

---

## 2° Seminario

### Aftosi orale

ALESSANDRA PIERFEDERICI

#### Introduzione

Viene definita afta un'ulcera mucosa caratterizzata da lesione dell'epitelio e della lamina propria; solitamente l'afta presenta forma di cratere, alone infiammatorio ed edema dei tessuti circostanti e guarisce spontaneamente nel giro di una settimana-un mese. Dal punto di vista istologico la lesione è costituita da un infiltrato di mononucleati e tappeto di fibrina (membrana fibrino-purulenta). Non tutte le ulcere mucose sono delle afte.

#### Formulazione quesiti

1. Quali sono le cause di ulcere orali?
2. Qual è il corretto approccio clinico nei confronti dei soggetti con aftosi orale?
3. In quali in soggetti con aftosi orale è indicato eseguire approfondimenti diagnostici?
4. Qual è la terapia sintomatica dell'afta orale singola?
5. Qual è il corretto approccio diagnostico nei confronti della stomatite aftosa ricorrente?
6. Qual è il corretto approccio terapeutico nei confronti della stomatite aftosa ricorrente?

## Risultati

QUESITO N. 1- QUALI SONO LE CAUSE DI ULCERE ORALI?

Tabella 1. Principali cause di ulcere orali

Cause locali	Farmaci	Malattie sistemiche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Traumi (es. denti scheggiati, cibo, protesi, apparecchi dentari)</li> <li>• Ustioni (stimoli termici, chimici, fisici)</li> <li>• <u>Stomatite aftosa ricorrente</u></li> <li>• Neoplasie maligne (90% carcinoma squamocellulare, sarcoma di Kaposi, linfomi, tumori delle ghiandole salivari)</li> <li>• Metastasi (mammella, polmone, prostata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FANS</li> <li>• Citotossici</li> <li>• Aspirina</li> <li>• Sulfonamidi</li> <li>• Barbiturici</li> <li>• Alendronato</li> <li>• Altro (alcuni antiipertensivi, antidiabetici, sali d'oro, antimalarici)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattie infettive (es. <u>stomatite erpetica primaria ed infezioni erpetiche secondarie</u>, malattia mani-piedi-bocca, mononucleosi, erpangina, infezione da HIV, HZV, CMV, gengivite acuta necrotizzante, tubercolosi, sifilide, blastomicosi, istoplasmosi, criptococcosi, leishmaniosi)</li> <li>• Malattie mucocutanee (es. lichen planus, pemfigoide volgare e varianti, pemfigo, eritema multiforme, dermatite erpetiforme, epidermolisi bollosa)</li> <li>• Malattie ematologiche (es. leucemia, mielodisplasie, neutropenia, gammopatie)</li> <li>• Malattie gastro-intestinali (es. celiachia, morbo di Crohn, colite ulcerosa)</li> <li>• Malattie reumatiche (es. Lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sweet, sindrome di Reiter)</li> <li>• Vascoliti (es. malattia di Behçet, poliarterite nodosa, arterite di Horton, granulomatosi di Wegener)</li> <li>• Malattie endocrine (es. diabete mellito, glucagonoma)</li> <li>• Altro (deficit vitaminici, sindrome ipereosinofila, sarcoidosi)</li> </ul>

### Diagnosi differenziale delle ulcere orali

Delle ulcere orali occorre valutare

- numero (singole o multiple)
- durata (acute o croniche a seconda se presenti da più o meno di tre settimane)
- forma (simmetrica o irregolare)
- infiltrazione della base e dei margini (la presenza di margini rilevati impone la diagnosi differenziale con il carcinoma squamocellulare)
- fissità alla palpazione

