

## Enfermedad de Behçet en pediatría. Experiencia en un hospital de tercer nivel

### Behçet's disease in pediatrics. Experience in a third level of care hospital

Aniza Giacaman<sup>1\*</sup>, M<sup>a</sup> Concepción Mir-Perello<sup>2</sup>, Marta López-García<sup>2</sup>, Lluís Galmes-Rossello<sup>2</sup> y Ana Martín-Santiago<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología; <sup>2</sup>Departamento de Reumatología Pediátrica. Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, España

#### Resumen

**Introducción:** El diagnóstico de la enfermedad de Behçet (EB) es clínico y en los niños puede ser un desafío dadas la baja prevalencia y la aparición insidiosa de los síntomas, lo que lleva en la mayor parte de los casos a un retraso del diagnóstico. **Objetivo:** Describir las características clínicas de los pacientes menores de 16 años con sospecha de EB en seguimiento en un hospital de tercer nivel. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó a todos los pacientes bajo seguimiento por sospecha de EB en la Unidad de Reumatología Infantil del Hospital Universitari Son Espases de Palma de Mallorca, España. Con el consentimiento informado de los padres, se analizaron las historias clínicas y se realizó una exploración física completa. Se comprobó el cumplimiento de los criterios diagnósticos vigentes para EB. Los datos se recogieron durante las visitas de los pacientes a las consultas de dermatología y reumatología pediátricas entre los meses de junio y diciembre de 2019. **Resultados:** Del total de 18 pacientes pediátricos con sospecha de EB, 8 cumplieron con los criterios clínicos de EB (5 femeninos y 3 masculinos). La mediana de edad de presentación del primer síntoma fue de 2 años y la mediana de edad al diagnóstico de 6 años. Las manifestaciones clínicas más frecuentes al inicio de la EB fueron las que afectaban a la piel y las mucosas (50%). Durante el curso de la enfermedad, las manifestaciones más frecuentes fueron las mucocutáneas (100%), digestivas (88%), articulares (75%), oculares (75%) y neurológicas (50%). El estudio de HLA-B51 fue positivo en el 50% de los casos. **Conclusiones:** Destacan la importancia del abordaje integral de estos pacientes y la creación de protocolos que permitan un diagnóstico y tratamiento temprano para disminuir la morbilidad y mortalidad.

**Palabras clave:** Enfermedad de Behçet. Diagnóstico. Vasculitis. Pediatría.

#### Abstract

**Introduction:** Diagnosis of Behçet's disease (BD) is clinical, and can be quite a challenge in children, given the low prevalence and insidious appearance of symptoms, leading to a delay in most cases. **Objective:** To describe the clinical characteristics of patients under 16 years of age with suspected BD on follow-up in a tertiary care hospital. **Material and methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted that included all patients being followed up in

#### Correspondencia:

\*Aniza Giacaman  
E-mail: anizagiacaman@gmail.com

Fecha de recepción: 14-09-2020

Fecha de aceptación: 28-01-2021

DOI: 10.24875/MCUT.20000140

Disponible en internet: 11-03-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2020;48(2):152-157

[www.MedicinaCutaneaLA.com](http://www.MedicinaCutaneaLA.com)

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

the Children's Rheumatology Unit of Son Espases University Hospital in Majorca, Spain, for suspected BD. Parents' consent was obtained, records were reviewed, and a complete physical exam was made in all patients during their visits to the out-patient clinics in dermatology and pediatric rheumatology between June and December 2019, inclusive. Compliance with the current diagnostic criteria of BD was checked. **Results:** Of the total of 18 pediatric patients with suspected BD, eight met the clinical criteria for BD (5 girls and 3 boys). Median age of presentation of the first symptom was two years, and median age at diagnosis was six years. The most frequent clinical manifestations at the beginning were mucocutaneous symptoms (50%). During the development of the disease, the most frequent manifestations were mucocutaneous (100%), digestive (88%), articular (75%), ocular (75%), and neurological (50%). The HLA-B51 study was positive in 50% of cases. **Conclusions:** We highlight the importance of a comprehensive approach to these patients and the creation of protocols that will enable early diagnosis and treatment, thereby reducing morbidity and mortality.

