

AFTOSI RICORRENTE

CARATTERISTICHE CLINICHE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'AFTOSI RICORRENTE HA UN'EZIOLOGIA MOLTO STUDIATA, MA AL MOMENTO NON DEL TUTTO CHIARITA. ALLA BASE PERÒ SEMBRA CI SIA L'INTERAZIONE DI DIVERSI FATTORI E/O CONDIZIONI SISTEMICHE CON FATTORI IMMUNOLOGICI IN SOGGETTI PREDISPOSTI GENETICAMENTE

L'afiosi ricorrente è una patologia infiammatoria, a eziologia multifattoriale e a patogenesi immunomediata, caratterizzata da ulcerazioni ricorrenti della mucosa orale. È una delle più frequenti patologie che colpiscono la cavità orale e interessa circa il 10-20 per cento della popolazione generale. In circa l'80 per cento dei casi le ulcere aftosiche esordiscono prima dei 30 anni di età con un picco intorno alla seconda decade [1,2]; tali lesioni ricorrono a vari intervalli per tutta la vita [3], con una tendenza a diminuire in frequenza e severità con il passare degli anni [4].

La comparsa di lesioni clinicamente identiche all'afiosi ricorrente, direttamente in età adulta dovrebbe suggerire l'esistenza di un probabile fattore predisponente sottostante, oppure che la stomatite aftosa ricorrente è un segno locale di una più complessa patologia sistemica [5,6].

PRESENTAZIONE CLINICA

Clinicamente il processo che porta alla comparsa delle afte può essere schematizzato nelle tre fasi seguenti [1].

Fase prodromica. Solitamente precede di 24-48 ore la comparsa dell'ulcera ed è caratterizzata da bruciore, dolore e/o formicolio nel sito dove comparirà la lesione.

Fase ulcerativa. Le ulcere aftosiche classicamente si possono presentare come lesioni singole o multiple, di forma rotonda o ovale, più o meno profonde, con margini circoscritti e lievemente rilevati, aloni eritematosi e fondo giallo o grigio.

Fase di guarigione. Caratterizzata dalla rigenerazione epiteliale con conseguente inizio del rivestimento dell'ulcera e attenuazione della sintomatologia algica. Sulla base dell'aspetto clinico e delle dimensioni si distinguono tre differenti varianti cliniche di ulcere aftosiche: *minor* (Figura 1), *major* (Figura 2) ed erpetiforme [7].

Le afte *minor* comprendono il 75-85 per cento di tutte le lesioni aftosiche. Si presentano solitamente come ulcere molto superficiali rotonde oppure ovali, con forma e margini regolari, di di-

mensioni non superiori agli 8-10 mm con tendenza alla guarigione in 10-12 giorni senza lasciare cicatrici. Questa forma di ulcere colpisce principalmente la mucosa non cheratinizzata (mucosa labiale, buccale, pavimento orale, ventre e margini linguali).

Le afte *major* si presentano in circa il 10-15 per cento dei pazienti con afte. Le lesioni hanno un aspetto clinico simile a quelle *minor*, anche se sono più profonde, con margini rilevati, e hanno dimensioni superiori a 1 cm. Possono interessare la mucosa cheratinizzata e non con predilezione per labbra, palato molle, fauci, dove possono essere causa di disfagia. Queste ulcere guariscono in 2 settimane – 3 mesi, lasciando a volte esiti cicatriziali.

La terza e meno comune variante di afte è quella erpetiforme che si presenta in circa il 10-15 per cento dei pazienti con afte. Questa variante è caratterizzata da gruppi di ulcere (5-100), di dimensioni da 1 a 3 mm, rotonde, piccole e molto dolorose che somigliano alle lesioni intra-orali osservate in corso di herpes simplex. Queste ulcere tendono a coalescere dando origine a un'ulcera di dimensioni maggiori che guarisce in 7-14 giorni. Le ulcere aftosiche erpetiformi hanno una predisposizione per le donne e interessano principalmente la mucosa del ventre linguale e del pavimento orale [8].

