

Aftosi orale ricorrente: una, nessuna, centomila

GIANLUCA TORNESE, INES L'ERARIO, LOREDANA LEPORE, GIOVANNA VENTURA, FEDERICO MARCHETTI, ALESSANDRO VENTURA

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Errori nel fare la diagnosi; errori di sottovalutazione; errori nel riconoscimento di quello che può star dietro a un'afiosi importante e ricorrente. Incertezze sul che fare. Insufficienti conoscenze sulla patogenesi. L'argomento, nella sua banalità, risulta ancora complesso e confuso.

Una sensazione di bruciore, una dolenzia della mucosa della guancia, poi un'area rossa o una bolla, infine una piccola ulcera aperta che rende doloroso e difficile parlare e mangiare: "È tornata l'afosa...".

L'afiosi orale ricorrente (AOR) è un problema frequente che interessa fino al 60-70% delle persone in qualche periodo della vita^{1,2}. Nella maggior parte dei casi, l'AOR è ben caratterizzata sul piano clinico (ricorrenza di ulcere dolorose circoscritte della mucosa orale, in assenza di ogni altra manifestazione clinica e con risoluzione spontanea in una decina di giorni) e costituisce per questa ragione un fenomeno clinico di regola facilmente riconosciuto (e accettato come parafisiologico) da chi ne è affetto (*una*).

Esiste peraltro la possibilità di cadere in errore (specie da parte del medico...) quando si interpreti come AOR qualcosa di somigliante ma che in realtà AOR non è (*nessuna*) o quando non si valorizzino segni clinici di accompagnamento (la febbre, ad esempio) che per definizione non fanno parte del quadro delle AOR e che impongono di sospettare una serie di condizioni patologiche suscettibili di cure specifiche (*centomila*).

Una, nessuna, centomila, appunto.

RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

(Medico e Bambino 2008;27:291-299)

Key words

Aphthae, Canker sore, Oral ulcer, Differential diagnosis, Management, Primary care

Summary

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) (also referred as aphthae or canker sores) is a common disorder affecting up to 60-70% of the general population at any time. Usually, RAS is a well-defined clinical condition (recurrent painful ulcers confined to the mouth, in the absence of systemic disease, with spontaneous resolution in few days) and as a rule it is easily recognized (and accepted as parapsychological) by the patient. Nevertheless, other aphthous lesions may resemble but are different from RAS. Additional clinical signs (i.e. fever) should be valued since they lead to exclude RAS by definition and impose to suspect some other disorders. This article proposes a review of the etiopathogenesis, differential diagnosis and management of RAS in primary care.

DI CHE COSA STIAMO PARLANDO?

Che cosa sono (*una*)

L'afiosi orale ricorrente (*canker sore* degli anglofoni) è una condizione clinica (*Tabella 1*) caratterizzata dalla presenza di ulcerazioni orali dolorose, più o meno invalidanti, multiple o solitarie, a diversa localizzazione, e che tendono a presentarsi in maniera ripetuta (3 o più episodi all'anno), che compaiono tipicamente nell'infanzia e tendono a diminuire intorno alla terza decade¹, in individui altrimenti sani^{2,4} (*una*).

Inizialmente le afte (la parola *afte* deriva, come anche *afa*, dal verbo gre-

co ἀπτω che significa "accendere, essere acceso") si presentano come papule dure ed eritematose, che si erodono rapidamente, dando il classico aspetto di forma rotonda o ovalare, con un diametro di circa 3-4 mm (ma a volte anche molto di più), formato dall'ulcera necrotica vera e propria, di un colore bianco-giallastro (dovuta alla formazione di strati di fibrina), circondata da un alone eritematoso.

