-ICBD (20). Existe por lo general un retraso en el diagnóstico del NB, dado que las manifestaciones aparecen de manera secuencial (53), tratándose de un diagnóstico de exclusión. En la evolución de la enfermedad, las manifestaciones neurológicas en nuestra cohorte aparecen de manera tardía, retrasándose aproximadamente 8 años desde el diagnóstico, hecho que coincide con el descrito en la literatura (27). Este retraso suele ser habitual (30) y se cumple en nuestro estudio; sin embargo, también llama la atención que en un tercio de los pacientes la manifestación neurológica fue la que llevó al diagnóstico del SB, porcentaje mucho mayor que en otros estudios que ronda el 7-8 % (54), pero similar al descrito en un estudio español (55), en el que tan solo el 35 % tenía el diagnóstico previo de SB y prácticamente en el resto las manifestaciones neurológicas fueron la clave para llegar al diagnóstico en pacientes que presentaban algún síntoma de SB. En otro estudio portugués (47), en el 44 % de los casos la manifestación neurológica llevó al diagnóstico del SB. Este hecho podría explicarse a que en nuestro medio existe una prevalencia más baja de SB que en otros países (6,4 casos por cada 100 000 habitantes en España frente a 420 casos por cada 100 000 habitantes en Turquía) (1,4), lo cual retrasa en muchos casos el diagnóstico de SB dado el bajo índice de sospecha clínica.

Entre los síntomas del NB, la cefalea es el síntoma más frecuente encontrado en nuestro estudio (76 %), hecho coincidente con la literatura (27,47,54,55). También fue frecuente la meningitis aséptica, hasta en un 44 % de los pacientes, siendo esta la causa

más frecuente de episodio neurológico (28,6 %). La meningitis aséptica es menos frecuente en otras series de casos de NB, incluyendo un estudio español (con una frecuencia del 20 %) (55). En nuestra cohorte, la fiebre (*odds ratio* -OR- 3,4) y la pseudofoliculitis (OR 4) fueron los síntomas del SB que se asociaron al desarrollo de manifestaciones neurológicas. En otro estudio español (55) también se describe un alto porcentaje de pacientes con NB y fiebre, aunque no se asocia de manera significativa. Sin embargo, no se evalúa la prevalencia de estos síntomas en otros estudios (24,49,56), aunque en alguno de ellos sí que describen manifestaciones generales del SB en pacientes con y sin manifestaciones neurológicas, sin encontrarse asociaciones estadísticamente significativas (24). En otros estudios de países con mayor prevalencia de SB, como Turquía, (27) el NB se asocia con el desarrollo de TVP, una tendencia que encontramos en nuestra cohorte pero que no alcanzó la significación estadística, posiblemente por tratarse de un tamaño muestral pequeño, estando presente la afectación vascular en el 32 % de los pacientes con SB y manifestaciones neurológicas y en el 18,8 % en el caso de pacientes con SB sin afectación neurológica. También en este estudio turco (27) la presencia de aneurismas arteriales se asoció negativamente a la presencia del haplotipo HLA-B*51. Sin embargo, en otro estudio francés (24) se demostró que la presencia de HLA-B*51 incrementa el riesgo de recurrencia de NB. En nuestra cohorte la realización del HLA se hizo únicamente en el 20 % de los pacientes, estando presente el HLA-B*51 únicamente en el 40 %, no pudiendo demostrarse una asociación.

Los corticoides fueron el tratamiento más ampliamente utilizado en los pacientes con NB, además de colchicina en el 75 % de los pacientes e inmunosupresores en el 45 %. Una de las limitaciones más importantes de este estudio es que no se dispone de la información completa del tratamiento previo a los episodios ni posterior, al tratarse de un

estudio observacional retrospectivo, no pudiendo analizar por tanto resultados en cuanto a la eficacia de los distintos tratamientos en el NB.

El tratamiento de elección de las manifestaciones parenquimatosas del NB son los corticoides a dosis altas con un descenso lento posterior seguidos de un tratamiento inmunosupresor como la azatioprina, evitando la ciclosporina, pudiendo utilizarse anti-TNF α en casos refractarios (25).

Las manifestaciones neurológicas ocasionan una gran morbimortalidad y hasta un cuarto de los pacientes pueden llegar a presentar cierto grado de discapacidad (24,33). Es importante destacar que las recurrencias de los episodios neurológicos que cursan con afectación parenquimatosa son frecuentes, pudiendo ocurrir hasta en un tercio de los pacientes (24). El NB según algunas series es la segunda causa de mortalidad en el SB (57) y la mortalidad del NB es de aproximadamente un 10 % (24,54,58), relacionándose principalmente con una afectación neurológica progresiva, que se asocia a la duración del SB, la edad al diagnóstico del NB y a otros síntomas neurológicos como los síntomas motores, la disartria o síntomas cerebelosos distintos a la disartria (58). La cefalea tiene una asociación negativa con el desarrollo de una afectación neurológica progresiva y suele limitar el curso neurológico a un episodio único (58). En nuestra cohorte de pacientes con NB describimos una mortalidad baja, del 4 %, (relacionada con una afectación parenquimatosa con enfermedad progresiva), en comparación con otros estudios en los que la mortalidad oscila entre el 2-20 % (24,47,54,55). Probablemente esto también se debe a los criterios utilizados para el diagnóstico de NB en los diferentes estudios, teniendo en nuestra cohorte síntomas más leves como la cefalea o la meningitis aséptica (24).

8.2. *Síndrome de Budd-Chiari en el Síndrome de Behçet: una manifestación rara.*

Casos clínicos excepcionales. Artículos 2 y 3.

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) ocurre como consecuencia de la obstrucción al flujo de las venas suprahepáticas (desde las vénulas hepáticas hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha), en la mayoría de los casos secundario a trombosis de dicho territorio (59). El SBC puede ser primario, es decir, causado por trombosis aislada, o secundario a otras causas, tales como lesiones ocupantes de espacio, invasión secundaria a malignidad (síndromes mieloproliferativos por ejemplo) o infección parasitaria (59), siendo el SB una de las potenciales causas de SBC. El SBC es una manifestación rara en el SB, incluso en pacientes con manifestaciones vasculares, ocurriendo en un 1-5 % de estos pacientes (60,61). Esta manifestación es una de las causantes de mayor morbimortalidad junto con la afectación arterial pulmonar y las manifestaciones neurológicas (14). En áreas con mayor prevalencia de SB, como Turquía, el SB es la primera causa de SBC (4,14).

En la mayoría de los casos el SBC ocurre en varones (79-93 %), con un debut entre la 3ª y la 4ª década de la vida (41,61). El SBC se puede manifestar clínicamente de dos formas, una sintomática que conlleva una alta mortalidad (de hasta el 60 %), manifestándose con dolor abdominal, ascitis y circulación colateral en la pared abdominal, que puede ocasionar un fallo hepático agudo (ictericia, encefalopatía...) y otra forma silente que tiene un mejor pronóstico (con una mortalidad del 10 %), en la que no aparece ascitis pero sí circulación colateral eficiente (14,62) (figura 5). A largo plazo puede desarrollar complicaciones derivadas principalmente del desarrollo de cirrosis (hipertensión portal con sangrado por varices esofágicas, encefalopatía hepática, carcinoma hepatocelular) (63,64). Seyahi *et al.* (61) señalan cuáles podrían ser las características de los pacientes con SB y riesgo de desarrollo de SBC: varones jóvenes,

oclusión de la vena cava inferior, escasa afectación de la circulación portal, mala respuesta a intervenciones vasculares y escasa respuesta a anticoagulación en comparación con la inmunosupresión.

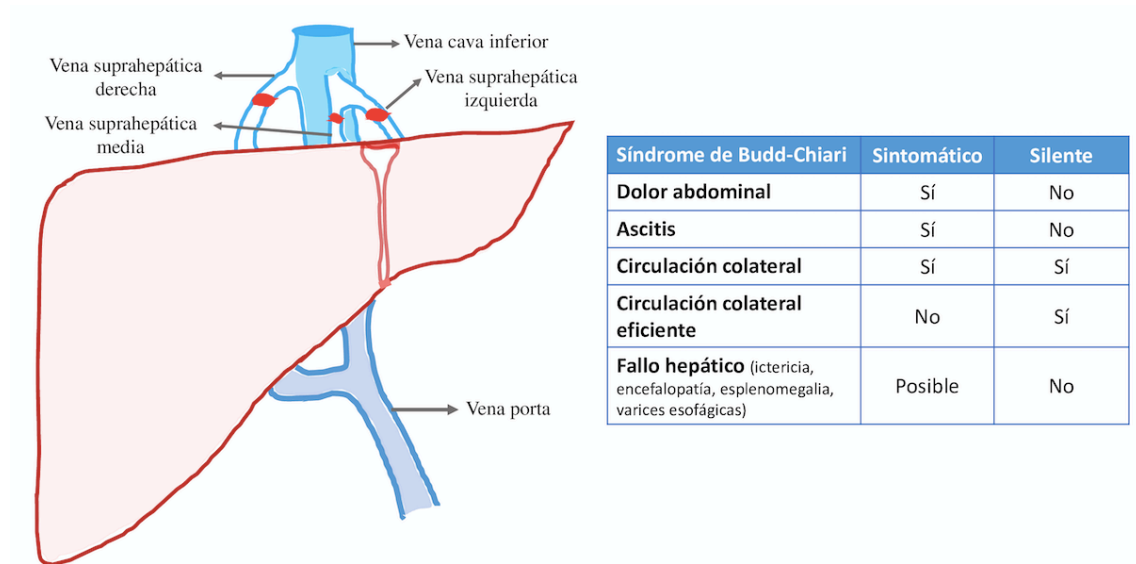


Figura 5: Representación esquemática del Síndrome de Budd Chiari. Síndrome de Budd-Chiari sintomático y silente.

El diagnóstico de sospecha del SBC se basa en la presencia de síntomas compatibles, junto con el hallazgo en las pruebas de laboratorio de alteración en la bioquímica hepática (aunque las enzimas hepáticas pueden ser normales en algún paciente) además de un gradiente de concentración en el líquido ascítico mayor a 1,1. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante pruebas de imagen como la ecografía doppler, la tomografía computarizada (TC) o la RM de venas hepáticas y vena cava inferior (63). Pruebas más invasivas como la venografía con contraste de las venas suprahepáticas continúan siendo el *gold estándar* para el diagnóstico si bien no suele ser necesaria su realización para confirmar el diagnóstico (63). La presencia de circulación colateral es un hallazgo distintivo en el SBC y puede estar presente hasta en el 80 % de los pacientes (63). La biopsia hepática no suele ser necesaria, aunque puede ayudar en el diagnóstico de casos complejos, evidenciando datos indirectos de obstrucción al flujo hepático (hepatopatía congestiva), además de necrosis centrolobulillar y hemorragia con

dilataciones de los sinusoides hepáticos y extravasación de los eritrocitos en el espacio de Disse (63). En las guías europeas para el estudio de las enfermedades vasculares hepáticas (59) se recomienda la anticoagulación como tratamiento del SBC por todas las causas para evitar la extensión de la trombosis. Esta recomendación se basa en estudios de cohortes retrospectivos y series de pacientes.

A continuación, se presentan dos casos clínicos de SBC en pacientes con SB.

8.2.1. Manejo del Síndrome de Budd-Chiari agudo en una paciente con Síndrome de Behçet: inmunosupresión y anticoagulación. Artículo 2.

