

HERPES SIMPLEX – FACTOR TRIGGER AL BOLII BEHCET

HERPES SIMPLEX – TRIGGER FACTOR FOR BEHCET DISEASE

OANA MIRELA TIUCĂ*, RALUCA ADELA CRĂCIUN*, MIRCEA AMBROS*,
SILVIU HORIA MORARIU*,**

Rezumat

Introducere: Boala Behcet este o afecțiune multisistemică inflamatorie de etiologie incomplet elucidată. Manifestările clinice cele mai frecvente cuprind ulcerări dureroase ale mucoasei orale, mucoasei genitale, leziuni cutanate și leziuni oculare. Prezența HLA-B51 reprezintă un factor de risc recunoscut. În etiopatogenia bolii sunt implicați factori bacterieni, virali și de mediu.

Prezentarea cazului: Raportăm cazul unei paciente în vârstă de 24 de ani, din mediul urban, care se adresează clinicii noastre pentru apariția unor leziuni cutaneo-mucoase polimorfe și dureroase. Examenul local dermatologic a pus în evidență atât la nivelul mucoasei genitale, cât și la nivelul mucoasei orale ulcerări multiple, dureroase, precum și pustule la nivelul feței anterioare a toracelui și noduli subcutanați pretibiali. Examenul oftalmologic a identificat hiperemie conjunctivală, edem palpebral drept și fotofobie. Examinările paraclinice au decelat leucocitoză cu neutrofilie, trombocitoză, limfopenie, viteză de sedimentare a hematiilor (VSH) crescută și factor reumatoid (FR) pozitiv. Examenele bacteriologice și microbiologice efectuate din ulcerări au fost negative. Explorările serologice au decelat anticorpi IgM anti virus herpetic 1 (Ac IgM anti HSV-1) și IgM anti virus herpetic 2 (Ac IgM anti HSV-2) pozitivi. Pacienta a urmat tratament sistemic cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și tratament local, crenă în combinație dermatocorticoid-antibiotic. Sub tratamentul instituit, evoluția generală și locală a fost favorabilă, cu remiterea completă a leziunilor într-o săptămână.

Summary

Introduction: Behcet's disease is a multisystemic inflammatory condition, with unknown etiology. Most common clinical manifestations include painful oral mucosa ulcerations, painful genital mucosa ulcerations, cutaneous lesions and ocular lesions. Positive HLA-B51 antigen is a well-known risk factor. The etiopathogenesis of the disease includes bacterial, viral and environmental factors.

Case report: We report the case of a 24-year-old female patient, from urban area, who presented to our clinic for painful polymorphic cutaneo-mucosal lesions. Skin assessment revealed multiple painful oral and genital mucosa ulcerations, as well as upper chest pustules and pretibial bilateral subcutaneous nodules. Ophthalmological examination identified conjunctival hyperemia, right palpebral edema and photophobia. Laboratory findings revealed leukocytosis with neutrophilia, elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR) and positive rheumatoid factor (FR). Bacteriological and micological tests performed from the lesions were negative. Serological tests were performed and IgM anti herpes simplex virus type 1 (IgM anti HSV-1) and IgM anti herpes simplex virus type 2 (IgM anti HSV-2) were identified. The patient followed systemic treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and local treatment with a combination of steroidal and antibiotic cream. Clinical evolution was favorable, with complete resolution of lesions in approximately 1 week.

* Clinica Dermatovenerologie, Spitalul Clinic Județean Mureș.
Dermatology Clinic, Mureș Clinical County Hospital.

** Disciplina de Dermatologie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” Târgu Mureș.
Dermatology Department, „George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu-Mureș.

Concluzii: Posibila etiologie virală a bolii Behcet reprezintă un subiect îndelung investigat. Evaluarea completă și multidisciplinară a acestor pacienți este primordială în abordarea acestor cazuri.

Cuvinte cheie: Behcet, ulcerații, eritem nodos, uveită anterioară, herpes simplex.