Solitamente le lesioni colpiscono la mucosa molle, non-masticatoria, della cavità orale, risparmiando quasi sempre la mucosa del palato duro e delle gengive. Le sedi preferenziali sono la

CRITERI DIAGNOSTICI PER L'AFTOSI ORALE RICORRENTE

Criteri maggiori	
Aspetto	Ulcere singole o multiple, rotonde o ovali, mai precedute da vescicole, dimensioni variabili ma <1 cm
Ricorrenza	Almeno 3 episodi negli ultimi 3 anni, ricorrenze in siti diversi
Iperalgesia meccanica	Lesione dolorosa, dolore esacerbato dal movimento dell'area affetta dall'ulcera
Condizione autolimitante	Guarisce senza sequele con o senza farmaci
Criteri minori	
Storia familiare di aftosi orale ricorrente	
Età all'esordio < 40 anni	
Localizzazione delle ulcere (mucosa non cheratinizzata)	
Durata delle ulcere (pochi giorni → 2 settimane)	
Modello di ricorrenza irregolare	
Esame istologico (infiammazione non specifica)	
Presenza di un fattore precipitante (stress, cambi ormonali, cibi, farmaci, infezioni intercorrenti, traumi locali)	
Presenza di deficit ematici (ferritina, folato, ferro, vit. B, zinco)	
Associazione negativa col fumo di sigaretta	
Risposta al trattamento steroideo	

Per porre diagnosi di AOR occorre la presenza di tutti i criteri maggiori + almeno 1 criterio minore

Da voce bibliografica 4

Tabella 1

superficie inferiore della lingua e il pavimento della bocca così come le superfici mucose della bocca, delle labbra, del fornice, del palato molle e dell'orofaringe⁵. La gran parte delle ulcere causano un dolore circoscritto e molto intenso per l'intera durata del processo di guarigione, che avviene spontaneamente in 1-4 settimane.

Classicamente, sul piano morfologico, nel quadro della AOR vengono distinte tre forme di afte^{6,7}:

- le **lesioni aftose minori** (Figura 1) sono le forme più frequenti (75-85%), hanno un diametro da 2 a 8 mm; si localizzano a livello della mucosa non cheratinizzata (soprattutto mucosa buccale, pavimento della bocca e superficie ventrale della lingua), compaiono di solito dopo i 10 anni di vita e guariscono spontaneamente in 10-14 giorni;
- le **lesioni aftose maggiori** (Figura 2) costituiscono circa il 10-15% di tutti i casi, hanno un diametro che supera i 10 mm e impiegano circa 10-30 giorni a guarire; clinicamente

si manifestano in maniera più severa, causando difficoltà soprattutto nella masticazione e nell'eloquio; possono comparire in tutta l'età pediatrica e coinvolgere anche la mucosa cheratinizzata; tipicamente si localizzano sul palato molle;

- le **afte erpetiformi** (Figura 3) costituiscono il 5-10% di tutti i casi e non interessano l'età pediatrica (picco di incidenza nella terza decade di vita); si presentano come gruppi multipli di piccole lesioni di 1-2 mm confluenti che guariscono in 1-2 settimane; colpiscono tipicamente la mucosa non cheratinizzata e in particolare il pavimento buccale e la superficie ventrale della lingua.

Che cosa NON sono (nessuna)

Può capitare che si definisca come afta ciò che afta non è (nessuna). Ad esempio, spesso, si pensa erroneamente che la stomatite aftosa sia una delle manifestazioni dell'infezione del herpes simplex virus (HSV). Sebbene l'herpes⁸, insieme ad altri virus



Figura 1. Lesione aftosa minore.



Figura 2. Lesione aftosa maggiore.



Figura 3. Afte erpetiformi.