**Tabella 2.** Altre cause di ulcere orali

	Immunologiche	Infettive	Altro
Solitarie, croniche	Afte maggiori, HIV	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , miceti, <i>Treponema Pallidum</i>	Neoplasie, traumi
Solitarie, acute	SAR <sup>1</sup>	HSV <sup>2</sup>	Trauma
Multiple, acute, primarie	SAR, eritema multiforme	HSV primario, virus cocksackie	Trauma
Multiple, acute, ricorrenti	SAR, eritema multiforme	HSV secondario	Anemia, celiachia
Multiple, croniche	Pemfigo, pemfigoide, lichen planus		

<sup>1</sup>SAR, stomatite aftosa ricorrente; <sup>2</sup>HSV, human herpes virus tipo 1 o 2

#### QUESITO N. 2 - QUAL È IL CORRETTO APPROCCIO CLINICO NEI CONFRONTI DEI PAZIENTI CON AFTOSI ORALE?

Sono quattro le domande fondamentali da porre al paziente con afte orali:

1. È il primo episodio?
2. Quante sono le lesioni? (una singola lesione presente da più di tre settimane in assenza di segni di miglioramento deve porre il sospetto di una neoplasia maligna)
3. Le lesioni sono persistenti? (tipicamente ulcere persistenti sono causate da neoplasie, traumi cronici, malattie mucocutanee croniche, infezioni croniche)
4. Le ulcere sono presenti anche in sedi diverse dalla bocca?

Nei casi di forme croniche occorre effettuare una biopsia della lesione:

- la presenza di necrosi o emorragia dei tessuti sottostanti deve far sospettare una vasculite, una leucemia o un'anemia aplastica
- uno stravasato di emazie deve far sospettare una granulomatosi di Wegener, un angiosarcoma o un sarcoma di Kaposi
- un infiltrato infiammatorio con cellule displastiche deve far sospettare una leucemia o un maltoma
- una prevalenza di plasmacellule deve far sospettare un plasmacitoma

**Evidenze**

È disponibile una linea guida (indicazioni basate sul consenso):

- *Management of aphthous ulcers*, disponibile online sul sito della *American Family Physician* all'indirizzo: [www.aafp.org](http://www.aafp.org)

ed una revisione sistematica

- *Mouth Ulcers and Other Causes of Orofacial Soreness and Pain*, disponibile online sul sito della *PRODIGY* all'indirizzo: [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)

**QUESITO N. 3 - IN QUALI SOGGETTI CON AFTOSI ORALE È INDICATO ESEGUIRE APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI?**

Tranne i casi in cui è chiaramente evidente una causa locale responsabile dell'aftha, è necessario un esame obiettivo sistemico (particolarmente rivolto alla ricerca di lesioni mucocutanee e linfadenomegalie).

Le seguenti caratteristiche suggeriscono la presenza di una causa sistemica alla base delle ulcere orali:

- lesioni cutanee, oculari, anogenitali, porpora, febbre, linfadenomegalie, epatomegalia, splenomegalia, tosse cronica, segni/sintomi gastrointestinali, dimagrimento, astenia
- esordio delle lesioni in età avanzata, afte severe e/o non responsive ad applicazioni topiche di steroide
- presenza contemporanea di candidosi, lesioni erpetiche, glossite, petecchie, sanguinamento e/o gonfiore gengivale, gengivite o periodontite necrotizzante, leucoplachia, sarcoma di Kaposi

In tali condizioni è indicato eseguire:

- esami ematochimici: assetto marziale, velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C reattiva (PCR) e, nel sospetto di disordini immunologici, ac anti-HIV, ac anti-nucleo, ac anti-gliadina e anti-endomisio
- tampone diretto per ricerca di HSV DNA
- radiografia del torace (nel sospetto di tubercolosi, sarcoidosi, neoplasie)
- biopsia (indicata soprattutto in caso di ulcera singola presente da più di tre settimane e in caso di ulcera fissa e dura)

**Evidenze**

È disponibile una linea guida (indicazioni basate sul consenso):