Se describe el caso de una mujer joven con SBC sintomático con rápida progresión y datos de gravedad (*International Normalized Ratio* -INR- alargado espontáneamente hasta 1,74 y ascitis). Las pruebas de imagen revelaron una trombosis de la vena cava inferior además de las venas iliacas con extensión a las venas femorales, junto con trombosis de la vena suprahepática derecha y datos de isquemia en el lóbulo hepático derecho. Tras una anamnesis dirigida en las primeras horas de atención y habiendo descartado otras potenciales causas de SBC, se diagnosticó de SB dado que la paciente refería aftas orales, genitales y lesiones en la piel compatibles con eritema nodoso (figura 7), iniciándose tratamiento inmunosupresor con pulsos de metilprednisolona junto con ciclofosfamida, con una excelente evolución clínica en las siguientes 48 horas, con mejoría de la ascitis y el edema en miembros inferiores, además de la corrección del INR.

Los pacientes con SB y SBC en comparación con los pacientes con SB sin SBC suelen ser más jóvenes, por lo general varones, origen del Norte de África y asocian con frecuencia trombosis en otros territorios (41).



Figura 6. Afta genital y lesiones en la cara anterior de la tibia sugestivas de eritema nodoso.

Es necesario realizar un diagnóstico temprano para poder instaurar de manera precoz un tratamiento (41) y, tras haber descartado otras causas secundarias de SBC, habría que tener una alta sospecha clínica de SB, sin olvidar que el diagnóstico del SB es clínico y no existen pruebas que nos confirmen el diagnóstico. Esto es especialmente relevante puesto que la ausencia de inicio de tratamiento inmunosupresor en los primeros 6 meses se ha asociado con un peor pronóstico (61).

Un estudio observacional retrospectivo (61) analizó una cohorte de 2000 pacientes con SB entre los años 1977 y 2013, entre los que se encontraban 43 pacientes diagnosticados de SBC, dividiendo esta cohorte en dos grupos. Un primer grupo se formó con pacientes con SBC sintomático, es decir, con clínica relacionada con la disfunción hepática, y el segundo de SBC en pacientes asintomáticos. El tiempo de seguimiento medio de seguimiento del estudio fue de 9 años. En este estudio se identificaron los siguientes factores que se asociaron con un peor pronóstico: aparición de datos de hipertensión portal como la ascitis o las varices esofágicas, la trombosis de las tres venas suprahepáticas, la hipertrofia del caudado y la ausencia de tratamiento inmunosupresor en los primeros 6 meses del inicio de los síntomas. No se asoció reducción de mortalidad con el tratamiento anticoagulante ni tratamiento trombolítico. La principal causa de mortalidad (61) fue la descompensación de enfermedad hepática, con fallecimiento en los

dos primeros años de seguimiento. Cabe destacar que 6 de los 43 pacientes (todos del primer grupo) se diagnosticaron antes del año 1990, con una mortalidad del 100 % de los pacientes; ninguno recibió tratamiento con corticoides ni con inmunosupresores, tan solo diuréticos y anticoagulación. En el resto de pacientes diagnosticados entre el 1990 y el 2013 la mortalidad global fue del 48 %.

Es frecuente que el SBC en el SB se asocie con mayor frecuencia a trombosis de la vena cava inferior (41) y este hecho también ocurre en nuestro caso clínico, en el que la paciente no solo presentaba una trombosis de la vena suprahepática derecha, sino que también asociaba trombosis de la vena cava inferior, ambas venas ilíacas y femorales. En algunos estudios de series de casos retrospectivos parece que los pacientes con SB y SBC con trombosis además de la vena cava inferior tienen un peor pronóstico (65).

El tratamiento del SBC agudo en pacientes con SB se basa en la inmunosupresión, con o sin glucocorticoides (14,25). En este tipo de afectación se requiere un manejo temprano y agresivo, en la mayoría de los casos con pulsos de metilprednisolona (0,5-1 g/día durante 3-5 días) junto con ciclofosfamida intravenosa (500-1000 mg/mes durante 6-9 meses) (14,41,66). Los fármacos biológicos, como los anti-TNF α podrían utilizarse en este escenario clínico en caso de afectación refractaria, aunque el nivel de evidencia es III y el grado de recomendación es C (25). En un estudio francés (41) en el que se revisan 14 pacientes con SBC y SB, un 78,5 % de los pacientes recibió tratamiento con corticoides e inmunosupresores, precisando tratamiento invasivo el 36,3 % pacientes (trombolisis, tratamiento endovascular, cirugía y trasplante), con una mortalidad del 18,1 %. El 14,2 % de los pacientes recibió tratamiento solo con corticoides o inmunosupresores, precisando trombolisis un 50 % de ellos, sin registrarse mortalidad durante el seguimiento. El 7,1 % de los pacientes recibió únicamente anticoagulación, con evolución favorable sin registrarse mortalidad.

Existe controversia acerca del valor de la anticoagulación en la afectación vascular del SB, incluyendo el SBC, existiendo algún estudio retrospectivo que no muestra beneficio de su uso al añadirlo al tratamiento inmunosupresor, con las limitaciones propias de los estudios retrospectivos (61,66). Además, en los pacientes con SB hay que valorar el riesgo de sangrado y descartar la presencia de AAP que contraindique el inicio de anticoagulación (25). Si el riesgo de sangrado es bajo una vez descartados AAP puede utilizarse la anticoagulación en caso de trombosis refractarias (25).

En la última década, varios estudios han demostrado una mejora en la supervivencia del SBC con el intervencionismo, bien sea angioplastia o *stent* o con la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, de las siglas en inglés *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*), siendo este último incluso un tratamiento definitivo y no como puente a un eventual trasplante hepático (59,67). Sin embargo, la experiencia con los pacientes con SB y SBC es más limitada. Existe una serie de casos de 5 pacientes con SB y SBC del año 1999, en el cual la derivación portocava realizada quirúrgicamente mejoraba el daño hepático y las alteraciones hemodinámicas, prolongando la supervivencia y la calidad de vida (68). No existe una mención específica en las guías de la EULAR de 2018 de la realización de TIPS en el SBC en pacientes con SB (25). No obstante, es importante señalar el riesgo que existe en estos pacientes del fenómeno denominado patergia vascular tras la manipulación vascular, que en sí mismo puede ser un desencadenante para la inflamación vascular y en consecuencia una extensión de la trombosis ya existente (14,46,69). Nuestro grupo de estudio publicó un caso de un paciente con extensión de la trombosis de extremidades inferiores hacia la vena cava y trombosis intracardiaca en el ventrículo derecho tras realización de trombectomía farmacomecánica (69). Por tanto, el beneficio del TIPS en el paciente con SBC y SB no está aclarado con la evidencia actual y precisa de más estudios.

A pesar de la escasa evidencia, en este artículo proponemos, tras revisar la literatura, un algoritmo de manejo del SB y SBC. Como primera línea, tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores, considerando la anticoagulación en casos de trombosis refractaria siempre que no exista contraindicación, TIPS en caso de hipertensión portal refractaria, ausencia de mejoría con tratamiento médico, y/o angioplastia/*stent*/trombolisis y trasplante hepático en caso de fallo hepático agudo grave, ineficacia de TIPS o cirrosis avanzada (figura 7).

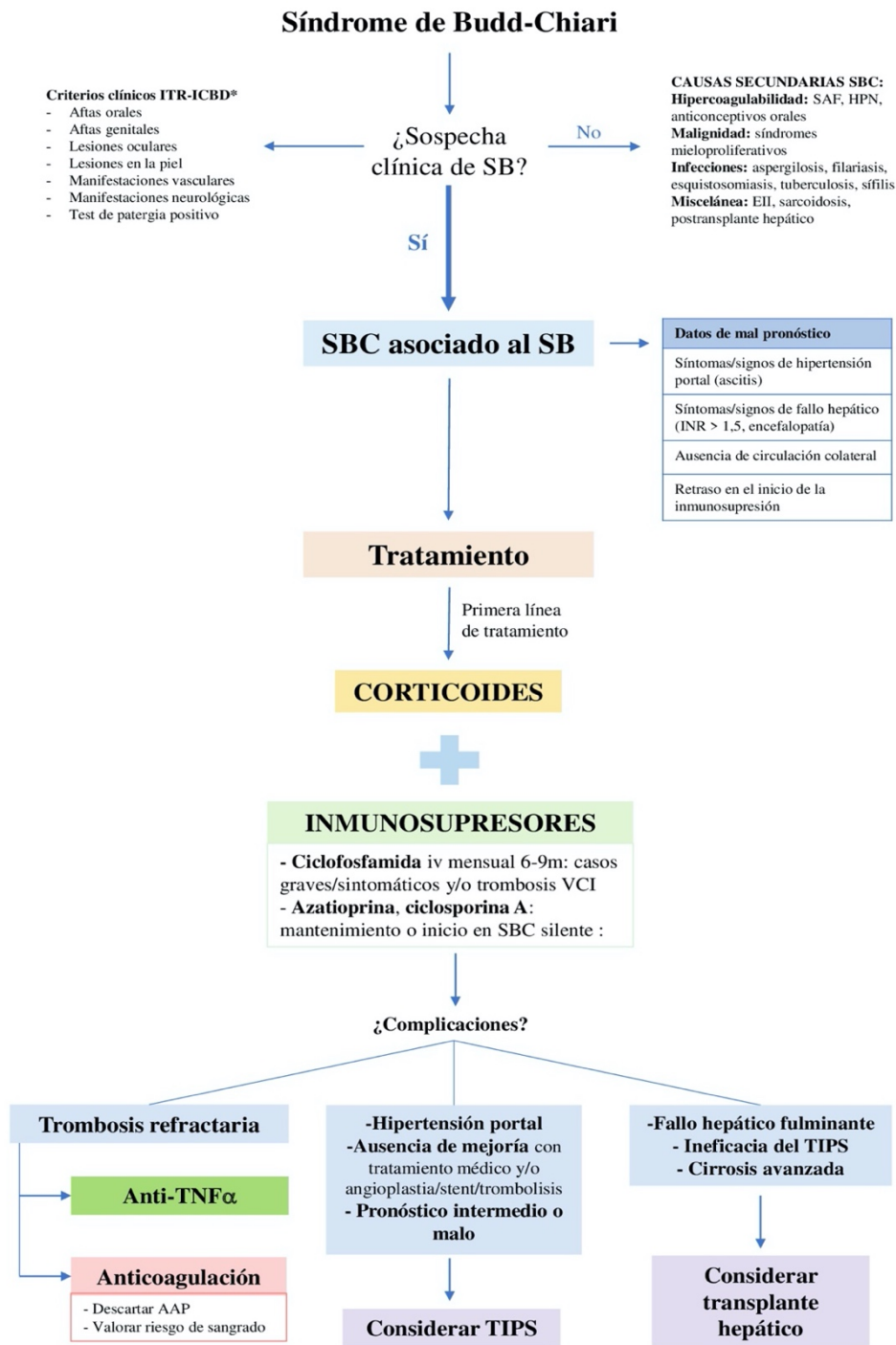


Figura 7: Algoritmo diagnóstico y terapéutico del Síndrome de Budd-Chiari en pacientes con Síndrome de Behçet. ITR-ICBD: *International Team for de Revision of the International Criteria for Behçet's Disease*. SB: síndrome de Behçet. SBC: síndrome de Budd-Chiari. SAF: síndrome antifosfolípido. HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna. EII: enfermedad inflamatoria intestinal. INR: *International Normalized Ratio*. iv: intravenosa. m: mensual. VCI: vena cava inferior. Anti-TNF α : AAP: aneurisma de arterias pulmonares. TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. Adaptado de Oblitas CM, Galeano-Valle F, Toledo-Samaniego N, Pinilla-Llorente B, Del Toro-Cervera J, Álvarez-Luque A, García-García A, Demelo-Rodríguez P. Budd-Chiari Syndrome in Behçet's Disease successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy: A case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res*. 2019 Feb;8(1):60-66.