(VZV, EBV, CMV, adenovirus, morbillivirus) e batteri (*Helicobacter pylori*, streptococchi), sia stato implicato nella possibile patogenesi delle afte (probabilmente cross-reagendo con alcuni determinanti antigenici dei cheratinociti^{9,10}), questa relazione causa/effetto non è mai stata dimostrata. Nonostante sia stato rinvenuto HSV-RNA nei monociti circolanti in alcuni pazienti con aftosi ricorrente¹¹, i virioni non sono sempre dimostrabili nelle ulcere aftose e i pazienti con aftosi non sempre sono HSV-sieropositivi¹². Ciò che può creare confusione è l'**infezione primaria da HSV-1** (ma solo e soltanto la

CLASSIFICAZIONE DI SEVERITÀ DELL'AFTOSI

Aftosi semplice	Aftosi complessa
Episodica	Episodica o continua
Di breve durata	Persistente
Poche lesioni	Da poche a molte lesioni
3-6 episodi all'anno	Ulcere continue
Rapida guarigione	Lenta guarigione
Dolore minimo	Dolore intenso
Disabilità minima	Disabilità
Limitata alla mucosa orale	Possibili anche lesioni genitali

La maggior parte dei pazienti ha solo uno dei tre tipi di ulcere (minore, maggiore o erpetiforme) e alcuni hanno una ricorrenza solo da 2 a 4 volte all'anno (**aftosi semplice**). Altri possono avere un'attività di malattia quasi continua con nuove lesioni che si sviluppano man mano che le più vecchie guariscono (*continuous ulcerations*), o hanno ulcere associate con malattie sistemiche (**aftosi complessa**).

Da voce bibliografica 5

Tabella II

prima!), che di solito si manifesta nell'infanzia o nella prima adolescenza e che in genere si presenta come una *gengivo-stomatite vescicolosa*, a differenza delle successive recidive che sono sempre cutaneo-mucose. Alcune altre condizioni possono essere impropriamente confuse con le AOR ma riguardano solo l'età adulta (lichen planus, pemfigoide delle membrane mucose). Si tratta di condizioni a patogenesi autoimmune, caratterizzate dalla cronicità più che dalla ricorrenza, e che il pediatra può a buon diritto non prendere in considerazione.

Di che cosa possono essere segno (centomila)

Anche se per la maggior parte delle volte rimarrà senza spiegazione, una AOR con tutte le caratteristiche di tipicità potrà sottendere occasionalmente una celiachia, un'allergia, una disgnazia, un effetto collaterale di farmaci, associazioni che approfondiremo più avanti.

È importante sottolineare che la definizione di AOR dovrebbe essere riservata alle ulcere ricorrenti confinate alla bocca e osservate **in assenza di altre patologie** (in pratica la diagnosi di AOR è una diagnosi di esclusione). Ma una storia di AOR (specie se grave, con nuove ulcere che compaiono in continuità temporale con la guarigione delle vecchie) può talvolta associarsi a sintomi sistemici, a volte sottovalutati o

non rilevati. In questi casi può essere in causa una vasta gamma di patologie molto diverse le une dalle altre (febbri periodiche, malattia di Crohn, malattia di Behçet...) e per le quali sono comunque fondamentali un corretto inquadramento diagnostico e un mirato approccio terapeutico. Nei casi più severi di afte (*Tabella II*) è quindi doveroso ricercare eventuali segni e sintomi associati, se non riferiti spontaneamente, per orientare correttamente le indagini ed eventualmente la terapia.

Che cosa sappiamo della patogenesi

La patogenesi dell'AOR è multifattoriale: molti fattori sono stati individuati come possibili responsabili, ma nessuno di questi sembra essere l'imputato principale¹³⁻²² (*Box I*).

L'importanza dei **fattori genetici** è sostenuta da una chiara ricorrenza familiare: più del 40% degli individui affetti ha un parente di primo grado con AOR⁴; la probabilità di AOR è del 90% quando entrambi i genitori sono affetti, ma solo del 20% quando nessuno dei due ne è affetto²³; c'è un'alta correlazione di AOR nei gemelli monozigoti ma non in quelli dizigoti²⁴.