EZIOLOGIA

Nonostante l'afiosi ricorrente sia una patologia molto studiata la sua eziologia non è ancora del tutto chiara e non c'è evidenza di un singolo fattore eziologi-

Domenico Compilato, Giuseppina Campisi

Dipartimento di Discipline Chirurgiche ed Oncologiche, Settore di Medicina Orale, Università di Palermo, Palermo

co. Per tale motivo si pensa a un coinvolgimento multifattoriale, essendo il risultato della stretta interazione tra fattori predisponenti, e/o condizioni sistemiche (nel caso delle ulcere "simil-aftosiche") e fattori immunologici, in soggetti geneticamente predisposti (**Tabella 1**).

Poiché circa il 40 per cento dei pazienti con aftosi ricorrente ha una storia familiare positiva è stata suggerita una certa predisposizione genetica per tale patologia, correlata a determinati aplo tipi (HLA-A2, A11, B12, B51, Cw7, Dr7 e MT3) [9-12]. Tuttavia si pensa che il termine familiarità per aftosi ricorrente non debba essere riferito soltanto a una predisposizione genetica in termini di HLA, ma probabilmente anche alla personalità del paziente, alla società, alle tra-

Figura 1

STOMATITE AFTOSA MINOR. A. Lesione ulcerativa tipicamente di forma rotonda, delimitata da un alone eritematoso e localizzata su mucosa labiale inferiore; B. Ulcera *minor* localizzata su mucosa alveolare inferiore

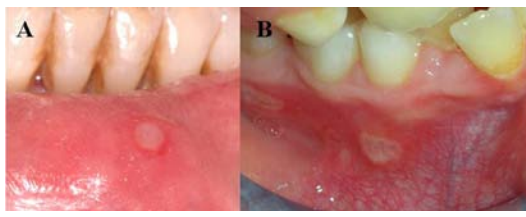
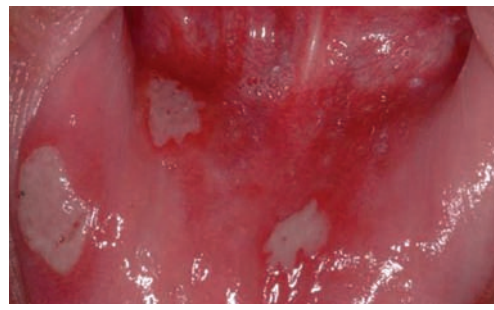


Figura 2

STOMATITE AFTOSA MAJOR. Ulcere *major* multiple sulla mucosa labiale inferiore



dizioni e alle abitudini dietetiche dell'ambiente familiare in cui vive [13]. Anche i cambiamenti ormonali, i traumi locali (es. spazzolamento, morso accidentale o l'iniezione di anestetico locale), i disturbi emotivi, l'ansia, la depressione, lo stress, l'ipersensibilità verso alcuni alimenti (latte vaccino, certi cereali, cioccolato, noci, formaggio, frago-

le e pomodori) o alcuni conservanti o alcune sostanze contenute nei dentifrici (es. sodium lauryl sulphate) sono stati correlati all'insorgenza di aftosi in soggetti predisposti [8,14].

Infine, è stata riscontrata un'associazione negativa tra il fumo di sigaretta e l'insorgenza dell'aftosi ricorrente.

Tra le condizioni sistemiche che più

Tabella 1

Fattori predisponenti e condizioni sistemiche nell'eziologia dell'aftosi ricorrente