**Keywords:** Behçet's disease. Diagnosis. Vasculitis. Pediatric

## Introducción

La enfermedad de Behçet (EB) es una vasculitis sistémica que puede afectar a venas y arterias de diferente calibre<sup>1-3</sup>. En clínica suele manifestarse con úlceras orales y genitales recurrentes, en relación con síntomas oculares. Durante la evolución de la enfermedad también se pueden presentar signos neurológicos, gastrointestinales, cutáneos, musculoesqueléticos y digestivos. La EB tiene una mayor incidencia en adultos jóvenes, entre 25 y 30 años de edad, y los varones poseen casi siempre una mayor morbilidad<sup>1</sup>. En la infancia alcanza una prevalencia de 4% a 26% en la población general de menores de 16 años<sup>4</sup>. La etiopatogenia de la EB aún no se conoce del todo y se han propuesto mecanismos que combinan procesos autoinflamatorios y autoinmunitarios<sup>4</sup>. El diagnóstico de la EB es clínico y en niños se utilizan los criterios propuestos en el año 2015 (Tabla 1)<sup>1,5</sup>. En este grupo de edad, el diagnóstico resulta aún más difícil que en los adultos, dada la baja prevalencia de la enfermedad, además de la falta de validación de los criterios diagnósticos y la ausencia de grandes series en la población pediátrica<sup>2,3</sup>. Por lo general, el inicio de la EB es insidioso, lo que propicia en la mayor parte de los casos un retraso en el diagnóstico. Además, el tratamiento en pediatria supone un desafío, ya que no existen protocolos establecidos y se emplean como modelo las recomendaciones para la población adulta.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas de los pacientes menores de 16 años con sospecha de EB en seguimiento en un hospital de tercer nivel.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó a todos los pacientes que se hallaban en

**Tabla 1.** Criterios de la enfermedad de Behçet en pediatria

Signo	Descripción	Valor
Aftosis oral recurrente	Al menos 3 episodios al año	1
Úlceras genitales	Con cicatriz	1
Afectación cutánea	Foliculitis necrosante, lesiones acneiformes y eritema nodoso	1
Afectación ocular	Uveítis anterior o posterior, vasculitis de la retina	1
Afectación neurológica	Excepto cefalea aislada	1
Signos vasculares	Trombosis venosa, trombosis arterial, aneurismas arteriales	1

Modificado a partir de Behçet's disease in children, an overview. Koné-Paut 2016<sup>4</sup>.

seguimiento por sospecha de EB en la Unidad de Reumatología Infantil del Hospital Universitari Son Espases. El criterio de exclusión fue la declinación de los padres a participar en el estudio. Tras obtener el consentimiento informado de los padres, se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se efectuó una exploración física completa a medida que los pacientes acudían a los controles habituales, durante los meses de junio y diciembre de 2019. Se registraron los datos en un procesador de tipo Excel, en el que se incluyeron el sexo, la edad de aparición del primer síntoma, la edad al diagnóstico, el tiempo transcurrido desde las primeras manifestaciones clínicas hasta el diagnóstico de EB, la realización de paneles de enfermedades autoinflamatorias, los antecedentes familiares de enfermedad de Behçet, los antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunitarias, la fiebre recurrente, los síntomas neurológicos y neurocognitivos, y las manifestaciones vasculares, articulares y cutáneas.

Asimismo, se registraron los resultados del estudio de HLBA-B51 que se realizó a todos los pacientes y también los tratamientos empleados para el control de la enfermedad. En todos los pacientes se comprobó el cumplimiento de los criterios clínicos que propusieron Kone-Paut, et al.<sup>4</sup> para el diagnóstico de EB.

## Resultados

Del total de 18 pacientes pediátricos con sospecha de EB, 13 fueron femeninos (72%) y 5 masculinos (28%). De éstos, sólo 8 cumplieron con los criterios clínicos de EB (5 femeninos y 3 masculinos) y son los que se describen a continuación. La edad de presentación del primer síntoma varió entre los 6 meses y los 15 años de edad, con una mediana de 2 años de edad. La edad al diagnóstico varió de 1 a 15 años, con una mediana de 6 años de edad. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo de EB fluctuó entre < 6 meses y 11 años, con una mediana de 2 años. Dos pacientes tenían antecedentes maternos de EB y cuatro antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis o diabetes mellitus de tipo I.