Intrat în redacție: 5.05.2020

Acceptat: 3.06.2020

Conclusions: The possible viral etiology of Behcet's disease is a long investigated topic. Complete evaluation and multidisciplinary follow-up of these patients is vital in the approach of these cases.

Keywords: Behcet, ulceration, erythema nodosum, anterior uveitis, herpes simplex.

Received: 5.05.2020

Accepted: 3.06.2020

Introducere

Boala Behcet reprezintă o afecțiune multi-sistemică inflamatorie de etiologie incomplet elucidată. Manifestările clinice cele mai frecvente cuprind ulcerații dureroase ale mucoasei orale, mucoasei genitale, leziuni cutanate (eritem nodos, leziuni acneiforme, pustule, pseudo-foliculită, rar ulcerații cutanate) și leziuni oculare (panuveită, uveită anterioară). Simptomele mai rare ale bolii sunt reprezentate de probleme gastrointestinale (dureri abdominale, grețuri, vărsături), articulare (artralgii, artrită, sinovită) și neurologice (cefalee, disartrie, ataxie). În evoluția bolii se succed perioade de exacerbare și remisiune. Vârsta medie de debut a bolii este în decada a treia de viață, patologia fiind mai frecventă la sexul masculin [1]. Prezența HLA-B51 reprezintă un factor de risc recunoscut. Etiologia bolii rămâne incomplet elucidată și presupune implicarea factorilor genetici și de mediu. Anumiți agenți bacterieni (Streptococi, Helicobacter Pylori), virusurile herpetice, anumite chimicale și metale grele sunt incriminate în patogeneza acestei afecțiuni [2]. Acest articol are drept scop prezentarea unui caz rar de boala Behcet la o pacientă tânără, declanșată de o infecție virală.

Prezentarea cazului

Prezentăm cazul clinic al unei paciente în vârstă de 24 de ani, din mediul urban care s-a adresat clinicii noastre pentru apariția unor leziuni cutaneo-mucoase polimorfe și dureroase.

La examenul clinic local dermatologic s-a evidențiat ulcerații ale mucoasei genitale, ulcerații ale mucoasei orale, noduli subcutanați pretibiali și pustule la nivelul feței anterioare a toracelui. Multiple ulcerații orale dureroase au fost identificate pe mucoasa bucală și gingivală,

Introduction

Behcet's disease is a multisystemic inflammatory condition, with unknown etiology. Most common clinical manifestations include painful ulcerations of the oral mucosa, painful ulcerations of the genital mucosa, cutaneous lesions (erythema nodosum, acneiform lesions, pustules, pseudofolliculitis, rarely cutaneous ulcerations) and ocular lesions (panuveitis, anterior uveitis). Uncommon symptoms of the disease include gastrointestinal (abdominal pains, nausea, vomiting), articular (arthralgias, arthritis, synovitis) and neurological problems (headache, dysarthria, ataxia). The clinical evolution is characterised by recurrent attacks and disease-free periods. The mean age of onset is in the 3rd decade of life, males being more prone to Behcet's disease than females [1]. Positive HLA-B51 antigen is a well-known risk factor. The ethiopathogenesis of the disease is not completely known and involves genetical and environmental triggering factors. Bacterial agents (Streptococci, Helicobacter pylori), viral agents, some chemicals and heavy metals are linked to this disease [2]. This article aims to present a rare case of Behcet's disease in a young female patient triggered by a viral infection.

Case report

We report the case of a 24 year-old female patient, from urban area, who was admitted to our clinic for painful polymorphic cutaneo-mucosal lesions.