8.2.2. *Manejo del Síndrome de Budd-Chiari crónico en un paciente con Síndrome de Behçet: shunt intrahepático portosistémico transyugular. Artículo 3.*

Describimos un caso complejo de BS y SBC subagudo-crónico. Se trata de un paciente de 20 años diagnosticado de SB y de SBC subagudo con trombosis de todas las venas suprahepáticas, además de trombosis extensa desde las venas ilíacas y toda la vena cava hasta la aurícula derecha, tratado hasta entonces con corticoides, ciclofosfamida, azatioprina y anticoagulación, con recanalización parcial de la vena suprahepática izquierda y resolución del trombo intracardiaco. Ingresó la primera vez por clínica neurológica con diagnóstico de NB realizado en base a hallazgos en RM cerebral y excluyendo otras posibles causas, tratándose con pulsos de metilprednisolona. Reingresó precozmente en la unidad de cuidados intensivos por un hematoma epidural que comprimía la cola de caballo, secundario a la realización de punción lumbar para el diagnóstico del episodio neurológico. Se suspendió la anticoagulación y se realizó cirugía descompresiva urgente sin mejoría de la paraplejia, iniciándose además tratamiento médico con somatostatina, lactulosa e infliximab (anti-TNF α) ante el posible riesgo de desarrollo de complicaciones neurológicas y/o descompensación de enfermedad hepática. Durante el ingreso presentó varios episodios de hematemesis por varices esofágicas grandes secundarias a hipertensión portal en el contexto de SBC, que requirieron tratamiento endoscópico y múltiples transfusiones de concentrados de hematíes. En este contexto se realizó TC abdominal que demostró la recurrencia de la trombosis venosa desde la aurícula derecha, vena cava, venas suprahepáticas, venas renales y ambas femorales, con desarrollo de circulación colateral evidente. Recibió tratamiento con pulsos de metilprednisolona (500 mg al día durante 3 días) y continuó tratamiento inmunosupresor con infliximab. Además del tratamiento médico se decidió colocar un

TIPS, sin presentar nuevos episodios de sangrado tras su colocación al mejorar la hemodinámica hepática.

El tratamiento inmunosupresor es el tratamiento de elección en el manejo del SB vascular, sin haberse aclarado por completo el papel de la anticoagulación en el seno de trombosis venosas en pacientes con SB (25), existiendo estudios retrospectivos en los que la anticoagulación añadida no muestra beneficio (66,70,71) y otros en los que la anticoagulación en pacientes con bajo riesgo de sangrado y tras descartar la existencia de aneurismas pulmonares se utiliza sobre todo en casos refractarios de trombosis junto con anti-TNF α (25,46). El papel del intervencionismo vascular en el SBC en pacientes con SB no está aclarado y existe riesgo de que ocurra el fenómeno de patergia vascular (14,46,69) y en las guías EULAR del manejo del SB (25) no se especifica ninguna recomendación a este respecto. Por este motivo, desde nuestro grupo, proponemos el algoritmo diagnóstico-terapéutico del punto 8.3.1 (figura 6), basándonos en lo publicado hasta ese momento. La primera línea de tratamiento sería la inmunosupresión precoz, planteando otras opciones terapéuticas como la anticoagulación o distintos procedimientos terapéuticos como segunda línea de tratamiento o en paralelo a la inmunosupresión en función del paciente y la situación clínica (72).

En este artículo hicimos una revisión sistemática de la literatura sobre los procedimientos vasculares venosos en los pacientes con SBC y SB, encontrando 12 artículos en total, la gran mayoría casos clínicos, una serie de casos, tres estudios prospectivos y tres estudios observaciones retrospectivos, con un total de 27 pacientes. El 33 % se trató con un procedimiento percutáneo y el 67 % con cirugía, precisando un paciente trasplante hepático tras fracaso del tratamiento endovascular, con una mortalidad del 15 %. Todos los pacientes recibieron tratamiento médico de manera concomitante (anticoagulación y/o inmunosupresión). Posterior a la publicación de este artículo, en el

año 2021, Akyol *et al.* (62) publicaron la serie más larga de SBC en SB, con un total de 61 pacientes. De esos 61 pacientes, 7 de ellos recibieron tratamiento endovascular, aunque en uno de ellos se intentó y no pudo realizarse. En la tabla 5 se resumen los estudios de la revisión.

Autores (año)	Tipo estudio	Número de pacientes*	Afectación vascular	Tratamiento (número de pacientes)	Vivo
Akyol <i>et al.</i> (2021)	EOR	6/61	TVC, BCS	Stents (2/6). TIPS (2/6). Cirugía (1/6). Trasplante hepático (1/6).	-
Desbois <i>et al.</i> (2015)	EOR	5/14	SBC	Trombolisis (2/5). Trombolisis y endovascular (1/5). Trombolisis, endovascular y trasplante hepático (1/5). Cirugía (1/5)	Sí (1/2). Sí Sí Sí
Tekbas <i>et al.</i> (2011)	EOR	2/10	SBC (2/10)	Stents (2/2)	Sí (2/2)
Akbas <i>et al.</i> (2007)	CC	1	TVC, BCS	Trombolisis	No
Han <i>et al.</i> (2005)	CC	1	SBC	Stent	Sí
Jiménez <i>et al.</i> (2004)	CC	1	SCB	Angioplastia	Sí
Kuniyoshi <i>et al.</i> (2002)	EOP	2/45	SBC	Cirugía (2/2)	Sí (1/2)
Orloff <i>et al.</i> (1999)	EOP	5/32	SBC	Shunt porto-cava (5/5)	Sí (4/5)
Danaci <i>et al.</i> (1993)	CC	1	SBC	Trombectomía	No
Al-Dalaan <i>et al.</i> (1991)	SC	2/3	SBC	Cirugía (2/2)	Sí (2/2)
Bismuth <i>et al.</i> (1990)	EOR	5/21	TVH	Cirugía (5/5)	Sí (5/5)
Orloff <i>et al.</i> (1989)	EOR	1/13	SBC	Shunt porto-cava	No
Wilkey <i>et al.</i> (1983)	CC	1	SBC	Cirugía	No

Tabla 5. Revisión de la literatura del tratamiento intervencionista del Síndrome de Budd-Chiari en el Síndrome de Behçet. EOR: estudio observacional retrospectivo. CC: caso clínico. EOP: estudio observacional prospectivo. SC: serie de casos. TVC: trombosis de la vena cava. SBC: síndrome de Budd-Chiari. TVH: trombosis de la vena hepática. TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. *: número de pacientes con SBC y SB que han recibido tratamiento intervencionista. -: desconocido.

Existe controversia acerca de los procedimientos invasivos en pacientes con SBC y SB por el riesgo de desarrollar un fenómeno de patergia vascular que empeore la trombosis y la situación clínica, si bien algunos pacientes seleccionados podrían beneficiarse de estos procedimientos, como son los pacientes muy sintomáticos y con alta riesgo de recurrencia, sobre todo si el SBC es refractario al tratamiento inmunosupresor (72). No existen recomendaciones específicas en referencia a la duración del tratamiento inmunosupresor tras la colocación de TIPS, aunque es necesario controlar la actividad inflamatoria antes y después de procedimiento (73).

En el caso clínico de este artículo se decidió realizar un procedimiento invasivo como es la colocación de TIPS porque, a pesar del tratamiento inmunosupresor, el paciente presentaba progresión de la trombosis y complicaciones graves derivadas de la hipertensión portal. Tras la colocación del TIPS el paciente presentó una adecuada evolución clínica y sin progresión posterior de la trombosis. Tras cuatro años del procedimiento y seguimiento hasta la publicación de este artículo el paciente se encontraba estable sin haber desarrollado complicaciones. Después de dos años de la publicación del artículo el paciente continúa estable, habiéndose retirado el tratamiento anticoagulante sin recidiva posterior de la trombosis.

El SBC en pacientes con SB en nuestro medio es una complicación rara, con una alta morbimortalidad y que, en algunos casos como el presentado, puede ser refractario al tratamiento médico, pudiendo beneficiarse estos pacientes de procedimientos invasivos para prevenir recurrencias y complicaciones.

8.3. Características clínicas y manejo de las trombosis venosas en pacientes con Síndrome de Behçet: estudio de casos y controles (artículo 4).

Realizamos un estudio de casos y controles en pacientes con SB para describir las características de los episodios de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y su tratamiento, así como las características diferenciales entre los pacientes con SB y ETV en comparación con los pacientes con SB sin ETV además de averiguar los posibles factores asociados al desarrollo de ETV. Para ello se incluyeron pacientes con diagnóstico de SB entre el 2006 y el 2018 en el HGUGM, realizándose una revisión de las historias clínicas, con información epidemiológica, de los síntomas, pruebas diagnósticas, evolución y tratamiento.

La muestra incluyó un total de 57 pacientes, con un 56,1 % de prevalencia de mujeres y una media de edad al diagnóstico de 34,7 (\pm 12,1) años, siendo casi el 90 % de los pacientes españoles. En comparación con lo descrito en la literatura, se muestra una distribución por sexos similar a la del Registro Español de SB (53), y acorde al resto de la literatura, en la que no existen diferencias de prevalencia según el sexo, aunque suele ser más grave en los varones (1,14). El seguimiento medio de los pacientes incluidos en el estudio fue de 10,5 (\pm 10,7) años. En la tabla 6 se muestra un resumen de las características basales de los pacientes, así como su distribución por grupos con y sin ETV. Se señalan en esta tabla aquellos síntomas que se asociaron al desarrollo de ETV y que se comentarán más adelante.

En algunas series, la prevalencia de las manifestaciones vasculares es de hasta el 40 %, aunque con una frecuencia variable según las series entre el 5-40 % (3,14,33,37,53,66,71). En nuestra serie, la prevalencia fue de un 21 % de ETV (12/57), muy similar a un estudio reciente (74) con un gran número de pacientes de SB (n = 2118) e idéntica prevalencia de ETV.

	Muestra total (%)	SB sin TV (%)	SB con TV (%)	P valor	OR
Hombres	43,8	37,8	66,7	0,143	3.23 (p > 0,05)
Espanoles	86	86,3	83,3	0,841	1,08 (p > 0,05)
Enfermedad autoimmune	3,5	2,2	8,3	0,889	4 (p > 0,05)
Edad al diagnóstico (años, media y DE)	34,7 ± 12,1	33,29 ± 13,41	31,4 ± 8,48	0,645	NC
Retraso diagnóstico (meses, media y DE)	14,7 ± 32,1	12,5 ± 36	21,7 ± 29,9	0,420	NC
Úlceras orales	98,2	97,7	100	0,473	NC
Úlceras genitales	80,7	80	83,3	0,879	1,25 (p > 0,05)
Uveítis	36,8	40	25	0,535	0,5 (p > 0,05)
Pseudofoliculitis	38,6	40	33,3	0,930	0,72 (p > 0,05)
Eritema nodoso	24,6	17,8	50	0,054	0,02 (p < 0,05)
Test de patergia realizado	19,3	20	16,7	0,879	NC
Test de patergia positivo	73	77,8	50	0,936	0,29 (p > 0,05)
Manifestaciones articulares	33,3	35,5	25	0,730	0,60 (p > 0,05)
Manifestaciones gastrointestinales	7	8,9	0	0,663	-
Manifestaciones neurológicas	43,9	37,8	66,7	0,143	-
Serositis	5,4	4,4	8,3	0,848	NC
Manifestaciones arteriales	7	2,2	25	0,206	NC
Fiebre	47,4	37,8	83,3	0,013	8,23 (p < 0,05)

Tabla 6: Resumen de características basales y diferenciales de los pacientes con Síndrome de Behçet con y sin trombosis venosa. Resumen de la tabla 1 del artículo Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, Del-Toro-Cervera J, Marra A, Proietti M, Demelo-Rodríguez P. Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet's syndrome: a single-center case-control study. Intern Emerg Med. 2020;15(4):635-644. SB: Síndrome de Behçet. ETV: enfermedad tromboembólica venosa. OR: odds ratio. DE: desviación estándar. NC: no calculado.