Las manifestaciones mucocutáneas fueron el primer signo de la enfermedad en la mitad de los pacientes (50%) (Fig. 1) y durante el transcurso de la enfermedad todos los pacientes presentaron lesiones en la piel o las mucosas (100%) (Fig. 2). El segundo grupo de síntomas por frecuencia fueron los digestivos (88%) caracterizados por dolor abdominal recurrente (6/8) y episodios de diarrea (2/8) (Fig. 3). Las afectación articular se reconoció en 75% de los pacientes, en forma de artralgiás recurrentes (6/8) y artritis monoarticular (2/8). Un 75% de los niños tuvo afectación ocular en forma de ojo rojo recurrente, conjuntivitis de repetición y uveítis. Los signos o síntomas neurológicos se describieron en la mitad de los pacientes con EB, como episodios repetidos de cefalea (1 paciente), crisis convulsivas (1), encefalomietitis (1) e ictus bulbar (1). Todos los enfermos de la serie tenían astenia significativa e irritabilidad que les dificultaba realizar actividades de la vida diaria, como ir al colegio o participar en actividades extraescolares. Todos los niños con EB se sometieron al estudio de HLA-B51 con la técnica PCR-SSO Luminex y fue positivo en el 50% de los casos (3 femeninos y 1 masculino).

El tratamiento inicial de las aftas orales, úlceras genitales y uveítis consistió en los corticoides tópicos. En todos los pacientes, tanto en los que existía una

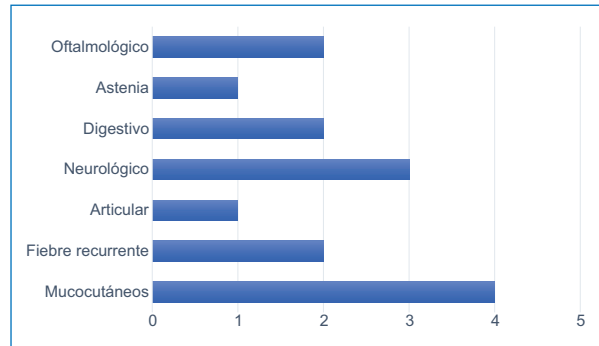


Figura 1. Síntomas iniciales en pacientes con enfermedad de Behçet.

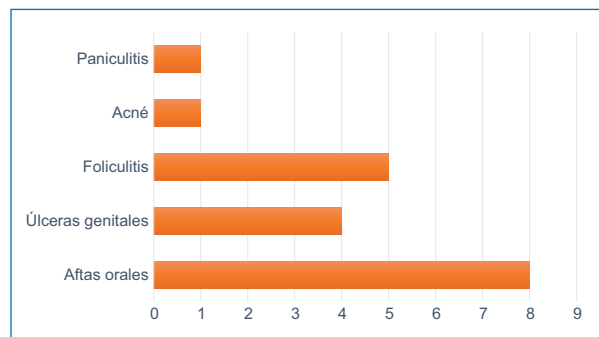


Figura 2. Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con enfermedad de Behçet.

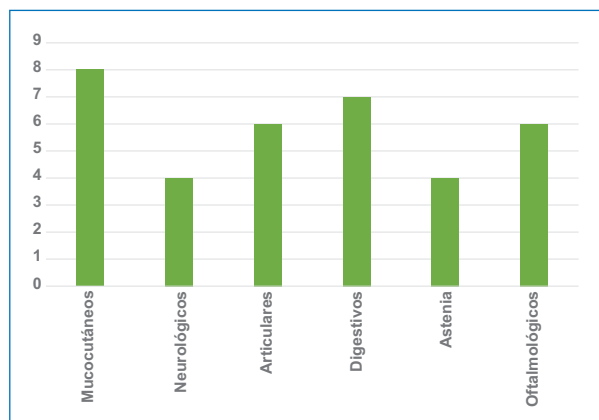


Figura 3. Signos clínicos en pacientes con enfermedad de Behçet.

sospecha diagnóstica como en los que se confirmó el diagnóstico de EB, se indicó tratamiento con colchicina como fármaco de primera elección. En 15 casos (83%) se precisó la adición de otro fármaco, en 6 pacientes se agregó metotrexato y en 4 pacientes azatioprina, en

4 enfermos se inició tratamiento con infliximab, 3 individuos requirieron tratamiento con adalimumab, 1 con tocilizumab, 1 con anakinra y 1 con canakinumab. De éstos, 5 pacientes (27%) han necesitado tratamiento hasta de tres fármacos para conseguir el control de la enfermedad.