Gli **studi istopatologici e immunologici** hanno indicato che il danno della mucosa orale sarebbe mediato dai linfociti citotossici CD8+^{25,26}, probabilmente coinvolgendo la produzione di TNF- α da parte degli stessi linfociti T ma anche di macrofagi e mastociti²⁷.

Il TNF- α provoca infiammazione attraverso una modulazione della chemiotassi neutrofila e dell'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali²⁷. Una dimostrazione di questa ipotesi viene data dall'evidenza che la somministrazione di farmaci che inibiscono la sintesi di TNF- α (ad esempio talidomide²⁸, pentoxifillina²⁹, infliximab³⁰) è in grado di prevenire l'aftosi. Anche altre citochine (aumento di IL-2 e IL-6, diminuzione di IL-10) sembrano giocare un ruolo nell'immunopatogenesi dell'AOR^{31,32}.

IL PEDIATRA E LE AFTE ORALI RICORRENTI

Nella pratica, quali sono i contesti in cui il pediatra può trovarsi più frequentemente ad affrontare una AOR?

Schematicamente, ne abbiamo identificati tre e li discuteremo separatamente, cercando di definire delle linee di condotta pratica diagnostico-terapeutica:

- Le afte si presentano con le caratteristiche ben definite delle AOR in senso stretto (*canker sore*) e costituiscono l'unico problema del bambino.
- Le afte accompagnano altre manifestazioni più evidenti e/o costituiscono un aspetto minore del problema, ma la loro presenza aiuta nell'orientamento diagnostico (PFAPA, MKD, neutropenia ciclica).
- Le afte si accompagnano ad altri segni maggiori (intestinali, cutanei, articolari) o, anche se isolate, hanno gravità, durata e ricorrenza tali da influire pesantemente sulla qualità della vita (malattia di Behçet, malattia di Crohn).

A. Le afte si presentano con le caratteristiche ben definite delle AOR in senso stretto (*canker sore*) e costituiscono l'unico problema del bambino

Prima di "chiudere" il problema e di consigliare semplicemente una terapia sintomatica, davanti a un caso di AOR il pediatra potrà farsi alcune domande.

Sarà allergico?

È stato segnalato che l'aftosi ricor-

Box 1 - AIDS E NOMA: DUE CONDIZIONI ESTREME UTILI PER QUALCHE RIFLESSIONE SULLA PATOGENESI DELL'AOR

Due esempi estremi dello spettro dell'aftosi orale offrono evidenza di possibili fattori implicati nella patogenesi dell'aftosi orale: l'AOR grave, ricorrente/persistente, che può insorgere in soggetti con AIDS e noma, gravissima ulcera progressiva che può portare a necrosi di larga parte della guancia in bambini severamente malnutriti.

Aftosi orale e HIV: evidenza del ruolo di un'anomala risposta immune

Quando nei pazienti HIV positivi¹³ (ma anche nei pazienti non-HIV con altre immunodeficienze¹⁴, nelle sindromi mielodisplastiche¹⁵) la conta dei linfociti CD4 è inferiore alle 100 cellule/ml¹⁶, si sviluppano ampie ulcere di tipo aftoso (Figura 4). Secondo alcuni Autori queste ulcere non sarebbero causate da un'infezione favorita dal difetto immunitario (e quindi dal declino della conta dei CD4+) ma piuttosto da un difetto di immunomodulazione con anomalie nelle sottopopolazioni linfocitarie (e quindi dall'inversione del rapporto CD4+/CD8+ e dal conseguente aumento "relativo" dei CD8+, sia nel flusso sanguigno che a livello dell'afte), che porterebbe alla distruzione dell'epitelio da parte dei linfociti T CD8+^{17,18}. A conferma di ciò, nella terapia delle afte in pazienti HIV+ vengono utilizzati, piuttosto che antibiotici o antivirali, farmaci immunosoppressori (dai corticosteroidi sistemici o intralesionali alla talidomide e altri immunomodulatori) con discreto successo^{19,20}.