En total, en nuestra cohorte hubo 26 episodios de ETV, con una media de edad al diagnóstico de 31,2 (\pm 8,9) años, similar al resto de estudios (34,37,66,71,74–76). Algunos estudios incluyen tanto las manifestaciones arteriales como las venosas, y otros, como el estudio español (53) y el nuestro, que se centran en el estudio de las manifestaciones venosas. Esto puede limitar la comparación entre estudios y por tanto las conclusiones. El SB se distribuye igual en ambos sexos, pero las manifestaciones vasculares son más frecuentes en varones (14), hecho que también ocurre en este estudio (un 66,7 % de los pacientes con trombosis venosas fueron varones), similar a lo descrito en el registro español, 70,3 % (53), aunque por debajo de lo descrito en otros estudios realizados en Turquía (37) y en China (75), con un 91,8 % y un 82,7 % de preponderancia

en varones. Un estudio turco reciente (74) ha demostrado que el sexo masculino se asoció con un alto riesgo de afectación vascular.

Con frecuencia las manifestaciones vasculares se asocian a la presencia de fiebre, aumento de reactantes de fase aguda en la analítica y síntomas constitucionales, acompañados de los síntomas específicos según el tipo de afectación (4). En nuestra cohorte de pacientes, la presencia de fiebre y eritema nodoso se asoció al desarrollo de ETV, similar a los resultados del registro español. El eritema nodoso estaba presente en el 50 % de los pacientes de nuestra cohorte y Torgutalp *et al.* (74) describen una prevalencia similar, del 57 % en su cohorte de 460 pacientes con afectación vascular en los más de 2000 pacientes analizados con SB. Existen otros estudios que también han observado la asociación de las manifestaciones vasculares con el eritema nodoso (77,78). También se describe en la literatura una asociación negativa entre las manifestaciones articulares y la afectación vascular (74), postulando que posiblemente los pacientes con artritis se derivan antes a especialistas en Reumatología y por lo tanto reciben tratamiento con corticoides e inmunosupresores, si bien no se ha podido demostrar en nuestra cohorte este efecto protector.

En los pacientes con SB y ETV, el 83 % (10/12) de los pacientes no estaban diagnosticados de SB cuando ocurrió el primer episodio de ETV, con una media de retraso diagnóstico desde el primer episodio de ETV hasta el diagnóstico de SB de 3,5 (\pm 6,4) meses. En la literatura se describe (37,74) que el desarrollo del primer episodio de ETV tras el diagnóstico ocurre de manera temprana durante los 5 primeros años. De esos pacientes no diagnosticados, el 90 % ya cumplía criterios clínicos tanto de la ISGBD como de la ITR-ICBD, siendo este porcentaje similar al descrito en la literatura y un 10 % experimentaba el primer evento antes de cumplir los criterios (37), porcentaje que asciende hasta el 19 % en otro estudio turco (74). Está descrito que en un 20 % de los

pacientes la afectación vascular ocurre de manera simultánea con el debut de la enfermedad (14). El primer episodio de ETV en nuestra serie llevó al diagnóstico de SB en el 40 %, proporción mayor que en otros estudios (14,53), estando en nuestra serie solo un 16,7 % diagnosticados de SB antes del desarrollo del ETV, porcentaje mucho menor que el de otros estudios (37,71), y posiblemente relacionado con el menor índice de sospecha clínica de SB en comparación con otros países como Turquía con mayor prevalencia de SB. En otros estudios, el porcentaje de infradiagnóstico previo al debut de la manifestación es mucho menor, de un 10 % (1), posiblemente sesgado al ser estudios que se desarrollan en áreas geográficas con mayor prevalencia y, por lo tanto, con mayor sospecha clínica inicial. De esta forma, en nuestro medio, una alta sospecha clínica inicial permitirá un diagnóstico precoz y el inicio de tratamiento adecuado.

De los pacientes que presentaron ETV y que ya estaban diagnosticados de SB, la media de tiempo desde el diagnóstico al primer episodio de ETV fue de 20,1 (\pm 22.4) meses, y por tanto una manifestación temprana tras el diagnóstico (menos de 5 años), acorde con lo descrito (1,14).

En nuestra serie, y en concordancia con lo publicado (74), la ETV de extremidades inferiores fue el tipo más frecuente de afectación, hasta en el 70 % de los eventos. Además, nuestra serie muestra una frecuencia elevada de trombosis intracardiaca (11,5 %), que en la literatura oscila entre el 1,1 % y 2,3 % (37,53,66,71), con una frecuencia más similar en un estudio chino de un 8,6 % (75) y también una frecuencia alta de SBC, un 11,5 %, similar a la de un estudio libanés (76) pero más elevada que otros estudios en los que la frecuencia varía entre un 1,2 y 7,5 % (37,53,66,71,75). Uno de los casos de trombosis intracardiaca y el caso del SBC tratado con inmunosupresión y anticoagulación de nuestro grupo de estudio, estaban publicados ya en el momento de la publicación de este estudio. En comparación con lo descrito, en nuestra serie encontramos menor

frecuencia de TVSC (ningún caso), siendo común en otros estudios entre el 5,9-13,1 % (71,75,76), incluso en comparación con el estudio español, con una frecuencia del 8,8 %, y de trombosis de la vena de la retina (ningún caso en nuestra serie) y que ocurre hasta en el 4,4 % de los pacientes en el registro español (34). En la tabla 3 del artículo se reflejan las distintas frecuencias de las afectaciones vasculares.

	Número total de episodios	Porcentaje
TVP de EEII	16/27	61,5 %
TVP de EESS	0	0
TVS	5/26	19,2 %
TEP	3/26	11,5 %
TVC inferior	4/26	15,4 %
TVC superior	0	0
SBC	3/26	11,5 %
Trombosis intracardiaca	3/26	11,5 %
TVSC	0	0

Tabla 7. Frecuencia de la afectación vascular venosa. TVP: trombosis venosa profunda. EEII: extremidades inferiores. EESS: extremidades superiores. TVS: trombosis venosa superficial. TEP: tromboembolismo pulmonar. TVC: trombosis de vena cava. SBC: síndrome de Budd-Chiari. TVSC: trombosis venosa de senos cerebrales.

Es frecuente que durante el seguimiento los pacientes desarrollen recurrencias de los episodios de ETV, hasta en el 30-40 % de los casos (22,37,66,71), sin que se haya demostrado asociación con trombofilias (1,40). El estudio español, que es el estudio en el que las características basales de los pacientes son más similares, muestra un 19,4 % de recurrencias (34) y, sin embargo, el nuestro tiene una elevada tasa de recurrencias (50 %), la tasa más alta que hemos encontrado en la literatura. De ese 50 % de recurrencias, el 16,66 % presentó una recurrencia, el 50 % dos recurrencias, el 16,66 % tres recurrencias y el 16,66 % cuatro recurrencias. Así, la media de episodios de ETV por paciente en nuestro estudio fue de 2,2 episodios, frente a 1,17 episodios del estudio español (34) y mayor que en otros estudios (37,76), a excepción de un estudio francés (71) que muestra una media de 2 episodios de trombosis venosa por paciente. Esto posiblemente en parte sea debido a que la mayoría de los pacientes no estaban diagnosticados de SB cuando desarrollaron el primer episodio de ETV y entre los no diagnosticados, menos de la mitad

(el 40 %) fueron diagnosticados concomitantemente, siendo esto un factor limitante que pudo impedir el inicio un tratamiento correcto.

Un estudio francés demostró que el tratamiento inmunosupresor reduce las recurrencias de trombosis en comparación con la ausencia de tratamiento, con un *hazard ratio* de 0,27 (intervalo de confianza al 95 % 0,14-0,52, $p < 0,001$) (71). En nuestro estudio se muestra una reducción del riesgo de primer episodio de ETV en aquellos pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor previo. El 75 % de los pacientes fueron tratados con inmunosupresores tras el primero episodio de ETV, pero el tratamiento inmunosupresor tras el primer episodio de TV no afectó al riesgo de recurrencia. Es probable que la ausencia de significación estadística se deba a que el tamaño muestral de los pacientes con ETV fue reducido (en total 12 pacientes). Antes de la primera recurrencia, el 71,5 % de los pacientes recibían inmunosupresores y anticoagulación, solo el 7,1 % estaba en tratamiento con inmunosupresores sin anticoagulación y el 21,4 % solo con anticoagulación. Tras las recurrencias se inició tratamiento anticoagulante en todos los pacientes e inmunosupresores en el 91 %.

En cuanto a la anticoagulación, varios estudios retrospectivos no encuentran beneficio adicional con este tratamiento en la prevención de recurrencias, añadido al tratamiento inmunosupresor (66,70,71). La EULAR (25) recomienda el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores, considerando el inicio de anti-TNF α en casos de trombosis refractarias, considerando también en estos casos añadir anticoagulación si el riesgo de sangrado es bajo, aunque con un grado de evidencia bajo (IIC). En nuestra serie, todos los pacientes fueron tratados con anticoagulación tras el episodio de ETV. No existen ensayos clínicos controlados que demuestren la eficacia de estos tratamientos, existiendo controversia, variando el tratamiento según países, siendo más frecuente el añadir anticoagulación en América e Israel (hasta en un 87 %) que en Turquía (44 %)

(79), y concluyen que estas diferencias es probable que se deban a la variación de la frecuencia del SB entre países. Antes de plantear inicio de anticoagulación, es necesario descartar la presencia de aneurismas de arterias pulmonares por el alto riesgo de sangrado que conllevan (25,33,70,80). En nuestro estudio ninguno de los pacientes en los que se realizó una TC se demostró la presencia de aneurismas pulmonares, pero en ningún paciente con TVP que se trató con anticoagulación se realizó una TC para descartar la presencia de aneurismas pulmonares, aunque no hubo ninguna hemorragia asociada a la anticoagulación.

Este estudio tiene varias limitaciones. La primera de ellas es que se trata de un estudio retrospectivo que analiza una serie de casos, con todas las limitaciones propias de estos estudios (falta de datos, sesgo por falta de memoria y dificultad para analizar factores de confusión por ausencia de aleatorización, entre otros). Además, tiene un número pequeño de pacientes y eventos lo que dificulta el poder realizar análisis de regresión, así como encontrar asociaciones estadísticas. El estudio se realizó en un hospital terciario que puede dar lugar a un sesgo de selección con casos más graves y alguno de los resultados estadísticamente significativos pueden estar asociados a este hecho. Dado que se trata de una enfermedad con variación geográfica, las conclusiones no pueden generalizarse y no son aplicables a otras poblaciones.

Como conclusiones a este estudio, los pacientes con SB y ETV son pacientes jóvenes y el primer episodio de ETV condujo al diagnóstico de SB en un 40 % de los pacientes. Tanto el eritema nodoso como la fiebre se asociaron a un riesgo elevado de desarrollo de ETV. El tratamiento inmunosupresor mostró un efecto protector para el desarrollo del primer episodio de ETV y la tasa de recurrencias fue elevada.

8.4. Revisión: manifestaciones arteriales y venosas en el Síndrome de Behçet (artículo 5)

La afectación vascular en el SB es prevalente, especialmente en varones jóvenes. Son trombosis inflamatorias, que afectan frecuentemente al territorio venoso, pero también al arterial (3), con altas tasas de recurrencias de estos eventos vasculares, siendo un predictor de morbimortalidad (23). Un porcentaje no desdeñable de pacientes (hasta un 19 % en algunas series) (74) presenta afectación vascular antes de cumplir criterios, lo cual puede hacer difícil el diagnóstico y, por tanto, retrasar el tratamiento correcto, que es la inmunosupresión, con un papel controvertido de la anticoagulación. El tratamiento médico de las manifestaciones vasculares se basa en el uso de corticoides (pulsos de corticoides o corticoides orales según gravedad), junto con otros inmunosupresores como la ciclofosfamida (en casos graves o con gran afectación) o la azatioprina, y en casos refractarios el uso de anti-TNF α (figura 4).