## Discusión

La EB es una enfermedad inflamatoria poco frecuente. En adultos, la prevalencia muestra una gran variación geográfica, con un mayor número de casos a lo largo de la “ruta de la seda”. La mayor prevalencia se registra en el norte de China e Irán (100 por 100,000) y Turquía (80-370 por 100,000). Por el contrario, la prevalencia es mucho menor en países como Suecia (0.1 por 100,000), Francia (7.1 por 100,000) o Italia (15.9 por 100,000)<sup>4</sup>. En general, no existe diferencia significativa en la incidencia de esta enfermedad de acuerdo con el género<sup>1</sup>.

En la etiopatogenia de la EB se describen factores genéticos como los antígenos leucocitarios humanos del tipo HLA-B51, así como un aumento de la actividad de las vías de las interleucinas IL-10, IL-17 e IL-23, que también participan en la artritis y la espondiloartropatía psoriásica. Además existe una alteración de la regulación del complejo mayor de histocompatibilidad MHC-1. También se han observado alteraciones en la metilación del DNA y la circulación y adhesión de los linfocitos T CD4 y monocitos. Por otra parte, parece existir una compleja interacción entre una predisposición genética y un desencadenante ambiental, lo que produciría una pérdida de equilibrio entre los sistemas de inmunidad innata y adaptativa que induce un aumento de las citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL 6, y el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa<sup>1</sup>.

Se ha descrito un importante componente genético en los pacientes con EB. La frecuencia de casos familiares es de 10% a 50% según sean el país y la edad de inicio en las diferentes series. La presencia de HLA-B1 se vincula con EB, predomina en hombres con esta enfermedad y se ha acompañado de una mayor prevalencia de úlceras genitales, manifestaciones mucocutáneas y oculares, con menores síntomas digestivos<sup>4</sup>.

El diagnóstico de la EB se establece con base en criterios clínicos y en muchas ocasiones puede resultar difícil, ya que esta enfermedad comparte signos y síntomas con otras anomalías autoinflamatorias. En el año 1990, el *International Study Group for Behçet disease* estableció unos criterios diagnósticos con una

sensibilidad de 85% y una especificidad de 96%. En el año 2014, el *International Team for Revision of the International Criteria for Behçet disease* propuso nuevos criterios en los que las aftas orales y la prueba de patergia ya no eran imprescindibles para confirmar el diagnóstico y además se incluyeron nuevos criterios vasculares y neurológicos. En el año 2015 se publicaron los criterios basados en una cohorte prospectiva de pacientes pediátricos con EB (Tabla 1). En esta nueva versión, todos los síntomas tienen el mismo valor diagnóstico y se excluye definitivamente la prueba de patergia como criterio diagnóstico<sup>4</sup>.

Según las diferentes series de EB en niños, la edad media al inicio de los síntomas en pacientes con EB varía de 4.87 a 12.3 años de edad y el tiempo desde el inicio del primer síntoma hasta el diagnóstico suele situarse en una media de tres años<sup>1</sup>. Puesto que en los niños la aparición de los síntomas es casi siempre insidiosa, en ocasiones el diagnóstico se basa en la experiencia del médico tratante, más que en el cumplimiento de los criterios diagnósticos<sup>4</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la EB en pediatría incluyen las siguientes:

**Fiebre:** la fiebre recurrente se ha descrito hasta en 44% de los casos. Algunas veces, la fiebre coincide con los brotes de aftas orales, por lo que puede establecerse el diagnóstico diferencial con fiebre periódica familiar, aftosis, faringitis y síndrome PFAPA (acrónimo en inglés de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis)<sup>4</sup>.