- *Management of aphthous ulcers*, disponibile online sul sito della *American Family Physician* all'indirizzo: [www.aafp.org](http://www.aafp.org)

ed una revisione sistematica

- *Mouth Ulcers and Other Causes of Orofacial Soreness and Pain*, disponibile online sul sito della *PRODIGY* all'indirizzo: [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)

**QUESITO N. 4- QUAL È LA TERAPIA SINTOMATICA DELL'AFTA ORALE SINGOLA?****1. Provvedimenti di primo livello:**

- sciacquo orale con clorexidina 0.2%
- adeguata igiene orale
- sciacquo orale o spray con benzidamina

**2. Provvedimenti di secondo livello:**

- le vitamine C e B, utilizzate per brevi periodi e in fase precocissima possono velocizzare la guarigione delle afte (opinione basata sul consenso)
- le echinacee, probabilmente per la loro azione immunomodulante, accelerano la guarigione delle afte mentre il succo di sedano, carota e cantaloupe (varietà di melone) svolge azione adiuvante (per nessuna di queste sostanze esistono trial randomizzati controllati)

**3. Nei casi di lesione non responsiva ai trattamenti sopra indicati è indicato utilizzare steroide topico (triamcinolone 0.1% 2-4 volte/die fino a guarigione, desametasone 0.5 mg 2 sciacqui/die)****4. Nei casi sostenuti da patologie autoimmuni sono indicati gli immunosoppressori per uso topico (es. tacrolimus) che si sono dimostrati più efficaci se usati in associazione allo steroide. *Case reports* dimostrano l'efficacia di colchicina, talidomide, pentossifillina, dapsona, azatioprina e ciclosporina****Evidenze**

È disponibile una linea guida (indicazioni basate sul consenso):

- *Management of aphthous ulcers*, disponibile online sul sito della *American Family Physician* all'indirizzo: [www.aafp.org](http://www.aafp.org)

ed un trial randomizzato controllato

- *Thalidomide for the Treatment of Oral Aphthous Ulcers in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection*, disponibile online sul sito della *American Family Physician* all'indirizzo: [www.aafp.org](http://www.aafp.org)

## **Stomatite aftosa ricorrente**

La stomatite aftosa ricorrente (SAR) è una condizione clinica caratterizzata da ulcere orali rotonde, superficiali e molto dolorose; non sono presenti sintomi/segni di compromissione sistemica.

Colpisce il 20% della popolazione, solitamente insorge durante l'infanzia o l'adolescenza e tende alla remissione spontanea in alcuni anni; può esserci familiarità.

L'eziologia rimane ancora incerta (sembra esserci comunque una predisposizione genetica). Sono stati identificati alcuni fattori predisponenti e precipitanti tra cui: fattori immunologici, traumi e fattori locali, deficit alimentari (vitamina B12, folati, ferro, zinco), fattori psicologici (es. ansia), fattori endocrini (ormoni sessuali), cessazione del fumo.

La SAR si classifica in minore, maggiore ed erpetiforme. Le afte minori sono solitamente < 5 mm, guariscono spontaneamente in 5-14 giorni senza lasciare cicatrici e ricorrono con intervalli variabili tra 1 e 4 mesi. Le afte maggiori (malattia di Sutton) sono più grandi (>1 cm) e più profonde, possono persistere per molte settimane e spesso guariscono lasciando cicatrici. Nuove lesioni possono comparire continuamente o possono ricorrere a distanza di poche settimane. Le afte erpetiformi (molto meno comuni, prediligono il sesso femminile e l'età adulta), appaiono come gruppi numerosi di ulcerazioni puntiformi, prevalentemente sulla lingua, che ingrandendosi si fondono a formare lesioni irregolari che guariscono in circa 1 mese (d.d. con stomatite erpetica primaria in cui però sono presenti febbre, gengivite e linfadenomegalie).