Aftosi orale e noma: evidenza del possibile ruolo della malnutrizione

Dall'altra parte c'è il noma (dal greco νέμομαι, che significa "erodo" o "divoro") ovvero un'ulcera della parete della bocca penetrante nell'osso, risultato finale di un succedersi di eventi che hanno alla base la malnutrizione grave e che porta a morte (e tutti dicono che è una sottostima) circa 250.000 bambini all'anno (Figura 5). Nei Paesi in via di sviluppo la malattia è ancora piuttosto diffusa, in particolare nelle comunità caratterizzate da povertà estrema, malnutrizione, acqua potabile contaminata, servizi igienici scadenti, scarsa pratica di igiene orale, elevata mortalità infantile, limitata accessibilità ai servizi sanitari. Tutti questi fattori comportano infezioni frequenti e quindi una stimolazione cronica e ricorrente del sistema immunitario (infatti è preceduto generalmente da una malattia debilitante). Il noma insorge generalmente come un'**ulcera gengivale**, che all'inizio può essere facilmente trattata con disinfettanti locali, antibiotici e, soprattutto, miglioramento dell'apporto nutritivo. Se non trattata, l'ulcera si estende velocemente alla guancia o al labbro, che si "gonfiano", e dopo pochi giorni compare un solco scuro di mucosa distrutta. Con il distacco dei tessuti morti si ha la rapida frammentazione di ossa e denti esposti. Una volta scomparsa la crosta, rimane un buco. L'esito finale dipende dalla zona coinvolta, dall'estensione e dalla profondità della lesione e dallo stadio di sviluppo della mucosa orale. Chi sopravvive al noma acuto spesso rimane gravemente sfigurato e viene emarginato dalla società^{21,22}.

rente potrebbe essere espressione dell'ipersensibilità atopica³³ e sembrerebbe che i pazienti con AOR e atopia abbiano più frequentemente aftosi orale post-traumatica³⁴, considerando una relazione fra patergia e atopia, già segnalata per altre malattie³⁵.

Sporadiche segnalazioni, inoltre, indicano che alcuni alimenti come cioccolato, caffè, latte³⁶, arachidi, cereali, mandorle, fragole, formaggio, pomodori e farina, o anche conservanti e coloranti, possono essere implicati, in alcuni casi, nella ricorrenza delle afte³⁷. Singole comunicazioni riportano che l'esclusione di tali alimenti dalla dieta sarebbe in grado di determinare un miglioramento clinico^{38,39}. Tuttavia la relazione tra la ricorrenza delle afte e l'assunzione di specifici alimenti non è mai stata formalmente dimostrata.

Sarà celiaco?

È stato riportato che l'AOR è presente nel 10-40% dei soggetti affetti da celiachia e che può essere l'unico segno clinico della malattia. Sulla significatività di questa associazione permangono peraltro alcuni dubbi: in un altro studio, la prevalenza dell'AOR nei celiaci (33,3%) è risultata solo marginalmente superiore a quella della popolazione generale (23,4%), e non sempre, quando le due condizioni erano associate, la dieta senza glutine è apparsa efficace nell'interrompere la ricorrenza delle afte. E ancora, alcuni studi (peraltro non recenti) hanno riportato che in soggetti con AOR e presenza di AGA (anticorpi anti-gliadina) la dieta senza glutine può essere efficace nel trattamento dell'aftosi, anche se non vi è riscontro biotipico di alterazioni caratte-

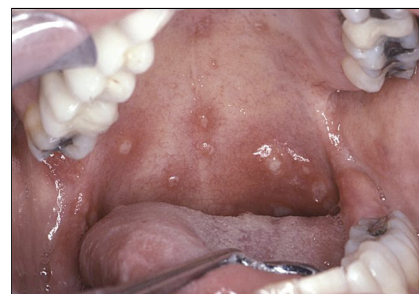


Figura 4. Aftosi orale in AIDS.