**Mucocutáneas:** si bien las aftas orales son frecuentes en la población pediátrica, son todavía un indicio importante en el diagnóstico de EB. Es el signo inicial en 87% a 98% de los casos y prácticamente todos los pacientes muestran aftas orales a lo largo de la evolución de la enfermedad. En el plano clínico, las aftas orales en la EB son indistinguibles de las aftas causadas por otras enfermedades. Pueden ser redondas u ovals, con un fondo amarillo grisáceo y un halo eritematoso. Se pueden localizar en labios, lengua, paladar y mejillas, aunque no afectan casi nunca la mucosa masticatoria bucal y desaparecen sin dejar cicatriz. Pueden ser lesiones únicas o múltiples y son dolorosas, por lo que pueden interferir con la alimentación y el habla. En general se resuelven en un periodo de 7 a 10 días, si bien algunas pueden tardar semanas. Las úlceras genitales se identifican en 55% a 83% de niños con EB. Las lesiones son más grandes y profundas que las úlceras orales y con bordes irregulares. Típicamente se localizan en vulva o escroto, aunque también pueden tener una localización perianal. Otras

manifestaciones cutáneas incluyen la foliculitis necrosante, las lesiones acneiformes y el eritema nodoso<sup>4</sup>.

**Musculoqueléticas:** entre 20% y 40% de los pacientes refieren artralgiyas y es posible la artritis no erosiva que afecta con mayor frecuencia a rodillas y tobillos<sup>2,4</sup>.

**Oculares:** la afectación ocular es una de las más frecuentes en la EB y se reconoce en 30% a 70% de los pacientes, lo que ocasiona una gran morbilidad. Por lo regular aparece a los dos a tres años del inicio de la enfermedad, aunque puede presentarse desde el principio en un 10% a 20% de los casos. Provoca uveítis anterior, media o posterior y en términos clínicos se puede manifestar como visión borrosa, ojo rojo, epífora y dolor periorbitario<sup>2</sup>. Entre las complicaciones figuran las sinequias, las cataratas y el edema macular<sup>4</sup>.

**Neurológicas:** es frecuente la cefalea recurrente, pero dicha manifestación clínica no forma parte de los criterios diagnósticos. Las principales manifestaciones neurológicas incluyen la trombosis venosa cerebral y la parálisis del VI par craneal. Menos frecuentes son la meningitis aséptica y la meningoencefalitis. El porcentaje de secuelas neurológicas en estos pacientes puede alcanzar hasta el 75%<sup>1,4</sup>.

**Vasculares:** la EB puede afectar a vasos de cualquier calibre y en fecha reciente se ha clasificado como una vasculitis "variable", lo que contribuye a la formación de trombos y aneurismas. Se calcula que la mortalidad es del 5% y la principal causa de muerte en los pacientes con EB es la vasculitis de grandes vasos, como la trombosis o la arteritis pulmonar<sup>4,6-8</sup>.

**Digestivas:** la afectación gastrointestinal puede ocurrir hasta en 40% de los niños con EB. Se caracteriza por episodios de dolor abdominal recurrente y pueden agregarse otros signos, como aftas, hemorragias y perforación del tracto digestivo, lo que obliga a descartar una enfermedad inflamatoria intestinal.

Dada la gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden presentarse en los pacientes con EB, el diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye la estomatitis aftosa, infecciones como el herpes simple, deficiencias nutricionales (vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico y hierro), enfermedades inflamatorias como el lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, inmunodeficiencias, fiebre mediterránea familiar y haploinsuficiencia de la proteína A20, entre otros<sup>1,6</sup>. Debido a la sobreposición de manifestaciones clínicas causadas por deficiencias nutricionales y la EB es recomendable descartar deficiencias nutricionales durante el estudio regular inicial.

El curso de la EB es recurrente e impredecible y el objetivo del tratamiento es disminuir la inflamación y prevenir el daño irreversible en los órganos blanco. Las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) para el tratamiento de los adultos con EB se actualizaron en el año 2018. En ellas se propone un enfoque individualizado y multidisciplinario. Dentro de los tratamientos más instituidos en la EB destacan los siguientes<sup>1,2,4</sup>:

**Corticoides tópicos:** constituyen la primera línea de tratamiento en las aftas orales y las úlceras genitales. También son útiles en el tratamiento de la uveítis anterior.

**Colquicina:** es un antiinflamatorio que al impedir la formación de microtúbulos inhibe la migración de los neutrófilos. Es la primera opción terapéutica en los brotes recurrentes de las lesiones mucocutáneas. Las dosis recomendadas varían entre 1 y 2 mg al día.