Dermatological examination revealed oral mucosa ulcerations, genital mucosa ulcerations, subcutaneous pretybial nodules and upper chest pustules. Multiple painful oral ulcerations were identified on the buccal and gingival mucosa and were characterised by well-defined borders,



*Figura 1. Aspectul leziunilor înainte de tratament.
Figure 1. Lesions appearance before the treatment.*



*Figura 2. Aspectul leziunilor după tratament.
Figure 2. Lesions appearance after the treatment.*

caracterizate prin margini bine delimitate, eritem perilezional și pseudomembrane de culoare albă. Două ulceratii genitale cu un diametru sub 1 cm și una cu diametrul peste 1 cm au fost observate la nivelul vulvei, cu margini clar definite și cu un depozit gri-gălbui pe fundul ulceratiilor. La nivelul toracelui anterior a fost observată o placă eritematoasă, cu pustule pe suprafață. Pretibial bilateral au fost decelați noduli subcutanați eritematoși, indurați și dureroși. Leziunile au debutat în urmă cu 5 zile.

La examenul clinic general s-au decelat: stare generală ușor alterată, slăbiciune moderată în musculatura membrelor superioare și inferioare, hiperemie conjunctivală și edem palpebral la nivelul ochiului drept. Pacienta a acuzat fotofobie, durere oculară și vedere încețoșată. Nu prezenta febra sau limfadenopatie.

Examinările paraclinice au decelat leucocitoză cu neutrofilie ($14.26 \times 10^3/\mu\text{L}$, VN: 4-10 $\times 10^3/\mu\text{L}$; 81.28%, VN: 40-75%), limfopenie (11.45%, VN: 20-45%), trombocitoză ($504.70 \times 10^3/\mu\text{L}$, VN: 150-400 $\times 10^3/\mu\text{L}$), VSH accelerat (80 mm/h, VN: 0-12 mm/h) și FR pozitiv. Testele serologice efectuate au detectat anticorpi IgM anti HSV-1 (26.82 unități U, VN: 0-9 VU), precum și Ig G anti HSV-1 (45.92 U, VN: 0-9 U) și IgM anti HSV-2 (12.76 U, VN: 0-9 U). Examenele bacteriologice și micologice efectuate din ulceratii au fost negative. Bolile transmisibile sexual au fost excluse pe baza analizelor de laborator și a examenului ginecologic. A fost ridicată suspiciunea de boala Behcet.

Examinarea oftalmologică a stabilit diagnosticul de uveită anterioară a ochiului drept. Examenul ginecologic nu a decelat modificări patologice la nivelul organelor genitale interne.

Criteriile Internaționale de Diagnostic ale bolii Behcet (ICBD) din 2014 au fost utilizate. Pentru leziunile oculare, ulceratiile genitale și orale au fost atribuite câte 2 puncte, în vreme ce pentru fiecare tip de leziune cutanată (pustule, noduli subcutanați) câte un punct. A fost calculat un scor final de 8 puncte, care susține diagnosticul de boală Behcet.

Activitatea bolii a fost cuantificată folosind sistemul de notare din Behcet Disease Current Activity Form. Câte un punct a fost atribuit fiecărui semn cutaneo-mucos (ulceratii genitale, orale, eritem, pustule) și simptomelor generale,

perilesional erythema and white pseudomembranes. Two genital ulcerations with under 1 cm in diameter and one larger than 1 cm in diameter were observed on the genital mucosa, characterised by punched-out aspect and yellow exudate covering the base of the ulcerations. On the upper chest, an erythematous plaque presenting with pustules was identified. Painful and tender bilateral erythematous subcutaneous nodules were found on pretybial areas. The lesions have been present for 5 days.

Clinical examination revealed slightly altered general condition, moderate weakness in arms and legs muscles, conjunctival hyperemia and right palpebral edema. The patient complained of photophobia, ocular pain and slightly blurred vision. No lymphadenopathy or fever were detected.