Figura 5. Noma.

ristiche di celiachia a livello intestinale. Ma altri Autori non hanno ritrovato alcun beneficio dall'esclusione del glutine dalla dieta, suggerendo che i miglioramenti potessero riferirsi a un effetto placebo⁴⁰.

Rimane il fatto che, pur in assenza di evidenze di una correlazione forte tra aftosi orale ricorrente e celiachia, di fronte a un caso con molte recidive di AOR, l'opportunità di un dosaggio una tantum degli anti-tTG o degli EMA continua a essere tra i suggerimenti che ci vengono dati dalla letteratura^{41,42}.

Chiedo aiuto al "dentista"?

Le afte, specie se in sedi fisse, possono essere espressione di microtraumatismi. I traumi e microtraumi orali sono a volte misconosciuti come fattori di predisposizione implicati nello sviluppo delle lesioni orali⁴³. Traumi orali accidentali come lo spazzolamento dei denti, l'uso di filo interdentale, la masticazione di gomme, gli alimenti con superfici appuntite, e in particolare la malocclusione, le cure ortodontiche, le iniezioni e i

trattamenti dentistici sono stati coinvolti o dimostrati in vivo⁵. Si ritiene che i microtraumatismi possano causare ulcere aftose solo nelle persone suscettibili all'aftosi ricorrente. In uno storico studio di Wray e coll.⁴⁴, un danno mucosale (sutura e penetrazione con un tenaculum e un ago ipodermico) produceva ulcere aftose in 13 pazienti su 30 affetti da AOR, mentre non causava alcuna alterazione nei controlli sani. Tali ulcere "provocate" risultavano istologicamente indistinguibili da quelle "spontanee". Un meccanismo simile è quello della patergia, osservato in alcuni dei pazienti affetti da malattia di Behçet⁴⁵.

Non sarà forse "colpa" di qualche farmaco?

Il meccanismo sottostante alle afte indotte dai farmaci è spesso non chiaro, ma può essere dovuto all'applicazione locale di preparazioni irritanti (come per esempio l'acido acetilsalicilico⁴⁶, che però trova raramente utilizzo in età pediatrica) o all'effetto sistemico dei farmaci⁴⁷. Le afte possono essere causate anche da alcuni FANS⁴⁸ e da farmaci usati in reumatologia (penicillamina⁴⁹, methotrexate⁵⁰) e da altri farmaci ancora⁵¹, ma l'esatto meccanismo patogenetico rimane sconosciuto. Sta di fatto che il semplice approfondimento anamnestico e l'ispezione della bocca permetteranno al pediatra di auto-rispondersi nella maggior parte dei casi.

Trattamento delle AOR isolate

Quando non è possibile chiarire una causa precisa del disturbo, il trattamento deve avere come scopo principe quello di ridurre il dolore e l'infiammazione.

Il trattamento sintomatico delle AOR varia da caso a caso e deve essere primariamente guidato dalla gravità del quadro clinico, dalla frequenza con cui tali manifestazioni compaiono, quindi dal grado di invalidità che la patologia determina³.

Le **afte minori di breve durata** generalmente non necessitano di alcun trattamento. Possono risultare utili consigli di ordine generale, quali evitare microtraumatismi orali o cibi e bevande acidi che possano esacerbare il dolore; se questi non risultassero suf-

ficienti, si può consigliare un trattamento sintomatico di primo livello fra quelli disponibili, anche se le prove di efficacia a sostegno del loro utilizzo sono controverse:

- **sciacqui con disinfettanti:** *clorexidina*, *triclosan* (il rationale è di diminuire la placca batterica e quindi di migliorare l'igiene orale⁵²⁻⁵⁴); questi colluttori, però, spesso scuriscono i denti, ma un dentista può rimuovere le macchie abbastanza facilmente;
- **blandi anestetici topici:** *benzidamina*, *lidocaina*;
- **pellicole protettive bioadesive, collutori, gel, spray:** solitamente a base di *sucralfato*⁵⁵, *aloe*⁵⁶ o *acido ialuronico*⁵⁷.