La diagnosi di SAR si basa sulla clinica; alcuni esami di laboratorio (emocromo con formula, bilancio marziale, vitamina B12, folati, Ac. anti endomisio ed anti gliadina) sono utili per effettuare una corretta diagnosi differenziale (Tabella 3).

**QUESITO N. 5 - QUAL È IL CORRETTO APPROCCIO DIAGNOSTICO NEI CONFRONTI DELLA SAR?**

**Tabella 3.**

Eziopatogenesi	Clinica	Test diagnostico
HSV	Lesioni vescicolari	Ricerca diretta HSV DNA (tamponi)
CMV	Pazienti immunocompromessi	Ricerca Ac. anti CMV DNA
HZV	Lesioni cutanee caratteristiche	
Coxsackie	Lesioni a mani, piedi, natiche Tipico dei bambini	Diagnosi clinica
Treponema pallidum	Fattori di rischio, altre lesioni cutanee	VDRL, TPHA
Criptosporidium	Pazienti HIV positivi, cronicità	Biopsia (con esame colturale)
Histoplasma		
<b>MALATTIE AUTOIMMUNI</b>		
S. di Behçet	Ulcere genitali, uveiti, artriti. Afte orali spesso multiple, grandi, lente a guarire e frequentemente recidivanti	Diagnosi clinica
S. di Reiter	Uveite, congiuntivite ed artrite successive ad infezioni genitourinarie o intestinali	Ricerca infezioni, HLA B27
<b>MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI</b>		
LES	Diarrea, dolore addominale cronico o sanguinamento ricorrente	Endoscopia + biopsia
Pemfigoide bolloso	Rash malare, artrite, sierosite e febbre	ANA, Ac. anti DNAN
Pemfigoide volgare	Coinvolgimento cutaneo diffuso	Biopsia + immunofluorescenza
Pemfigoide volgare	Coinvolgimento cutaneo diffuso	Biopsia + immunofluorescenza
<b>MALATTIE EMATOLOGICHE</b>		
Neutropenia ciclica	Febbre periodica, neutropenia	Emocromo

**Evidenze**

Sono disponibili tre linee guida (indicazioni basate sul consenso):

- *Management of aphthous ulcers*, disponibile online sul sito della *American Family Physician* all'indirizzo: [www.aafp.org](http://www.aafp.org)
- *Recommendations for the Diagnosis and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis*, disponibile online sul sito del *National Clearinghouse Guideline* all'indirizzo: [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- *Aphthous ulcers*, disponibile online sul sito della *Prodigy* all'indirizzo: [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)

**QUESITO N. 6 - QUAL È IL CORRETTO APPROCCIO TERAPEUTICO NEI CONFRONTI DELLA SAR?**

I trattamenti sono empirici (antibiotici, antinfiammatori, sintomatici) a causa della mancanza di una eziologia definitiva.

L'utilizzo topico o sistemico di steroidi o tetracicline sembra essere comunque la terapia più utile.

Condizione	Caratteristiche cliniche	Trattamento
Aftosi minore	Afte <1 cm, singole o in piccoli cluster, presenti su mucosa mobile non cheratinizzata, simmetriche, superficiali con fondo giallo necrotico circondato da alone rosso. Guariscono spontaneamente in meno di due settimane senza lasciare cicatrici e ricorrono a intervalli variabili.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Riduzione dolore</i> →desametazone 0.5 mg uno sciacquo ogni 12 ore →triamcinolone 0.1% in Orabase* 2-4 volte/die fino a guarigione →lidocaina viscosa 2% secondo necessità</li> <li>• <i>Accelerazione guarigione</i> →amlexanox pasta** 5% 2-4 volte/die →tetraciclina 250 mg 1cp/die per 4-5 gg →tetraciclina sciroppo 5 ml x 4 sciacqui/die per 4-5 gg →vitamina C 500 mg 1 cp x 4/die →complesso vitaminico B 1 cp x 4/die</li> <li>• <i>Profilassi recidive</i> →non nota</li> </ul>
Aftosi maggiore	Afte >1 cm, profonde, di forma irregolare, si localizzano più frequentemente su mucosa labiale, pilastri palatini e palato molle ma anche su dorso della lingua e su palato duro; possono persistere per molte settimane e spesso guariscono lasciando cicatrici. Nuove lesioni possono comparire continuamente o possono ricorrere a distanza di poche settimane.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Riduzione dolore</i> →desametazone 0.5 mg uno sciacquo ogni 12 ore →triamcinolone 0.1% in Orabase* 2-4 volte/die fino a guarigione →lidocaina viscosa 2% secondo necessità →prednisolone 40 mg per 5 gg scalando di 5 mg ogni 2 gg (forme severe e ricorrenti)</li> <li>• <i>Accelerazione guarigione</i> →amlexanox pasta 5%</li> </ul>