FATTORI PREDISPONENTI INDIVIDUALI E AMBIENTALI

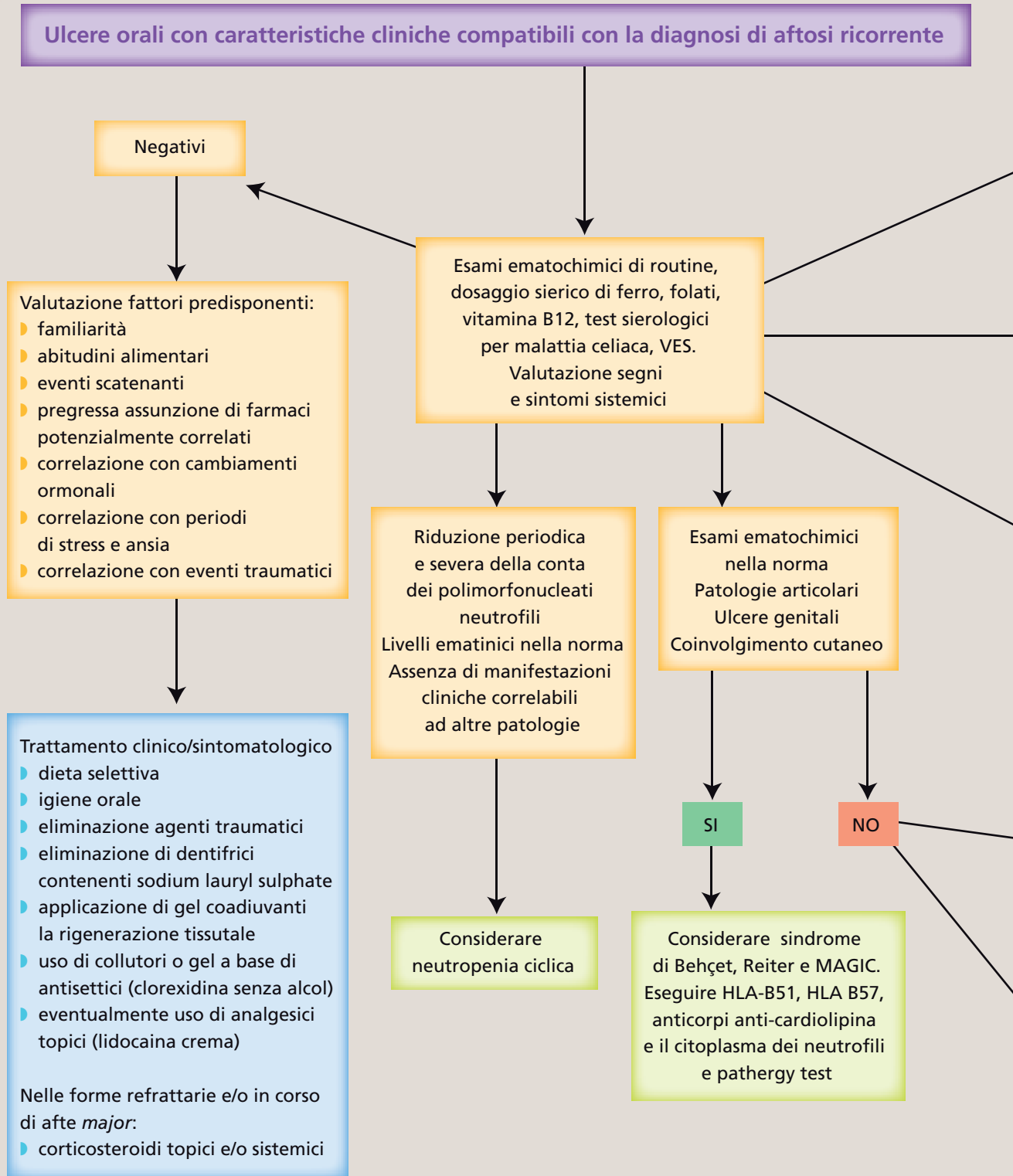
- Familiarità/ereditarietà
- Trauma
- Fattori microbiologici
- Ipersensibilità alimentare
- Squilibri immunologici
- Cambiamenti ormonali
- Uso di tabacco
- Stress e disturbi psicologici