En este artículo se hace una revisión de la afectación vascular en el SB, desde la fisiopatología, al tipo de afectación, tanto venosa (en lugares típicos -TVP de extremidades inferiores- y atípicos), como arterial, hasta el manejo de estas manifestaciones, con especial interés en este último punto, intentando unificar la literatura hasta la fecha y apuntando el rango de dosis de fármacos utilizado en los diferentes estudios analizados (tabla 7).

8.4.1. Afectación venosa: tipos y tratamiento.

Es la afectación vascular más frecuente y no están del todo aclarados los posibles factores de riesgo relacionados con su desarrollo. En nuestro estudio de casos y controles (81) tanto el eritema nodoso como la fiebre se asociaron a un mayor riesgo de desarrollo de trombosis. Un estudio turco del año 2021 (74) coincide con estos datos, siendo también

	TVS/TVP	Trombosis VC	SBC	Trombosis intracardiaca	TVSC	AAP	Otras arterias
TRATAMIENTO MÉDICO							
PULSOS DE CORTICOIDES	-	Metilprednisolona 1 g/día IV durante 3 días	Metilprednisolona 1 g/día IV durante 3 días	Metilprednisolona 1 g/día IV durante 3 días Dexametasona 40 mg/día IV durante 3 días	Metilprednisolona 1 g/día IV durante 5-7 días	Metilprednisolona 1 g/día IV durante 3 días	Metilprednisolona 1 g/día IV durante 3 días (antes y después de la cirugía)
CORTICOIDES	0.5-1 mg/kg diario	1 mg/kg diario	0.5-1 mg/kg diario	1 mg/kg diario	1 mg/kg diario	1 mg/kg diario	1 mg/kg diario
CICLOFOSFAMIDA	500- 1000 mg/mes, 6-9 pulsos IV	*500-1000 mg/mes 6-9 pulsos IV	*500-1000 mg/mes 6-9 pulsos IV	*500-1000 mg/mes 6-9 pulsos IV	No IS durante el primer episodio	*1000mg/mes 6-9 pulsos IV	1000 mg/mes 6-9 pulsos IV §
AZATIOPRINA	1-2,5mg/kg/día	♦2-2,5 mg/kg/día	♦2-2,5 mg/kg/día	♦2-2,5 mg/kg/día	No IS durante el primer episodio	♦2-2,5 mg/kg/día	2-2,5 mg/kg/día §
METOTREXATO	15-25 mg semanal	-	-	15 mg semanal	-	-	-
CICLOSPORINA A	3-5 mg/Kg/día	-	-	3-5 mg/Kg/día	No recomendado si afectación del SNC	-	-
INTERFERON α	3 MU diarias	-	-	9 MU 3 veces a la semana >>5 MU 3 veces a la semana	-	-	-
INFLIXIMAB	●3-5 mg/Kg cada 8 semanas IV	●5 mg/Kg/día cada 8 semanas IV	●5 mg/Kg/día cada 8 semanas IV	●5 mg/Kg/día cada 8 semanas IV	-	●5 mg/Kg/día cada 8 semanas IV	-
ADALIMUMAB	●40 mg cada 14 días SC	●40 mg cada 14 días SC	●40 mg cada 14 días SC	●40 mg cada 14 días SC	-	●40 mg cada 14 días SC	-
ANTICOAGULACIÓN (siempre con IS)	Podría añadirse	Podría añadirse	Podría añadirse	Podría añadirse Algunos resultados positivos	Parece segura durante un corto periodo de tiempo	Contraindicada	Podría añadirse
PROCEDIMIENTOS INVASIVOS							
CIRUGÍA	No recomendada	-	-	No recomendada salvo situación muy grave	-	Si situación clínica muy grave	Posible♦ A elección del cirujano
PROCEDIMIENTOS ENDOVASCULARES	No recoMendada	-	† TIPS † Angioplastia/stents	-	-	Si se necesita se prefiere a cirugía	Posible♦ A elección del cirujano

Tabla 8: Tratamiento del Síndrome de Behçet vascular: fármacos y dosis. *: Tratamiento de inducción. ♦: Tratamiento de mantenimiento. ●: Casos refractarios. §: Se prefiere ciclofosfamida a azatioprina. ◆: inmunosupresores antes y después del procedimiento. †: En casos seleccionados a pesar de tratamiento medico. TVS: trombosis venosa superficial. TVP: trombosis venosa profunda. VC: vena cava. SBC: síndrome de Budd-Chiari. TVSC: trombosis venosa de senos cerebrales. AAP: aneurismas de arterias pulmonares. IV: intravenoso. IS: inmunosupresores. MU: millones de unidades. TIPS: *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*. Adaptado de: Toledo-Samaniego N, Oblitas CM, Peñaloza-Martínez E, Del-Toro-Cervera J, Alvarez-Sala-Walther LA, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F. Arterial and venous involvement in Behçet's syndrome: a narrative review. J Thromb Thrombolysis. 2022; 54:162-1

el eritema nodoso un factor de riesgo para el desarrollo de manifestaciones vasculares, tanto venosas como arteriales. Torgutalp *et al.* (74) realizan un estudio retrospectivo de una cohorte de 2118 con SB y, entre ellos, 460 pacientes con afectación vascular, dividiéndolos en dos grupos: pacientes con TVS aislada y pacientes con afectación vascular (tanto arterial como venosa) independientemente de si presentan TVS o no. La TVS se puede considerar más una afectación cutánea que vascular y Torgutalp *et al.* (74) han demostrado que la TVS es un factor de riesgo asociado a otros eventos vasculares (tanto trombosis venosas como afectación arterial), sugiriendo que en caso de que un paciente con SB presente TVS requiere de un seguimiento más estrecho, si bien son resultados obtenidos de un estudio retrospectivo. En otros estudios se ha intentado relacionar el grosor de la pared venosa con el riesgo de desarrollo de trombosis, dado que el grosor de la pared es significativamente mayor en pacientes con SB en comparación con controles sanos y con pacientes con espondilitis anquilosante, siendo esta determinación aun mayor en pacientes con SB y afectación vascular (82). Seyahi *et al.* (82) sugieren que el grosor de la pared venosa podría ser útil para identificar pacientes con primer episodio de ETV en riesgo de desarrollar SB.

Trombosis venosa superficial y profunda

La TVS y la TVP son la forma más frecuente de trombosis venosa en el SB hasta en el 70 % de los pacientes (3,74). La mayoría de la afectación venosa en el SB está causada por TVP de las extremidades inferiores (3). Las complicaciones a largo plazo de la TVP de extremidades inferiores son frecuentes, especialmente el síndrome posttrombótico, que puede ocurrir hasta en un cuarto de los pacientes, sobre todo en aquellos con trombosis recurrentes (3,25,42).

El tratamiento de la TVP se basa en el uso de glucocorticoides e inmunosupresores, como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina, sin existir evidencia

que avale el uso de uno frente a otro (25). Debido a la naturaleza inflamatoria del trombo venoso, el papel de la anticoagulación en estos pacientes es controvertido, y existen varios estudios retrospectivos (66,70,71) en los que el riesgo de recurrencia de trombosis venosa fue más elevado en pacientes tratados con anticoagulación solo comparados con aquellos tratados con inmunosupresión. En nuestro estudio descrito en el punto 8.4 además se observó un papel protector de los inmunosupresores en el desarrollo del primer episodio de ETV. En caso de iniciarse anticoagulación es obligatorio descartar la presencia de aneurismas de arterias pulmonares (25). No existen datos acerca del uso de anticoagulantes orales directos en el SB (83). Por otro lado, un estudio de Seyahi *et al.* (84) mostró que la ausencia de anticoagulación podría aumentar el riesgo de desarrollo de síndrome posttrombótico, algo que no se consiguió demostrar en otro estudio retrospectivo (85). Por lo tanto, la anticoagulación en pacientes con afectación venosa en el SB continúa siendo un tema de debate y se necesitan estudios prospectivos y/o ensayos clínicos para determinar su papel en estos pacientes.

Trombosis de la vena cava inferior y superior

La vena cava superior e inferior se afectan con la misma frecuencia en el SB (37,75,77,83) (y el SB es la causa más frecuente no neoplásica de síndrome de la vena cava inferior (83,86). El tratamiento recomendado por la EULAR (25) es similar al de la TVP, con uso de ciclofosfamida como inmunosupresor en casos de trombosis extensa o que incluya la vena cava inferior.

Síndrome de Budd Chiari

El SB es una causa frecuente de SBC en países con alta prevalencia, hasta un 10-15% del total de SBC, aunque es una afectación vascular menos frecuente en el SB, con una prevalencia del 1-5% (60,61). Por lo general se suele presentar junto con trombosis de la vena cava (45,60,87), y rara vez se afecta la vena porta (61). El tratamiento se basa

en el uso de corticoides, inmunosupresores como la ciclofosfamida, especialmente en casos graves, aunque puede utilizarse azatioprina o ciclosporina e incluso anti-TNF α en casos refractarios (25). La anticoagulación como se ha comentado continúa siendo un tema de debate. En cuanto a los procedimientos invasivos se reservan para las formas crónicas y se deben evitar en la fase aguda por su potencial riesgo de desarrollo de fenómeno de patergia vascular (41,61,88).

Trombosis intracardiaca

Por lo general suele ocurrir en cavidades derechas, especialmente en el ventrículo derecho, con una baja tasa de recurrencias (89,90). Suele ocurrir en varones principalmente (87%) entre los 30 y 40 años (89,90). Hay que reseñar que, en casos de trombosis intracardiaca sin causa clara en pacientes varones jóvenes hay que descartar la presencia de SB (46,89). La presencia de trombosis intracardiaca suele asociar otros eventos vasculares, incluyendo afectación arterial pulmonar (14,46,89–91).

En cuanto al tratamiento, al igual que en el resto de manifestaciones, se basa en estudios retrospectivos, e incluye colchicina (92), corticoides y otros inmunosupresores como interferón α , ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, talidomida y metotrexato (45,46,89,91,92). En cuanto a la anticoagulación, aunque no se recomienda, existen estudios con resultados positivos en combinación con inmunosupresores, en pacientes con bajo riesgo hemorrágico (45,46,69). En casos refractarios se puede utilizar anti-TNF α . La cirugía solo debería considerarse en casos graves (insuficiencia valvular, principalmente aórtica), y refractarios a pesar de tratamiento médico optimizado, asumiendo el riesgo de patergia vascular y/o recurrencias de trombosis (14,69). Tras el tratamiento, la tasa de resolución es de hasta el 80% (45,46,89–91).

Trombosis venosa de senos cerebrales

La afectación del SNC es poco frecuente, en torno al 5-10% de la afectación vascular, siendo más frecuente en varones jóvenes (27,93). Es raro que en un mismo paciente coexista afectación parenquimatosa en el SNC y afectación vascular cerebral (28,94). En los pacientes con NB, la TVSC oscila entre el 2 y el 40% (27) y en los pacientes con Behçet vascular el porcentaje es menor, entre el 0 y el 13% según las series (37,66,71,75,81). Si existe una TVSC en un paciente con SB se recomienda buscar afectación extracraneal (25).

El tratamiento de la TVSC según la EULAR (25) son las dosis altas de glucocorticoides con un descenso de la dosis progresivo, sin añadir otros inmunosupresores ya que no parece que hayan demostrado claros beneficios. En casos refractarios se puede plantear el uso de fármacos anti-TNF α . En estudios retrospectivos (27,94,95) la anticoagulación parece segura durante cortos periodos de tiempo, siendo una recomendación IIIC de la EULAR (25).