Nel caso invece di **afte minori o maggiori multiple e persistenti**, se i trattamenti precedenti non risultano efficaci, si può procedere con terapie più impegnative:

- **corticosteroidi topici:** *flucinonide* gel o pomata, *desametasone* in soluzione viscosa, *clobetasolo* pomata, *diflucortolone* associato a *josamicina*; per la terapia delle afte maggiori persistenti si può prendere in considerazione la somministrazione intralesionale di *triamcinolone acetonide*; l'utilizzo di corticosteroidi topici però può facilitare l'insorgenza di una candidiasi orale e, seppur raramente, possono essere assorbiti a livello sistemico^{1,17};
- **farmaci "maggiori":** nei casi più gravi che penalizzano più fortemente la qualità di vita e che risultano resistenti ai trattamenti topici, è lecito considerare il ricorso alla terapia con *prednisone* per via generale (1 mg/kg); peraltro altri farmaci somministrati per via generale hanno maggiori evidenze di efficacia per il trattamento dell'AOR più severa: la *talidomide*^{58,59} (che merita un controllo estremamente attento degli effetti collaterali) e altri inibitori del TNF- α , come l'*infliximab*²⁰ e la *pentoxifillina*⁶⁰.

B. Le afte accompagnano altre manifestazioni più evidenti e/o costituiscono un aspetto minore del problema, ma la loro presenza aiuta nell'orien-

tamento diagnostico (PFAPA e... dintorni)

Margherita ha 3 anni quando giunge alla nostra attenzione. Dall'età di 13 mesi, presenta febbre ogni 20 giorni. Ciascun episodio dura 4-5 giorni; gli indici di flogosi sono elevati; sembra stare molto male, ma l'obiettività è scarsa, a parte la gola rossa e le afte orali. Gli antibiotici non risultano efficaci, mentre una singola dose di "cortisone" decapita la febbre. La tonsillectomia viene proposta dopo un anno; davanti all'evidenza che il problema non tendeva a risolversi e che, anzi, le recidive tendevano ad avvicinarsi, diviene risolutiva. Dopo l'intervento, Margherita non ha più avuto ricadute di febbre, tonsillite e aftosi orale.

L'aftosi con le caratteristiche tipiche dell'AOR è uno dei segni tipici che compongono la **PFAPA** (*Periodic Fever, Aphthae, Pharyngitis and Adenitis*). La sindrome, descritta ormai vent'anni fa da Marshall⁶¹, si caratterizza per la presenza di episodi di febbre alta (>39 °C), della durata di 3-6 giorni con una periodicità media di 3-8 settimane, associati a faringite, adenopatia laterocervicale e, appunto, stomatite aftosa.

Le ulcere orali nella PFAPA sono descritte come un'aftosi minore: possono essere più o meno numerose, si presentano in fase pre-ulcerativa al momento del picco febbrile iniziale e poi tendono ad ulcerarsi risolvendosi nel giro di 5-10 giorni. Le afte della PFAPA non risponderebbero altrettanto bene della febbre alla somministrazione di cortisonico. La frequenza delle ulcere aftose in questa sindrome viene stimata come variabile dal 40% al 70%⁶²⁻⁶⁴. Un recente studio infatti⁶⁵, ponendo l'accento sul concetto che ormai rari sarebbero i casi di presentazione "classica" della sindrome, indica come sintomo più frequente la faringite (96%), seguito dai dolori addominali (65%). Le ulcere orali sarebbero relativamente più rare rispetto alle stime precedenti (40% vs 70-80%).

Ma ci si può sbagliare?