Laboratory findings revealed leucocytosis with neutrophilia ($14.26 \times 10^3/\mu\text{L}$, normal range: 4-10 $\times 10^3/\mu\text{L}$; 81.28%, NR: 40-75%), lymphopenia (11.45%, NR: 20-45%), thrombocytosis ($504.70 \times 10^3/\mu\text{L}$, NR: 150-400 $\times 10^3/\mu\text{L}$), elevated ESR (80 mm/h, NR: 0-12 mm/h) and positive rheumatoid factor (FR). Serological tests were performed and IgM anti HSV-1 (26.82 units U, NR: 0-9 U), as well as IgG anti HSV-1 (45.92 U, NR: 0-9 U) and IgM anti HSV-2 (12.76 U, NR: 0-9 U) were identified. Bacteriological and micological tests performed from the lesions were negative. Sexually transmitted diseases were also excluded based on the laboratory tests performed. A suspicion of Behcet disease was raised.

The ophthalmology exam established the diagnosis of right eye anterior uveitis. Gynecological examination did not detect any pathological findings at the assessment of internal genitalia.

The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD) from 2014 was used for positive diagnosis. Ocular lesions, genital mucosa ulcerations and oral mucosa ulcerations were each assigned 2 points, whereas 1 point was assigned to each of skin lesions (pustules, subcutaneous nodules). A final score of 8 points was calculated, which supports the diagnosis of Behcet's disease.

Disease activity was assessed using Behcet's Disease Current Activity Form. One point was given to each cutaneo-mucosal manifestation (genital ulcerations, oral ulcerations, erythema,

iar afectarea oculară (hiperemie conjunctivală, durere oculară) a fost cuantificată cu un punct. A fost calculat un scor total de 7 puncte și un scor transformat în funcție de interval de 11 puncte.

Pe baza aspectului clinic și al investigațiilor paraclinice, al scorului total de 8 puncte în conformitate cu criteriile ICBD și după efectuarea diagnosticului diferențial a fost stabilit diagnosticul de boala Behcet indusă de reactivarea HSV-1 și activarea HSV-2. Pacienta a urmat tratament sistemic cu AINS în doză de 400 mg de două ori pe zi și tratament topic cu o cremă combinație dermatocorticoid-antibiotic (acetat de hidrocortizon+acid fusidic) 2 aplicări pe zi. Sub tratamentul instituit, evoluția locală și generală a fost favorabilă, cu remiterea completă a leziunilor cutaneo-mucoase într-o săptămână.

Discuții

Boala Behcet, definită în 1937 de dermatologul turc Hulusi Behcet, reprezintă o afecțiune multisistemică, inflamatorie, în apariția căreia concură factori genetici și de mediu. Caracterizată prin ulcerări orale, genitale, leziuni cutanate, oculare și afectare nervoasă, această patologie este mai frecvent întâlnită în Orientul Mijlociu și Asia de Est, dar cazuri sporadice sunt întâlnite și în alte zone geografice. Evoluția bolii, cu alternanța perioadelor de exacerbare cu cele de remisiune diferențiază boala Behcet de celelalte vasculite.

În literatura de specialitate, numeroase studii pun în discuție rolul factorilor infecțioși și de mediu în patogeniza bolii Behcet. O posibilă etiologie virală a fost descrisă pentru prima dată de Behcet în 1937. Dintre agenții virali, HSV-1 este principalul virus pentru care o asocieră a fost observată. Alți agenți virali, precum virusul Epstein Barr [3], virusul varicelo-zosterian, parvovirusul B19 [4] sau virusul hepatitic C [5] pot juca un rol în etiologia bolii Behcet. Dintre agenții bacterieni, sunt menționate diferite specii de Streptococ [6,7], Micobacterii, Helicobacter Pylori [8] și Escherichia Coli, în vreme ce compușii organici ai clorului, ai fosforului sau pulberea de cupru anorganic sunt menționați ca și posibili factori chimici declanșatori [9].

Nivele serologice crescute ale anticorpilor anti HSV-1 și anti-HSV-2 au fost descrise într-o proporție semnificativ statistic mai mare în cazul

pustules) and to the general signs, whereas the ocular involvement was assigned 1 point. A total score of 7 points was calculated and a transformed index score on interval scale of 11 points.