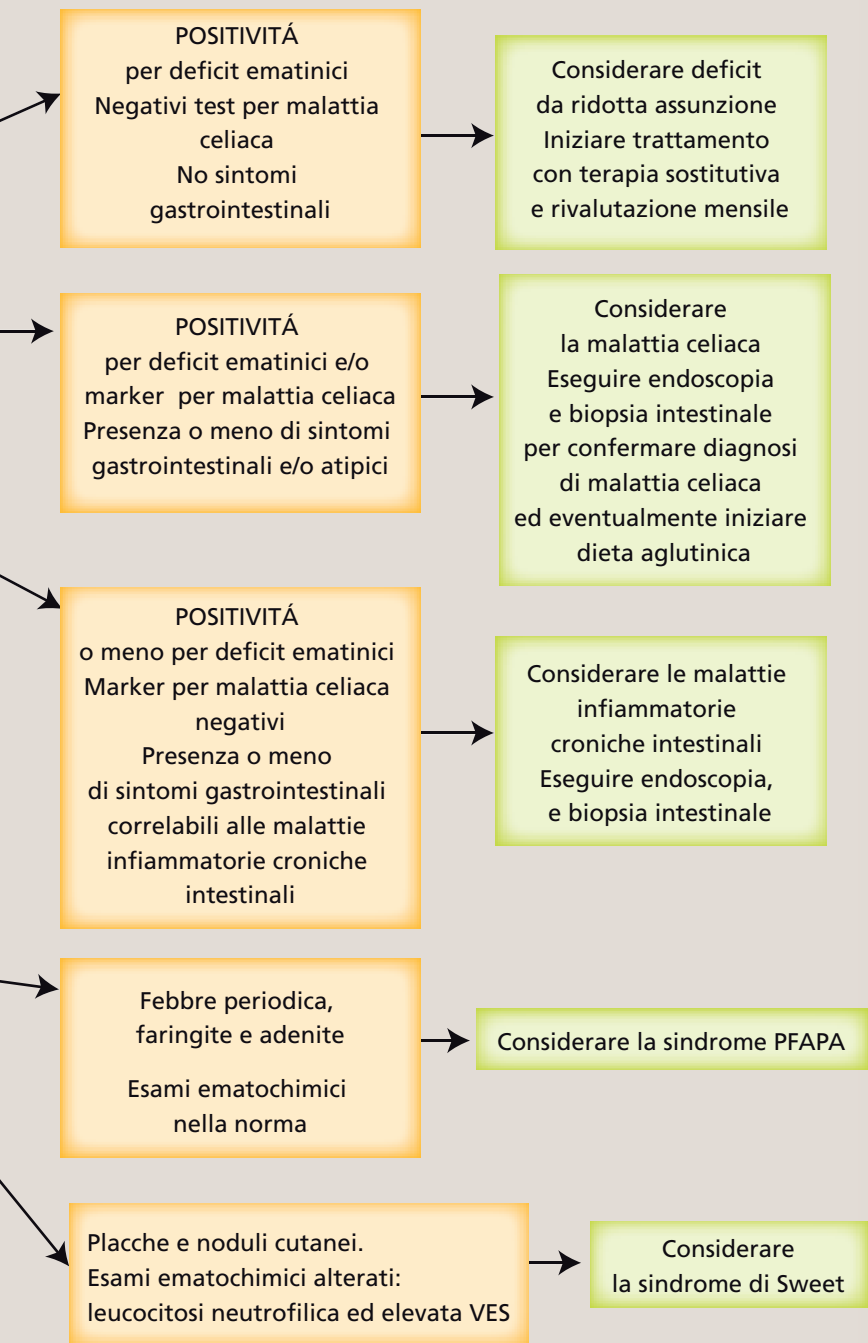
PATOLOGIE SISTEMICHE

- Deficit ematinici (zinco, ferro, vitamina B1, B2, B6, B12, acido folico)
- Malattie gastrointestinali: malattia celiaca e malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e colite ulcerativa)
- Sindrome di Behçet (malattia infiammatoria cronica multisistemica)
- Morbo di Reiter (complesso di congiuntivite, uretrite, artrite, aftosi e varie lesioni cutanee)
- Sindrome di Sweet (dermatite acuta febbrile caratterizzata da noduli o placche cutanee, leucitosi con neutrofilia, afte orali e genitali, congiuntivite ed episclerite)
- Sindrome PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite)
- Sindrome MAGIC (ulcere orali e genitali e infiammazione delle cartilagini)
- Infezione da HIV/AIDS: aftosi ricorrente HIV-associata
- Neutropenia ciclica
- Aftosi farmaco-indotta (beta-bloccanti - labetalolo -, alendronato, captopril, nicorandil, FANS, inibitori delle proteasi, tacrolimus, sulfonamidi)