8.4.2. Afectación arterial: tipos y tratamiento

La afectación arterial es una característica única de los pacientes con SB (4), siendo posiblemente la única enfermedad inflamatoria crónica que causa afectación arterial pulmonar, visceral y periférica, además de afectación venosa (3). La formación de aneurismas es lo más frecuente en la afectación arterial, pero también pueden existir oclusiones y estenosis arteriales (91,96). Un tercio de los pacientes con afectación arterial tienen afectación en múltiples territorios (91,96). En cuanto a los factores de riesgo de desarrollo de aneurismas arteriales se encuentran el fenómeno de patergia, estenosis u oclusiones arteriales, así como trombosis arteriales (91). En comparación con la afectación venosa, la afectación arterial es rara y ocurre entre un 1 a un 7% de los pacientes (3,96). Al igual que la afectación venosa, la afectación arterial es más frecuente

en varones jóvenes, en la cuarta década de la vida y suele aparecer unos años tras el diagnóstico del SB (3,91,96). La fiebre, síntoma frecuente en pacientes con afectación venosa, también es frecuente en los pacientes con afectación arterial (96). La morbimortalidad está incrementada si existe afectación arterial, relacionándose principalmente con la presencia de aneurismas, sobre todo en la aorta torácica y las arterias pulmonares (3,91,97,98). Las principales localizaciones de afectación arterial son la aorta, la femoral, las arterias pulmonares e iliacas (91,96,99).

El tratamiento indicado en estos casos es la inmunosupresión. Inicialmente con dosis altas de glucocorticoides seguidas de ciclofosfamida, pudiendo utilizar anti-TNF α en casos refractarios (25,100).

Afectación arterial pulmonar

Existen dos formas de afectación pulmonar en el SB: los aneurismas de las arterias pulmonares (AAP) y trombosis de las arterias pulmonares (97). Los AAP son más frecuentes en varones, con una prevalencia que varía mucho en función de las series, oscilando entre el 1 y el 18% (100,101). Los síntomas de los AAP son muy variables, desde fiebre, tos, dolor torácico hasta disnea o hemoptisis grave (97,101). Es frecuente que coexista la afectación arterial pulmonar y la afectación venosa, siendo infrecuente su asociación con afectación arterial periférica (80,97).

El tratamiento de los AAP son las dosis altas de glucocorticoides junto con ciclofosfamida seguido de tratamiento a largo plazo con azatioprina (25,100,102). Con este tratamiento se consigue una remisión del 70%, aunque con una tasa alta de recurrencias (20%) y mortalidad (26%) (100). Los anti-TNF α se reservan para casos refractarios. La cirugía, excepto en casos muy graves con riesgo alto de mortalidad sin ella, no se recomienda y se prefiere el tratamiento endovascular (embolización) (25,100). La anticoagulación está contraindicada por el alto riesgo de sangrado (3,25).

Afectación de la aorta y de las arterias periféricas

La aorta es la arteria más afectada, especialmente la aorta abdominal, seguida de la afectación coronaria, las femoral superficial, la subclavia y la poplítea (91).

El tratamiento de los aneurismas consiste en glucocorticoides e inmunosupresores (ciclofosfamida) de acuerdo con las últimas recomendaciones de la EULAR (25). El tratamiento inmunosupresor en estos casos es necesario previo a la intervención quirúrgica para disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias (25). La cirugía o los procedimientos endovasculares (colocación de *stent*) no deben demorarse si el paciente está sintomático (25). La elección de la técnica quirúrgica va a depender de tamaño del aneurisma y de la experiencia del cirujano (25). El riesgo de rotura se relaciona con el tamaño del aneurisma, pero las roturas espontáneas graves en el SB son raras (103).

Afectación coronaria

Pueden verse afectadas hasta en el 10% de los casos de afectación arterial en los pacientes con SB, diagnosticándose alrededor de la cuarta década de la vida y debutando como un síndrome coronario agudo, asociando un peor pronóstico (91,104) Pueden ocurrir estenosis, oclusiones y pseudoaneurismas. En cuanto al tratamiento es similar al descrito para la afectación arterial comentado previamente.

9. Conclusiones

9.1. Neuro-Behçet

La prevalencia del neuro-Behçet en nuestra cohorte de pacientes fue elevada, de un 43,8%.

La fiebre y la presencia de pseudofoliculitis fueron los síntomas que se asociaron al desarrollo de manifestaciones neurológicas en pacientes con síndrome de Behçet.

La mortalidad en nuestra cohorte de pacientes con neuro-Behçet fue baja, de un 4%.

9.2. Behçet vascular

La prevalencia de trombosis venosa en pacientes con síndrome de Behçet fue del 21%, siendo la presencia de fiebre y el eritema nodoso los síntomas que se asociaron a su desarrollo.

La tasa de recurrencias fue elevada, ocurriendo en la mitad de los pacientes y posiblemente en relación con la ausencia de diagnóstico de síndrome de Behçet al momento de diagnóstico de la trombosis venosa. No hubo eventos hemorrágicos relacionados con el uso de la anticoagulación ni mortalidad relacionada con los eventos vasculares. El uso de inmunosupresión demostró una reducción del riesgo de desarrollo de primer episodio de trombosis venosa.

10. Referencias

1. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):677-89.
2. Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's Syndrome as a Model of Thrombo-Inflammation: The Role of Neutrophils. *Front Immunol.* 2019;10:1085.
3. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med.* 2019;14(5):645-52.
4. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: A contemporary view. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(2):107-19.
5. Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2017;49(3):438-43.
6. Capittini C, Rebuffi C, Lenti MV, Di Sabatino A, Tinelli C, Martinetti M, et al. Global Meta-Analysis on the Association between Behcet Syndrome and Polymorphisms from the HLA Class I (A, B, and C) and Class II (DRB1, DQB1, and DPB1) Genes. *Dis Markers.* 021 Dec 13;2021:9348697.
7. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'—unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):731-40.
8. Xavier JM, Shahram F, Sousa I, Davatchi F, Matos M, Abdollahi BS, et al. *FUT2*: filling the gap between genes and environment in Behçet's disease? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):618-24.
9. Wacklin P, Mäkivuokko H, Alakulppi N, Nikkilä J, Tenkanen H, Rabinä J, et al. Secretor Genotype (*FUT2* gene) Is Strongly Associated with the Composition of Bifidobacteria in the Human Intestine. Otto M, editor. *PLoS ONE.* 2011;6(5):e20113.

10. Takeuchi M, Kastner DL, Remmers EF. The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:137-48.
11. Papoutsis N, Abdel-Naser M, Altenburg A et al. Behçet ' s disease in Germany and the municipality of Berlin. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(42):S125.
12. Kappen JH, van Dijk EHC, Baak-Dijkstra M, van Daele PLA, Lam-Tse WK, van Hagen PM, et al. Behçet's disease, hospital-based prevalence and manifestations in the Rotterdam area. *Neth J Med.* 2015;73(10):471-7.
13. Mat MC, Sevim A, Fresko İ, Tüzün Y. Behçet's disease as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):435-42.
14. Seyahi E. Behçet's disease: How to diagnose and treat vascular involvement. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(2):279-95.
15. Mazzocchi G, Matarangolo A, Rubino R, Inglese M, De Cata A. Behçet syndrome: from pathogenesis to novel therapies. *Clin Exp Med.* 2016;16(1):1-12.
16. Melikoglu M, Kural-Seyahi E, Tascilar K, Yazici H. The Unique Features of Vasculitis in Behçet's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008;35(1-2):40-6.
17. Pearce JMS. Disease, diagnosis or syndrome? *Pract Neurol.* 2011;11(2):91-7.
18. Yazici H. Behçet syndrome as a construct. *Turk J Med Sci.* 2020;50(SI-2):1585-6.
19. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group por Behçet's Disease. *Lancet.* 1990; 335(8697): 1078-80
20. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD), Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Crook JE, Sadeghi-Abdollahi B, et al. 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(3):338-47.

21. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Huong DLT, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2806-12.
22. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Autoimmun Highlights.* 2016;7(1):4.
23. Fei Y, Li X, Lin S, Song X, Wu Q, Zhu Y, et al. Major vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective study of 796 patients. *Clin Rheumatol.* 2013;32(6):845-52.
24. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon M, Depaz R, Le Thi Huong Boutin D, et al. Long-Term Outcome of Neuro-Behçet's Disease: Outcome of Neuro-Behçet's Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1306-14.
25. 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(6):808-818.
26. Alpsy E, Leccese P, Emmi G, Ohno S. Treatment of Behçet's Disease: An Algorithmic Multidisciplinary Approach. *Front Med.* 2021;8:624795.
27. Houman MH, Bellakhal S, Salem TB, Hamzaoui A, Braham A, Lamloum M, et al. Characteristics of neurological manifestations of Behçet's disease: A retrospective monocentric study in Tunisia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(10):2015-8.
28. Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, Yadollahikhales G, Safari A, Sahraian MA, et al. Neuro-Behçet's disease: An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;39:101906.
29. Kidd DP. Neurological complications of Behçet's syndrome. *J Neurol.* 2017;264(10):2178-83.
30. Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):192-204.

31. Bitik B, Tufan A, Sahin K, Karadag YS, Sandikci SC, Mercan R, et al. The association between the parenchymal neurological involvement and posterior uveitis in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(6 Suppl 102): 82-85
32. Suwa A, Horita N, Ishido T, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, et al. The ocular involvement did not accompany with the genital ulcer or the gastrointestinal symptoms at the early stage of Behçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):357-62.
33. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The Long-Term Mortality and Morbidity of Behçet Syndrome: A 2-Decade Outcome Survey of 387 Patients Followed at a Dedicated Center. *Medicine (Baltimore)*.2003;82(1):60-76.
34. Rodríguez-Carballeira M, Solans R, Larrañaga JR, García-Hernández FJ, Ríos-Fernández R, Nieto J, et al. Venous thrombosis and relapses in patients with Behçet's disease. Descriptive analysis from Spanish network of Behçet's disease (REGEB cohort). *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6 Suppl 115):40-4.
35. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Kötter I, et al. Gender-specific differences in Adamantiades–Behçet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology*. 2015;54(1):121-33.
36. Fabiani C, Vitale A, Orlando I, Sota J, Capozzoli M, Franceschini R, et al. Quality of life impairment in Behçet's disease and relationship with disease activity: a prospective study. *Intern Emerg Med*. 2017;12(7):947-55.
37. Tascilar K, Melikoglu M, Ugurlu S, Sut N, Caglar E, Yazici H. Vascular involvement in Behçet's syndrome: a retrospective analysis of associations and the time course. *Rheumatology*. 2014;53(11):2018-22.
38. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Amedei A, Niccolai E, D'Elia MM, et al. Thrombosis in vasculitis: from pathogenesis to treatment. *Thromb J*. 2015;13(1):15.

39. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(8):519-31.
40. Leiba M. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1445-9.
41. Desbois AC, Rautou PE, Biard L, Belmatoug N, Wechsler B, Resche-Rigon M, et al. Behcet's disease in budd-chiari syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):104.
42. Ozguler Y, Hatemi G, Cetinkaya F, Tascilar K, Hamuryudan V, Ugurlu S, et al. Clinical course of acute deep vein thrombosis of the legs in Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(4):799-806
43. Ugurlu S, Seyahi E, Oktay V, Kantarci F, Tuzun H, Yigit Z, et al. Venous claudication in Behçet's disease. *J Vasc Surg.* 2015;62(3):698-703.e1.
44. Seyahi E, Yazici H. To anticoagulate or not to anticoagulate vascular thrombosis in Behçet's syndrome: an enduring question. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(1 Suppl95):S3-4.
45. Ghorbel IB, Belfeki N, Houman MH. Intracardiac thrombus in Behçet's disease. *Reumatismo.* 2016;68(3):148-53.
46. Wang H, Guo X, Tian Z, Liu Y, Wang Q, Li M, et al. Intracardiac thrombus in patients with Behcet's disease: clinical correlates, imaging features, and outcome: a retrospective, single-center experience. *Clin Rheumatol.* 2016;35(10):2501-7.
47. Domingos J, Ferrão C, Ramalho J, Rodrigues T, Moreira B, Santos E, et al. Characteristics of Neuro-Behçet's Disease in a Case-Series from a Single Centre in Northern Portugal. *Eur Neurol.* 2015;73(5-6):321-8.
48. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol.* 2003;42(5):346-51.