**Corticoides sistémicos:** se prescriben como monoterapia o en combinación con otros inmunosupresores. Se recomiendan en niños con lesiones mucocutáneas sin una respuesta satisfactoria a la colquicina en monoterapia o aquellos pacientes con afectación ocular grave, como en la uveítis posterior o en la vasculitis de retina. Se pueden administrar por vía oral, por ejemplo prednisolona (1 mg/kg/día) o en pulsos intravenosos de metilprednisolona (1 g al día durante tres días).

**Azatioprina:** es útil en pacientes con artritis persistente, lesiones mucocutáneas resistentes y afectación ocular. La dosis recomendada es de 1 a 3 mg/kg/día.

**Ciclosporina A:** es una alternativa útil en pacientes que tienen afectación ocular grave o manifestaciones cutáneas que no responden a otros tratamientos. Se recomiendan dosis de 3 a 5 mg/kg/día y vigilancia de la función renal y presión arterial.

**Ciclofosfamida:** se reserva para casos graves o con compromiso vital.

**Fármacos anti-TNF:** tienen utilidad en pacientes resistentes a los tratamientos inmunosupresores convencionales o con contraindicaciones o intolerancia a ellos. Por ejemplo, en el caso del adalimumab se indican dosis ajustadas al peso de los pacientes: <15 kg, 20 mg; 15-30 kg, 20 mg; >30 kg, 40 mg dosis/sem.

**Interferón  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ):** es una citocina con propiedades inmunomoduladoras. Ha demostrado efectividad en la uveítis posterior grave.

Otras alternativas de tratamiento que se han prescrito en pacientes con EB grave, algunos de ellos fuera de ficha técnica, son anakinra (1-4 mg/kg/día), canakinumab (dosis ajustada según el peso del paciente a 4-8 mg/kg cada 4-8 semanas), tocilizumab (dosis ajustada según el

peso del paciente a <30 kg: 10 mg/kg, >30 kg: 8 mg/kg cada 4 semanas). Otras alternativas son ustekinumab, secukinumab, apremilast y micofenolato mofetilo, pero aún se precisa mayor evidencia para establecer recomendaciones en la población pediátrica<sup>9,10</sup>.

## Conclusiones

A pesar de que existen criterios diagnósticos de la EB en pediatría, muchos pacientes muestran formas paucisintomáticas o síntomas que se sobreponen a otras entidades, lo que da lugar a un retraso del diagnóstico. En la serie de los autores, al igual que en otros casos notificados en las publicaciones médicas, los signos mucocutáneos se identificaron desde el comienzo de la enfermedad o aparecieron durante su evolución. Hay que destacar que los niños mostraban típicamente gran astenia e irritabilidad, que interfería con sus actividades y relaciones interpersonales y que mejoraban tras iniciar el tratamiento médico.

Por último, debe destacarse la importancia del abordaje integral de estos niños y la necesidad de crear protocolos de seguimiento y tratamiento multidisciplinario, que hagan posible un diagnóstico y un inicio del tratamiento oportunos para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con esta enfermedad.

## Conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses que declarar.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Pain CE. Juvenile-onset Behçet's syndrome and mimics. *Clin Immunol.* 2020;214:108381.
2. Yildiz M, Koker O, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Pediatric Behçet's disease - clinical aspects and current concepts. *Eur J Rheumatol.* 2019;5:1-10.
3. Batu ED. Diagnostic/classification criteria in pediatric Behçet's disease. *Rheumatol Int.* 2019;39:37-46.
4. Kone-Paut I. Behçet's disease in children, an overview. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016;14:10-016-0070-z.
5. Piram M, Kone-Paut I. Pediatric Behçet's disease. *Rev Med Interne.* 2014;35:121-125.
6. Aeschlimann FA, Laxer RM. Haploinsufficiency of A20 and other paediatric inflammatory disorders with mucosal involvement. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30:506-513.
7. Saadoun D, Wechsler B, Desseaux K, Le Thi Huong D, Amoura Z, Resche-Rigon M, et al. Mortality in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2806-2812.
8. Demir S, Sag E, Dedeoglu F, Ozen S. Vasculitis in systemic autoinflammatory diseases. *Front Pediatr.* 2018;6:377.
9. Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, et al. Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: a secondary publication. *J Dermatol.* 2020;47(3):223-235.
10. 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.