Taking into consideration the clinical and laboratory findings, as well as the total score of 8 points according to the ICBD criteria and after carefully considering the most likely differential diagnoses, we established the diagnosis of Behcet's disease triggered by HSV-1 reactivation and HSV-2 activation. The patient followed systemic treatment with NSAIDs 400 mg b.i.d and topical treatment with a combination of corticosteroid and antibiotic cream (hydrocortisone acetate + fusidic acid) b.i.d. Under treatment, general and local evolution were favorable, with complete remission of all cutaneo-mucosal lesions in one week.

Discussions

Behcet's disease, described in 1937 by the Turkish dermatologist Hulusi Behcet, represents a multisystemic inflammatory condition, whose ethiopathogenesis is linked to genetical and environmental triggering factors. Characterised by oral mucosa ulcerations, genital mucosa ulcerations, cutaneous and ocular lesions, this pathology is more often found in the Middle and Far East, but sporadic cases are encountered in other regions as well. Its clinical evolution, with periods of relapse and remission distinguishes Behcet's disease from other vasculitides.

Clinical studies take into consideration the role of infectious and environmental factors in the pathogenesis of the disease. A possible viral etiology was first postulated by Behcet in 1937. Among the viruses, HSV-1 is the main virus for which an association has been observed. Other viral agents, such as Epstein-Barr virus [3], varicella zoster virus, parvovirus B19 [4] and hepatitis C virus [5] may have a role in triggering this disease. Bacterial agents, such as various species of Streptococcus [6,7], Mycobacteria, Helicobacter Pylori [8] and Escherichia Coli and organic chlorine compounds, organic phosphorus compounds and inorganic copper powder [9] are also mentioned as possible triggering factors.

Elevated levels of anti HSV-1 and anti HSV-2 antibodies have been described in several studies

pacienților cu boala Behcet comparativ cu cazurile control [10,11].

Studiile experimentale utilizează șoricei de laborator pentru inducerea simptomelor bolii Behcet, în urma inoculării HSV-1. Ulcerele cutaneo-mucoase, leziunile oculare și articulare, precum și modificările histopatologice au fost similare cu cele observate la pacienții cu boala Behcet [12].

Sugata et al. [13] a relatat în 2007 cazul unei paciente de sex feminin care a dezvoltat boala Behcet, forma incompletă, pe fondul unei reactivări a virusului HSV-1. În probele recoltate de la nivelul leziunilor a fost identificat un număr crescut de copii virale pentru HSV-1. O observație similară a fost făcută de Ju et al. [14] care a notat asocierea dintre IgM anti HSV-2 și apariția simptomelor bolii Behcet. În cazul de față, am observat asocierea dintre IgM anti HSV-1 și IgM anti HSV-2 și apariția simptomelor bolii Behcet.

Criteriile ICBD [15], utilizate începând cu 2014 pentru diagnosticul bolii Behcet, presupun atribuirea unui anumit număr de puncte pentru fiecare manifestare a bolii. Astfel, se atribuie câte două puncte pentru leziunile oculare, ulceratiile genitale și ulceratiile orale, în timp ce fiecare tip de leziune cutanată, manifestările neurologice, cele vasculare și testul de patergie pozitiv sunt cuantificate cu câte un punct. Un scor total mai mare sau egal cu 4 puncte permite stabilirea diagnosticului pozitiv. Principalul avantaj al acestor criterii constă în faptul că permit diagnosticul timpuriu al cazurilor, iar efectuarea și obținerea unui test de patergie pozitiv nu mai este obligatorie pentru diagnostic.

Datele existente privitoare la tratamentul cazurilor de boală Behcet cu factor trigger viral sunt reduse. Tratamentul cu aciclovir pare să nu afecteze evoluția ulceratiilor orogenitale [16], dar famciclovir s-a dovedit a fi eficient în ameliorarea simptomelor și prevenirea recăderilor [17]. Pacienta din cazul de față a răspuns favorabil la tratamentul cu antiinflamatoare.