Figura 3

ALGORITMO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO IN CASO DI AFTOSI RICORRENTE





Anche in corso di patologie sistemiche associate il trattamento a breve termine prevede lo stesso approccio previsto per le forme non associate a patologie sistemiche

frequentemente si associano all'afiosi ricorrente vanno menzionati i deficit ematinici (ferro, folati e vitamina B12) [13], le malattie gastrointestinali come la malattia celiaca [15,16] e malattie infiammatorie croniche intestinali (morbo di Crohn e colite ulcerativa) [17], il morbo di Behçet e la sua variante sindrome MAGIC [18], la neutropenia ciclica [1], la sindrome di Sweet (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite), la sindrome PFAPA (febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite) [19,20], le immunodeficienze [1] e l'assunzione di alcuni farmaci [21].

DIAGNOSI E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di afiosi ricorrente si basa su tre criteri fondamentali:

- (i) storia di ulcere ricorrenti;
- (ii) presenza di ulcere con le caratteristiche cliniche di una delle tre forme di afiosi e,
- (iii) la ricorrenza degli eventi ulcerativi che rappresenta il marchio dell'afiosi ricorrente [5].

Un'attenta valutazione del paziente in termini di anamnesi familiare, patologica prossima e remota, e anamnesi farmacologica, associata a un esame clinico generale (vista l'associazione con determinate patologie sistemiche) dovrebbero essere sempre eseguiti prima di iniziare con l'esame obiettivo intra-orale per escludere eventuali patologie sistemiche potenzialmente associate.

Infatti, la presenza di ulcere genitali, associata ad altre manifestazioni articolari e cutanee dovrebbe far sospettare una sindrome di Behçet. Dolori o tumefazioni articolari associati a uretrite suggeriscono la possibilità di una sindrome di Reiter, mentre la presenza di policondrite potrebbe suggerire una sindrome MAGIC. La presenza di febbre periodica, faringite e linfadenopatia cervicale potrebbe essere caratteristica della sindrome PFAPA.

L'esame obiettivo intra-orale dovrebbe valutare le caratteristiche cliniche delle lesioni in termini di sede, numero, aspetto clinico dell'ulcera e della mucosa

circostante e caratteristiche dei bordi [22,23].

Clinicamente numerose condizioni sistemiche o locali a eziologia traumatica, infettiva (sifiloma primario, gonorrea, infezioni erpetiche, infezioni da Cox-sackievirus A2, A4, A6, A8, A10 e A16 - malattia mani-piedi-bocca e le micosi profonde), immunologica (vasculiti, eritema multiforme, pemfigo volgare, pemfigoide delle membrane mucose, lichen planus orale), neoplastica (carcinoma squamocellulare), patologie ematologiche (neutropenia ciclica) e l'assunzione di determinati farmaci potrebbero essere caratterizzate da ulcere/erosioni orali che potrebbero entrare in diagnosi differenziale con le ulcere aftosiche [24].

Tutti i pazienti con aftosi ricorrente dovrebbero essere sottoposti a esami ematocimici di routine (emocromo completo), e per la valutazioni dei deficit ematocimici e della velocità di eritrosedimentazione (VES). Gli esami ematocimici dovrebbero essere eseguiti quando le lesioni aftosiche sono clinicamente attive e a cadenza mensile (approssimativamente ogni 5 settimane) [22].

In questo modo si potranno escludere patologie come la neutropenia ciclica e la sindrome di Sweet (caratterizzata da neutrofilia e noduli cutanei, oltre che ulcere aftosiche).

Inoltre, poiché la malattia celiaca è una patologia frequente, la cui prevalenza in Italia è di circa 1:100 [25], e spesso caratterizzata da sintomi atipici, l'esecuzione dei test sierologici specifici e di test genetici (HLA DQ2-DQ8) come pratica diagnostica nei pazienti con ulcere aftosiche è consigliabile.

Generalmente le ulcere aftosiche non vengono sottoposte a biopsia, che va eseguita solamente nei casi in cui è sospetta una patologia più complessa. In generale, le ulcere che non guariscono entro 3 o più settimane, dovrebbero essere considerate croniche e quindi dovrebbero essere sottoposte a ulteriori investigazioni (esami sierologici e istologici specifici) per escludere altre patologie come il cancro, le infezioni (vedi sopra) e le patologie muco-cutanee immuno-mediate.