49. Talarico R, Baldini C, Tani C, Mosca M, Bombardieri S. Behçet's disease: features of neurological involvement in a dedicated centre in Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(3 Suppl 72):S69-72.
50. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain*. 1999;122(11):2183-94.
51. Farah S, Al-Shubaili A, Montaser A, Hussein JM, Malaviya AN, Mukhtar M, et al. Behçet's syndrome: a report of 41 patients with emphasis on neurological manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):382-4.
52. Rampello L, Malaguarnera M, Rampello L, Nicoletti G, Battaglia G. Stabbing headache in patients with autoimmune disorders. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(6):751-3.
53. Rodríguez-Carballeira M, Alba MA, Solans-Laqué R, Castillo MJ, Ríos-Fernández R, Larrañaga JR, et al. Registry of the Spanish network of Behçet's disease: a descriptive analysis of 496 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4 Suppl 84):S33-9.
54. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Taşçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain*. 1999;122(11):2171-82.
55. Riera-Mestre A, Martínez-Yelamos S, Martínez-Yelamos A, Ferrer I, Pujol R, Vidaller A. Clinicopathologic features and outcomes of neuro-Behçet disease in Spain: A study of 20 patients. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):536-41.
56. Ait Ben Haddou EH, Imounan F, Regragui W, Mouti O, Benchakroune N, Abouqal R, et al. Neurological manifestations of Behçet's disease: Evaluation of 40 patients treated by cyclophosphamide. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(4):344-9.
57. Yazici H, Esen F. Mortality in Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5 Suppl 51):S138-40.

58. Siva A, Kantarci OH, Saip S, Altintas A, Hamuryudan V, Yazici H, et al. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*. 248(2):95-103.
59. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol*. 2016;64(1):179-202.
60. Sakr MA, Reda MA, Ebada HE, Abdelmoaty AS, Hefny ZM, Ibrahim ZH, et al. Characteristics and outcome of primary Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(4):503-12.
61. Seyahi E, Caglar E, Ugurlu S, Kantarci F, Hamuryudan V, Sonsuz A, et al. An outcome survey of 43 patients with Budd-Chiari syndrome due to Behçet's syndrome followed up at a single, dedicated center. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):602-9.
62. Akyol L, Toz B, Bayındır Ö, Zengin O, Cansu D, Yiğit M, et al. Budd-Chiari syndrome in Behçet's disease: a retrospective multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):177-86.
63. Goel RM, Johnston EL, Patel KV, Wong T. Budd-Chiari syndrome: investigation, treatment and outcomes. *Postgrad Med J*. 2015;91(1082):692-7.
64. Valla DC. Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. enero de 2009;50(1):195-203.
65. Bayraktar Y, Balkanci F, Bayraktar M, Calguneri M. Budd-Chiari syndrome: a common complication of Behçet's disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(5):858-62.
66. Alibaz-Oner F, Karadeniz A, Ylmaz S, Balkar A, Kimyon G, Yazc A, et al. Behçet Disease With Vascular Involvement: Effects of Different Therapeutic Regimens on the Incidence of New Relapses. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):e494.
67. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. TIPS for Budd-Chiari Syndrome: Long-Term Results and Prognostics Factors in 124 Patients. *Gastroenterology*. 2008;135(3):808-15.

68. Orloff LA, Orloff MJ. Budd-Chiari syndrome caused by Behçet's disease: treatment by side-to-side portacaval shunt. *J Am Coll Surg.* 1999;188(4):396-407.
69. Galeano-Valle F, Demelo-Rodriguez P, Álvarez-Sala-Walther L, Pinilla-Llorente B, Echenagusia-Boyra MJ, Rodriguez-Abella H, et al. Intracardiac thrombosis in Behçet's Disease successfully treated with immunosuppressive agents: A case of vascular pathergy phenomenon. *Intractable Rare Res.* 2018;7(1):54-7.
70. Ahn JK, Lee YS, Jeon CH, Koh EM, Cha HS. Treatment of venous thrombosis associated with Behcet's disease: immunosuppressive therapy alone versus immunosuppressive therapy plus anticoagulation. *Clin Rheumatol.* 2008;27(2):201-5.
71. Desbois AC, Wechsler B, Resche-Rigon M, Piette JC, Huong DLT, Amoura Z, et al. Immunosuppressants reduce venous thrombosis relapse in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2753-60.
72. Oblitas CMA, Galeano-Valle F, Toledo-Samaniego N, Pinilla-Llorente B, Toro-Cervera JD, Álvarez-Luque A, et al. Budd-Chiari Syndrome in Behçet's Disease successfully managed with immunosuppressive and anticoagulant therapy: A case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res* 2019;8(1):60-66.
73. Park MC, Hong BK, Kwon HM, Hong YS. Surgical outcomes and risk factors for postoperative complications in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol.* 2007;26(9):1475-80.
74. Torgutalp M, Sahin Eroglu D, Sezer S, Yayla ME, Karatas G, Uslu Yurteri E, et al. Analysis of vascular involvement in 460 patients with Behçet's syndrome: Clinical characteristics and associated factors. *Joint Bone Spine.* 2022;89(2):105277.
75. Wu X, Li G, Huang X, Wang L, Liu W, Zhao Y, et al. Behçet's Disease Complicated with Thrombosis: A Report of 93 Chinese Cases. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(28):e263.

76. Tohmé A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E. Vascular manifestations of Behçet's disease. *Joint Bone Spine*. 2003;70(5):384-9.
77. Düzgün N, Ateş A, Aydintuğ Ot, Demir Ö, Ölmez Ü. Characteristics of vascular involvement in Behçet's disease. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(1):65-8.
78. Cebeci F, Onsun N, Ulusal HA, Inan B. The relationship between deep vein thrombosis and erythema nodosum in male patients with Behçet's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(21):3145-8.
79. Tayer-Shifman OE, Seyahi E, Nowatzky J, Ben-Chetrit E. Major vessel thrombosis in Behçet's disease: the dilemma of anticoagulant therapy – the approach of rheumatologists from different countries. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(5):735-40.
80. Hamuryudan V, Er T, Seyahi E, Akman C, Tüzün H, Fresko I, et al. Pulmonary artery aneurysms in Behçet syndrome. *Am J Med*. 2004;117(11):867-70.
81. Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, Del-Toro-Cervera J, Marra A, Proietti M, et al. Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet's syndrome: a single-center case-control study. *Intern Emerg Med*. 2020;15(4):635-44.
82. Seyahi E. Venous involvement in inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(1):29-34.
83. Hamzaoui A, Fatima J, Thouraya BS, Khanfir Monia S, Ghorbel Imed B, Mounir L, et al. Vena cava thrombosis in Behçet's disease. *Anadolu Kardiyol Derg Anatol J Cardiol*. 2014;14(3):292-3.
84. Seyahi E, Cakmak OS, Tutar B, Arslan C, Dikici AS, Sut N, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Lower-extremity Vein Thrombosis in Behçet Syndrome: An Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(44):e1899.

85. Aksoy A, Colak S, Yagiz B, Coskun BN, Omma A, Yildiz Y, et al. Predictors for the risk and severity of post-thrombotic syndrome in vascular Behçet's disease. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* n 2021;9(6):1451-9.
86. Thomas I, Helmold ME, Nychay S. Behçet's disease presenting as superior vena cava syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(5 Pt 2):863-5.
87. Cansu DU, Temel T, Erturk A, Kasifoglu T, Acu B, Korkmaz C. The Long-Term Outcomes for Patients with Budd-Chiari Syndrome Caused by Behçet's Disease: A Case Series on the Results, from Cirrhosis to Death. *Hepat Mon.* 2016;16(10):e32457.
88. Oblitas CM, Toledo-Samaniego N, Fernández-Yunquera A, Díaz-Fontenla F, Galeano-Valle F, Del-Toro-Cervera J, et al. Chronic Budd–Chiari syndrome in Behçet's disease successfully managed with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report and literature review. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(4):572-8.
89. Aksu T, Tufekcioglu O. Intracardiac thrombus in Behçet's disease: four new cases and a comprehensive literature review. *Rheumatol Int.* 015;35(7):1269-79.
90. Emmungil H, Bilge NŞY, Küçükşahin O, Kiliç L, Okutucu S, Gücenmez S, et al. A rare but serious manifestation of Behçet's disease: intracardiac thrombus in 22 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4 Suppl 84):S87-92.
91. Zhou J, Shi J, Liu J, Sun L, Li L, Li C, et al. The Clinical Features, Risk Factors, and Outcome of Aneurysmal Lesions in Behçet's Disease. *J Immunol Res.de* 2019;2019:1-8.
92. Stack J, Ryan J, McCarthy G. Colchicine: New Insights to an Old Drug. *Am J Ther.* 2015;22(5):e151-7.
93. Uluduz D, Midi I, Duman T, Colakoglu S, Tüfekci A, Bakar M, et al. Behçet's disease as a causative factor of cerebral venous sinus thrombosis: subgroup analysis of data from the VENOST study. *Rheumatology.* 019;58(4):600-8.
94. Shi J, Huang X, Li G, Wang L, Liu J, Xu Y, et al. Cerebral venous sinus thrombosis

- in Behçet's disease: a retrospective case-control study. *Clin Rheumatol*.2018;37(1):51-7.
95. Saadoun D, Wechsler B, Resche-Rigon M, Trad S, Le Thi Huong D, Sbai A, et al. Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):518-26.
96. Saadoun D, Asli B, Wechsler B, Houman H, Geri G, Desseaux K, et al. Long-Term Outcome of Arterial Lesions in Behçet Disease: A Series of 101 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):18-24.
97. Seyahi E, Melikoglu M, Akman C, Hamuryudan V, Ozer H, Hatemi G, et al. Pulmonary Artery Involvement and Associated Lung Disease in Behçet Disease: A Series of 47 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):35-48.
98. Lin CH, Luo D, Ma HF, Shen Y, Zou J, Guan JL. Clinical characteristics and factors influencing the prognosis of Behçet's disease complicated with vascular involvement. *Vasa*. 2020;49(4):309-18.
99. Balcioglu O, Ertugay S, Bozkaya H, Parildar M, Posacioglu H. Endovascular Repair and Adjunctive Immunosuppressive Therapy of Aortic Involvement in Behçet's Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(5):593-8.
- 100.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(3):369-73.
- 101.Zhang X, Dai H, Ma Z, Yang Y, Liu Y. Pulmonary involvement in patients with Behçet's disease: report of 15 cases: Pulmonary involvement in BD. *Clin Respir J*. 2015;9(4):414-22.
- 102.Saba, Saricaoglu, Bayram, Erdogan, Dilek, Gebitekin, et al. Arterial lesions in Behçet's disease. *Vasa*. 2003;32(2):75-81.

103.Sahutoglu T, Artim Esen B, Aksoy M, Kurtoglu M, Poyanli A, Gul A. Clinical course of abdominal aortic aneurysms in Behçet disease: a retrospective analysis. *Rheumatol Int.* 2019;39(6):1061-7.

104.Geri G, Wechsler B, Thi Huong DL, Isnard R, Piette JC, Amoura Z, et al. Spectrum of Cardiac Lesions in Behçet Disease: A Series of 52 Patients and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(1):25-34.

11. Anexos

11.1. Anexo I:

“Trombosis venosa superficial extensa y síndrome de Behçet”

Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Cervilla-Muñoz E, Moragón-Ledesma S,
Demelo-Rodríguez P.

Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna (RECCMI). 2021; 6(1):7-9.