Referitor la afectarea oculară, Tugal-Tuktun [18] menționează că deși majoritatea pacienților prezintă panuveită nongranulomatoasă și vasculită retiniană, un număr redus de pacienți, în special de sex feminin, pot prezenta doar uveită anterioară unilaterală. În plus, în cazul în

in a significantly higher proportion in patients with Behcet's disease compared to controls [10,11].

Experimental studies use laboratory mice to induce the symptoms of Behcet's disease. Cutaneous-mucosal ulcers, eye and joint lesions, and histopathological changes after HSV-1 inoculation were similar to those seen in patients with Behcet's disease [12].

Sugata et. al [13] reported in 2007 the case of a female patient who developed the incomplete form of Behcet's disease, triggered by the reactivation of HSV-1 virus. An increased number of HSV-1 viral copies was identified in samples collected from the lesions. A similar observation was made by Ju et al. [14] who noted the association between anti HSV-2 antibodies and the onset of Behcet's disease. In our case, we observed the association between IgM antibodies against HSV-1 and IgM antibodies against HSV-2 and the occurrence of Behcet's disease symptoms.

The ICBD criteria [15], used since 2014 for the diagnosis of Behcet's disease, involve assigning a certain number of points for each manifestation of the disease. Thus, two points are given for ocular lesions, genital ulcerations and oral ulcerations, whereas one point is assigned for each type of skin lesions, as well as for neurological and vascular manifestation. If the pathtergy test is conducted and the result is positive, an additional point is added. A total score higher or equal to 4 points is necessary to establish the diagnosis. The main advantage of these criteria is that they permit the early diagnosis and a positive patergy test is no longer mandatory for diagnosis.

Existing data on the treatment of Behcet's disease with a triggering viral factor are limited. Acyclovir treatment does not affect the evolution of orogenital ulcerations [16], but famciclovir has proved to be effective in improving symptoms and preventing relapses [17]. Our patient responded favorably to treatment with NSAIDs.

Regarding the ocular damage, Tugal-Tuktun [18] mentions that although most patients present with nongranulomatous panuveitis and retinal vasculitis, a small number of patients, especially females, may develop strictly unilateral anterior uveitis. In addition, if the patient presents with strictly anterior uveitis, the

care pacientul prezintă strict uveită anterioară, prognosticul leziunilor oculare este mai bun și nu necesită terapie sistemică. Această observație este în concordanță cu leziunile prezentate de către pacienta din cazul de față.

Aspectul clinic, prin prezența ulcerărilor orale, genitale, a leziunilor oculare și cutanate, și scorul ICBD de 8 puncte permit încadrarea cazului ca boala Behcet. Titrul crescut al IgM și IgG anti HSV-1, IgM anti HSV-2, precum și răspunsul favorabil la tratamentul instituit susțin ipoteza conform căreia infecția herpetică cu herpes simplex virus reprezintă un factor trigger al bolii Behcet în cazul de față.

Concluzii

Posibila etiologie virală a bolii Behcet reprezintă un subiect îndelung investigat. Opțiunile de tratament în această afecțiune sunt limitate, astfel încât o mai bună înțelegere a patogenezei ar putea oferi strategii terapeutice mai eficiente.

prognosis of eye lesions is better and systemic therapy is not required. This observation is consistent with the lesions presented by our patient.

The clinical appearance, with the presence of oral and genital ulcerations, ocular and cutaneous lesions, and the ICBD score of 8 points allow the presented case to be classified as Behcet's disease. The increased titer of IgM and IgG anti HSV-1 antibodies, IgM anti HSV-2 antibodies, as well as the favorable outcome to the established treatment support the hypothesis that herpes simplex virus infection is a trigger of Behcet's disease in our case.

Conclusions

The viral etiology of Behcet's disease is a long-investigated topic. Treatment options for this condition are limited, therefore a better understanding of the pathogenesis could provide more effective therapeutic strategies.