In conclusione, nei casi dubbi e complessi, oltre ai segni e sintomi eventualmente associati alle ulcere aftosiche, sarebbe utile eseguire esami sierologici per le malattie gastrointestinali, per le patologie vescicolo-bollose, la valutazione degli anticorpi anti-nucleo (ANA ed ENA), anti-citoplasma dei neutrofili, la valutazione dell'HLA, l'esecuzione di test microbiologici e sierologici per infezioni virali, micotiche e batteriche [5,22]. La **Figura 3** mostra l'algoritmo diagnostico da seguire in corso di aftosi ricorrente.

Bibliografia

- Porter S, Scully C. *Aphthous ulcers: recurrent*. Clin Evid 2002; 1232-1238.
- Chattopadhyay A, Shetty KV. *Recurrent aphthous stomatitis*. Otolaryngol Clin North Am 2011; 44: 79-88.
- Ship JA. *Recurrent aphthous stomatitis. An update*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1996; 81: 141-147.
- Rogers RS 3rd. *Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders*. Semin Cutan Med Surg 1997; 16: 278-283.
- Scully C. *Clinical practice. Aphthous ulceration*. N Engl J Med 2006; 355: 165-172.
- Scully C, Porter S. *Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis*. Br J Oral Maxillofac Surg 2008; 46: 198-206.
- Stanley HR. *Management of patients with persistent recurrent aphthous stomatitis and Sutton's disease*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1973; 35: 174-179.
- Natah SS, Kontinen YT, Enattah NS, Asham-makhi N, Sharkey KA, Hayrinen-Immonen R. *Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge*. Int J Oral Maxillofac Surg 2004; 33: 221-234.
- Ship II. *Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1972; 33: 400-406.
- Rees TD, Binnie WH. *Recurrent aphthous stomatitis*. Dermatol Clin 1996; 14: 243-256.
- Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. *HLA-A, B, C, DR, MT, and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 59: 364-370.
- Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. *Recurrent aphthous stomatitis and HLA-DR7 an-tigen: a possible association*. Minerva Stomatol 1985; 34: 735-740.
- Compilato D, Carroccio A, Calvino F, Di Fede G, Campisi G. *Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis*. J Eur Acad Dermatol Venereol; 24: 667-673.
- Wardhana, Datau EA. *Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy*. Acta Med Indones; 42: 236-240.
- Campisi G, Di Liberto C, Iacono G, Compilato D, Di Prima L, Calvino F, Di Marco V, Lo Muzio L, Sferrazza C, Scalici C, Craxi A, Carroccio A. *Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease*. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 1529-1536.
- Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, Di Fede G, Lo Muzio L, Craxi A, Catassi C, Scully C. *Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children*. Dig Liver Dis 2008; 40: 104-107.
- Field EA, Allan RB. *Review article: oral ulceration-aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic*. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18: 949-962.
- Escudier M, Bagan J, Scully C. *Number VII Behcet's disease (Adamantiades syndrome)*. Oral Dis 2006; 12: 78-84.
- Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. *Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review*. J Oral Pathol Med 2008; 37:319-323.
- Scully C, Hodgson T. *Recurrent oral ulceration: aphthous-like ulcers in periodic syndromes*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008; 106: 845-852.
- Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Rullo R, Festa V, Cirillo N. *Oral manifestations of adverse drug reactions: guidelines*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22: 681-691.
- Messadi DV, Younai F. *Aphthous ulcers*. Dermatol Ther 2010; 23: 281-290.
- Shashy RG, Ridley MB. *Aphthous ulcers: a difficult clinical entity*. Am J Otolaryngol 2000; 21: 389-393.
- Femiano F, Gombos F, Nunziata M, Esposito V, Scully C. *Pemphigus mimicking aphthous stomatitis*. J Oral Pathol Med 2005; 34: 508-510.
- Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, Murray L, Metzger MH, Gasparin M, Bravi E, Maki M. *The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project*. Ann Med; 42: 587-595.