DOI: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a6n1a3>

Trombosis venosa superficial extensa y síndrome de Behçet

Neera Toledo-Samaniego, Francisco Galeano-Valle, Eva Cervilla-Muñoz, Sergio Moragón-Ledesma, Pablo Demelo-Rodríguez
 Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido: 25/10/2020
 Aceptado: 08/12/2020
 En línea: 30/04/2021

Citar como: Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Cervilla-Muñoz E, Moragón-Ledesma S, Demelo-Rodríguez P. Trombosis venosa superficial extensa y síndrome de Behçet. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (abril); 6(1): 7-9. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a3.

Cite this as: Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Cervilla-Muñoz E, Moragón-Ledesma S, Demelo-Rodríguez P. Extensive superficial vein thrombosis and Behçet's syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (April); 6(1): 7-9. doi: 10.32818/reccmi.a6n1a3.

Autor para correspondencia: Neera Toledo-Samaniego. neera.toledo@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Enfermedad tromboembólica venosa
- ▷ Trombosis venosa superficial
- ▷ Síndrome de Behçet
- ▷ Anticoagulación

Keywords

- ▷ Venous thrombosis disease
- ▷ Superficial venous thrombosis
- ▷ Behçet Syndrome
- ▷ Anticoagulation

Resumen

La trombosis venosa superficial es frecuente; su principal factor de riesgo es la presencia de venas varicosas en miembros inferiores, aunque también puede ocurrir en otros estados protrombóticos. El síndrome de Behçet es una enfermedad crónica, caracterizada por aftas orales y genitales y afectación ocular, que también puede aparecer con manifestaciones vasculares, actual criterio diagnóstico.

Mujer de 62 años, con antecedentes de episodios de aftas orales y uveítis, acude a Urgencias por trombosis venosa superficial; cumple los criterios para el diagnóstico de síndrome de Behçet. El tratamiento de las trombosis venosas en el síndrome de Behçet es la inmunosupresión. Se inició tratamiento con azatioprina sin recurrencias posteriores.

Abstract

Superficial venous thrombosis is frequent; its main risk factor is variceal veins' presence in lower limbs, although it can occur in other prothrombotic states. Behçet syndrome is a chronic disease characterized by recurrent oral and genital aphthous and ocular involvement; vascular involvement may also appear, which is a diagnostic criterion.

A 62-year-old woman, with recurrent oral and ocular involvement (uveitis) was admitted in the emergency room because of superficial venous thrombosis, meeting diagnostic criteria for Behçet syndrome. The treatment of vein thrombosis in Behçet syndrome is immunosuppression. We started azathioprine, and no recurrences were registered.

Puntos destacados

- ▷ El síndrome de Behçet es una enfermedad infrecuente que puede cursar con manifestaciones vasculares, principalmente trombosis venosas, siendo la trombosis venosa superficial la más frecuente.
- ▷ La aparición de trombosis venosa en un contexto clínico adecuado debe hacer sospechar la presencia de un SB.

un 40% de los casos pueden aparecer manifestaciones vasculares: las más frecuentes son las trombosis venosas², que se caracterizan por presentar localizaciones extensas, recurrencias frecuentes y que no responden al tratamiento anticoagulante, siendo de primera elección el tratamiento inmunosupresor³.

Presentamos el caso de una mujer de 62 años con trombosis venosa superficial extensa la cual fue determinante para establecer el diagnóstico clínico de SB. Se han seguido para la publicación el protocolo del Comité de Ética de Investigación Clínica del centro respetando la privacidad del paciente.

Introducción

La trombosis venosa superficial (TVS) es una entidad frecuente, con una prevalencia estimada en 1 por 1000 habitantes¹. El principal factor de riesgo para su desarrollo es la presencia de venas varicosas en miembros inferiores. Su tratamiento se dirige al alivio sintomático y, en algunos casos, se prescribe un tratamiento anticoagulante.

El síndrome de Behçet (SB) es una enfermedad multisistémica recurrente que presenta una distribución geográfica típica en la cuenca del Mediterráneo, con una baja prevalencia en nuestro medio² (< 50/10⁵). Hasta en

Caso clínico

Antecedentes personales

Mujer de 62 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, hipotiroidismo y presencia de venas varicosas en miembro inferior de-

recho. La paciente no tiene historia de tabaquismo y el índice de masa corporal es de 24 kg/m². Tomaba lisinopril, atorvastatina y levotiroxina. Presentaba episodios recurrentes de aftas orales dolorosas, episodios de uveítis desde hacía 4 años y positividad para el alelo HLA-B51. Estaba en seguimiento en consultas de Reumatología.

Historia clínica y exploración física

Acude a Urgencias por dos semanas de evolución de dolor y pesadez en la zona posterior de la pierna derecha, con induración y eritema en la parte posterior de dicha extremidad, desde la región gemelar hasta región proximal del muslo. No había presentado en las semanas previas inmovilización prolongada, traumatismos o cirugías.

Paciente en buenas condiciones generales, afebril, apreciándose venas varicosas sin signos de complicación y un cordón varicoso indurado y doloroso a la palpación en la cara posterior del gemelo derecho extendiéndose proximalmente hacia la cara postero-interna del muslo.

El resto de la exploración física era normal.

Pruebas complementarias

En el análisis de sangre destaca hemograma (hemoglobina 13,0 g/dL; leucocitos 6500/μL; plaquetas 224000/μL), iones en rango normal, enzimas de citolisis y colestasis sin alteraciones (alanino aminotransferasa 16 U/L; bilirrubina 0,5 mg/dL; gamma-glutamil transferasa 117 U/L; fosfatasa alcalina 43 U/L), función renal preservada, fibrinógeno 439 mg/dL, proteína C reactiva < 0,4 mg/dL y dímero D de 300 ng/mL (límite superior 250 ng/mL).

Una ecografía-doppler de la extremidad afecta mostró en el sistema venoso superficial una vena colateral con contenido ecogénico intraluminal, ausencia de colapso a las maniobras de compresión y ausencia de flujo Doppler, desde el tercio medio de la región posterior del músculo gastrocnemio derecho extendiéndose cranealmente hasta región proximal del muslo (> 20 cm de extensión).

Evolución

Las aftas orales podrían explicarse en el contexto de una infección vírica (virus herpes simple, virus de la inmunodeficiencia humana, etc.) o por enfermedades inflamatorias sistémicas, como la enfermedad de Crohn o el SB. Tanto esta como una artritis reactiva o la sarcoidosis pueden tener una uveítis como manifestación ocular. La TVS puede ocurrir en el seno de infecciones, enfermedades inflamatorias, patología oncológica o asociada a catéteres.

En este caso, la aparición de la TVS unido a los antecedentes de episodios de uveítis y de aftas orales dolorosas recurrentes permitió establecer el diagnóstico de SB. Se inició tratamiento con fondaparinux 2,5 mg subcutáneo 1 inyección al día durante 45 días, prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día y azatioprina 100 mg/día. La paciente presentó una evolución clínica favorable sin nuevas recurrencias de trombosis tras dos años de seguimiento.

Diagnóstico

Trombosis venosa superficial extensa secundaria a síndrome de Behçet.

Discusión y conclusión

La TVS es una entidad relativamente común en nuestro medio, que comparte factores de riesgo con la trombosis venosa profunda (edad, inmovilización,

obesidad, cáncer activo, estados protrombóticos y embarazo, entre otros), aunque su principal factor de riesgo es la presencia de venas varicosas en extremidades inferiores, encontrándose hasta en un 80-90% de los pacientes con TVS⁴.

El tratamiento de la TVS es sintomático, dirigido al alivio del dolor y a la prevención de complicaciones para evitar la extensión hacia el sistema venoso profundo. Se recomienda terapia anticoagulante si la longitud del trombo es mayor a 4-5 cm o está próximo al cayado de la safena. En el ensayo clínico CALISTO⁵ se demostró la eficacia de fondaparinux 2,5 mg subcutánea al día durante 6 semanas frente al placebo; se disminuía la aparición de eventos trombóticos sintomáticos (trombosis venosa profunda [TVP] y embolia pulmonar) y mortalidad por todas las causas.

El SB es una enfermedad multisistémica con una distribución geográfica alrededor de la ruta de la seda, que se caracteriza por lesiones en las mucosas (tanto oral como genital), además de posible afectación ocular, vascular, neurológica o gastrointestinal⁶. Las manifestaciones vasculares pueden ocurrir hasta en un 40% de los pacientes con SB⁷, siendo las trombosis venosas más frecuentes que las arteriales y, dentro de ellas, las TVP y las TVS (61,5% y 19,2% respectivamente⁸). La patogenia del trombo en el SB es predominantemente inflamatoria⁸ lo cual explica la escasa eficacia de la anticoagulación en el paciente con SB y trombosis y, por lo tanto, el tratamiento de elección según la *European League Against Rheumatism* (EULAR) es la inmunosupresión³.

El diagnóstico de trombosis venosa debe hacer sospechar en la posibilidad de un SB cuando se presenta en pacientes jóvenes, trombosis extensas, escasa respuesta al tratamiento anticoagulante o cuando presenta otros síntomas sugestivos de SB. El diagnóstico del SB es clínico: se basa en los criterios establecidos en 1990 (*International Study Group for Behçet's Disease*) y actualizados posteriormente en 2013 (*International Criteria for Behçet's Disease*). Se incluye las manifestaciones vasculares como un criterio diagnóstico en estos últimos.

Un estudio observacional en una cohorte de pacientes con manifestaciones vasculares en SB publicado recientemente por nuestro grupo⁶ mostraba que hasta un 80% de los pacientes con SB pueden no estar diagnosticados cuando se presenta la manifestación vascular. Este tipo de manifestaciones son las que llevan al diagnóstico del SB en un 40%, quedando un porcentaje alto sin diagnosticar y, por tanto, sin tratamiento, con alta probabilidad de recurrencia de trombosis con la morbimortalidad que asocia.

Como conclusión, queremos destacar la importancia de una correcta anamnesis y sospecha clínica de SB ante un evento vascular en un paciente con clínica sugestiva de SB, pudiendo ser la primera manifestación del SB y/o la que conlleve al correcto diagnóstico y su posterior tratamiento.

Bibliografía

1. Nasr H, Scriven JM. Superficial thrombophlebitis (superficial venous thrombosis). *BMJ*. 2015; 350: h2039. doi: 10.1136/bmj.h2039.
2. Seyahi E. Phenotypes in Behçet's syndrome. *Intern Emerg Med*. 2019; 14(5): 677-689. doi: 10.1007/s11739-019-02046-y.
3. 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(6): 808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
4. Cosmi B. Management of superficial vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(7): 1175-83. doi: 10.1111/jth.12986.
5. Decousus H, Prandoni P, Mismetti P, Bauersachs RM, Boda Z, Brenner B, et al; CALISTO Study Group. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein

- thrombosis in the legs. *N Engl J Med.* 2010; 363(13): 1222-32. doi: 10.1056/NEJMoa0912072.
6. Toledo-Samaniego N, Galeano-Valle F, Pinilla-Llorente B, Del-Toro-Cervera J, Marra A, Proietti M, et al. Clinical features and management of venous thromboembolism in patients with Behçet's syndrome: a single-center case-control study. *Intern Emerg Med.* 2020; 15(4): 635-644. doi: 10.1007/s11739-019-02237-7.
 7. Emmi G, Bettiol A, Silvestri E, Di Scala G, Becatti M, Fiorillo C, et al. Vascular Behçet's syndrome: an update. *Intern Emerg Med.* 2019; 14(5): 645-652. doi: 10.1007/s11739-018-1991-y.
 8. Emmi G, Becatti M, Bettiol A, Hatemi G, Prisco D, Fiorillo C. Behçet's Syndrome as a Model of Thrombo-Inflammation: The Role of Neutrophils. *Front Immunol.* 2019; 10: 1085. doi: 10.3389/fimmu.2019.01085.