Bibliografie/Bibliography

1. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, et al. Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57-65. doi:10.1080/1744666X.2016.1205486.
2. Galeone M, Colucci R, D'Erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential Infectious Etiology of Behçet's Disease. *Patholog Res Int*. 2012;2012:595380. doi:10.1155/2012/595380.
3. Sun, A., Chang, J.-G., Chu, C.-T., Liu, B.-Y., Yuan, J.H. and Chiang, C.-P. (1998). Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 27: 168-175. doi:10.1111/j.1600-0714.1998.tb01935.x
4. Kiraz S, Öztürk MA, Ertenli I, et al. Parvovirus B19 infection in Behçet's disease, *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001;60:814-815.
5. İlter, N., Şenol, E., Gürer, M.A. and Öztaş, M.O. (2000). Behçet's disease and HCV infection. *International Journal of Dermatology*, 39: 396-397. doi:10.1046/j.1365-4362.2000.00869.x.
6. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. T Lehner, E Lavery, R Smith, R van der Zee, Y Mizushima, T Shinnick. *Infection and Immunity* Apr 1991, 59 (4) 1434-1441.
7. F. Kaneko, N. Oyama, H. Yanagihori, E. Isogai, K. Yokota, and K. Oguma. "The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease," *European Journal of Dermatology*, vol. 18, no. 5, pp. 489-498, 2008.
8. Avci O, Ellidokuz E, Şimşek I, Büyükgebiz B, Güneş A, T: *Helicobacter pylori* and Behçet's Disease. *Dermatology* 1999;199:140-143. doi: 10.1159/000018221.
9. Hori, Y, Miyazawa, S, Nishiyama, S, Miyata, M. and Ishikawa, S. (1979), Experimental Behçet's disease and ultrastructural x-ray microanalysis of pathological tissues. *The Journal of Dermatology*, 6: 31-37. doi:10.1111/j.1346-8138.1979.tb01877.x.
10. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol*. 1991;34(1):39-43. doi:10.1099/00222615-34-1-39.

11. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet*. 1982; 2(8312): 1356-1361. doi:10.1016/s0140-6736(82)91268-5.
12. Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol*. 1998; 8(1): 21?23.
13. Sugata K, Enomoto Y, Sugiyama H, et al. Single episode of Behçet's disease-like symptoms caused by herpes simplex virus reactivation. *Pediatr Int*. 2009;51(4):577?578. doi:10.1111/j.1442-200X.2009.02869.x.
14. Ju FH, Xu TZ, Hong HH, Mao H, Wang M, Wang Z. Behcet disease combined with Sjogren syndrome: A unique case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(12):e0138. doi:10.1097/MD.0000000000010138.
15. Davatchi, Fereydoun & Assaad-Khalil, Samir & Calamia, K & Crook, J & Sadeghi-Abdollahi, B & Schirmer, Michael & Tzellos, Thrasivoulos & Zouboulis, Christos & Akhlagi, M & Al-Dalaan, A & Alekberova, Z & Ali, A & Altenburg, Andreas & Arromdee, E & Baltaci, Mehmet & Bastos, M & Benamour, S & Ben Ghorbel, Imed & Boyvat, Ayse & Ziaei, N. (2013). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): A collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 28. 10.1111/jdv.12107.
16. Davies UM, Palmer RG, Denman AM. Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behçet's syndrome: a randomized double-blind trial. *Br J Rheumatol*. 1988; 27 (4): 300-302. doi:10.1093/ rheumatology/ 27.4.300.
17. Sohn S, Lee ES, Lee S. The correlation of MHC haplotype and development of Behçet's disease-like symptoms induced by herpes simplex virus in several inbred mouse strains. *J Dermatol Sci*. 2001 ;26(3): 173?181. doi: 10.1016/s0923-1811(01)00086.
18. Tugal-Tutkun I. Behçet's Uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(4):219?224. doi:10.4103/0974-9233.58425.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Oana Mirela Tiucă
Târgu-Mureș, România
e-mail: oanaa.marginean@yahoo.com

Correspondance address: Oana Mirela Tiucă
Târgu-Mureș, Romania
e-mail: oanaa.marginean@yahoo.com