*continua*

*continua*

Condizione	Caratteristiche cliniche	Trattamento
		(Aphthasol)** 2-4 volte/die →tetraciclina 250 mg 1cp/die per 4-5 gg →vitamina C 500 mg 1 cp x 4/die →complesso vitaminico B 1 cp x 4/die • <i>Profilassi recidive</i> →non nota
Stomatite erpetica	Afte ≤ 1 cm, ulcere presenti su mucosa cheratinizzata del palato duro, del bordo vermiglio delle labbra, del dorso linguale e della gengiva. Le infezioni ricorrenti sono limitate alle labbra mentre una localizzazione più ampia si ha in corso di gengivostomatite erpetica primaria, le cui caratteristiche principali sono l'edema e l'eritema delle gengive con vescicole piccole, localizzate su mucose fisse e cheratinizzate che si rompono velocemente lasciando ulcere.	• <i>Riduzione dolore</i> Aciclovir os Penciclovir topico →lidocaina viscosa 2% secondo necessità • <i>Accelerazione guarigione</i> →amlexanox pasta** 5% 2-4 volte/die →vitamina C 500 mg 1 cp x 4/die →complesso vitaminico B 1 cp x 4/die • <i>Profilassi recidive</i> (se ≥ 9 episodi/anno) → Acyclovir 400 mg x 3/die per 9-18 mesi

\* *Orabase*, non ancora in commercio in Italia, è composto da gelatina, pectina e sodio carbossimetilcellulosa in *Plastibase* (*plasticised hydrocarbon gel*). Grazie alle sue proprietà adesive *Orabase* aderisce alle membrane mucose proteggendole da eventuali stimoli irritativi come un bendaggio.

\*\* Composto inibente la sintesi di leucotrieni ed il rilascio di istamina da parte dei mastociti (antagonista di LT D4 ed inibitore della fosfodiesterasi). Amlexanox pasta 5% è il solo prodotto clinicamente approvato (FDA) per il trattamento delle ulcere aftose (l'efficacia è stata dimostrata in studi randomizzati) di cui accelera la guarigione ed allevia il dolore prodotto. Non ancora in commercio in Italia.

### Evidenze

Sono disponibili due linee guida (indicazioni basate sul consenso):

- *Recommendations for the Diagnosis and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis*, disponibile online sul sito del *National Clearinghouse Guideline* all'indirizzo: [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- *Aphthous ulcers*, disponibile online sul sito della *Prodigy* all'indirizzo: [www.prodigy.nhs.uk](http://www.prodigy.nhs.uk)

**Lecture consigliate**

- Beers M, Berkow R (eds) (2005) Disorders of the oral region. In: The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, disponibile on-line sul sito [www.merck.com/mrkshared/mmanual/home.jsp](http://www.merck.com/mrkshared/mmanual/home.jsp)
- Scully C, Portes C (2003) Orofacial disease-update for the dental clinical team. Chap. 2 : Common uni-systemic causes of oral ulcers. Churchill Livingstone, Edimburgh