Vediamo per la prima volta **Niccolò** quando ha 2 anni e 8 mesi. Dai 6 mesi ha episodi di febbre ogni 20 giorni della durata di 3-5 giorni. Durante gli episodi gli indici di flogosi sono elevati, e di regola accompagnati da linfonodi laterocervicali, dolore addominale e a volte diarrea, aftosi. Gli antibiotici non sono mai risultati efficaci. La singola dose di "cortisone" (fino a 2 mg/kg di metilprednisolone) ri-

sulta essere efficace, ma gli episodi si sono fatti molto più ravvicinati. La tonsillectomia non ha portato alcun vantaggio, e gli episodi di febbre, aftosi orale, dolore addominale si ripetono a distanza di un paio di settimane l'uno dall'altro. Le immunoglobuline risultano nei valori normali (in particolare le IgD 42 mg%, con valore normale < 100), ma l'acido mevalonico nelle urine durante le crisi risulta essere ben oltre i limiti. L'analisi genetica conferma la diagnosi di deficit di mevalonato-chinasi con la presenza di una mutazione nota sul gene MVK e permette quindi la diagnosi di febbre ricorrente da difetto di MVK.

In diagnosi differenziale con la PFAPA entrano le altre **febbri periodiche**, e fra queste in particolare la **TRAPS** (*TNF receptor-associated periodic syndrome*)⁶⁶ e il **deficit di mevalonato-chinasi (MKD)** (in passato definito anche come sindrome da iper-IgD o HIDS) che più di altre malattie possono mimare la PFAPA anche perché, in questi casi, ci può essere una parziale risposta al "cortisone" degli episodi febbrili. La MKD ha, però, un esordio più precoce (in genere prima dell'anno di vita); è accompagnata da una sintomatologia extratonsillare più grave (specie di tipo addominale, tanto che si finisce spesso col sospettare una MICI), e la stessa risposta al cortisone è meno pronta e completa. Davanti a casi con questo tipo di storia, un po' al limite, si potrebbe (o dovrebbe?) ricorrere all'analisi genetica già in prima battuta.

Alessio, 3 anni e mezzo. Da 6 mesi presenta febbre ogni tre settimane. Gli indici di flogosi risultano elevati durante gli episodi che sono sempre accompagnati da aftosi (in genere multipla), con fondo necrotico, caratterizzata da dolore molto intenso. Gli antibiotici non sono mai stati efficaci, mentre i corticosteroidi si sono sempre mostrati efficaci, anche quando somministrati a partire da qualche giorno prima della data attesa per la ricaduta della febbre. L'emocromo con formula aveva dimostrato una conta dei bianchi con oscillazioni da 7600 a 12.500/mm³ durante le "crisi", con un valore assoluto di neutrofili inferiore a 250-450/mm³. Si è posta diagnosi di neutropenia ciclica e si è instaurato trattamento con G-CSF ogni 20-24 giorni, con breve anticipo rispetto alla data attesa per la ricorrenza dei sintomi. Dopo 2 anni il bambino è in ottime condizioni e ha presentato un'unica ricaduta.

Se l'aftosi insorge con un intervallo di circa 3 settimane, appare particolarmente grave, e soprattutto se è accompagnata da febbre con o senza forun-

colosi, ascessi, gengiviti e polmoniti, dovrebbe essere presa in considerazione la diagnosi di **neutropenia ciclica**⁶⁷. Si tratta di una rara malattia, caratterizzata dal ricorrere di episodi di febbre e aftosi orale multipla della durata di 3-7 giorni e dovuta a mutazione del gene ELA 2. Il numero dei neutrofili varia da valori normali (*zenit*) fino a meno di 100/ml (*nadir*), con cicli che variano da paziente a paziente, così che alcuni soggetti sono neutropenici durante tutto il ciclo mentre altri hanno bassi valori dei neutrofili solo in alcuni giorni e per il resto del ciclo hanno valori dei neutrofili normali. La frequenza delle infezioni batteriche dipende appunto dalla durata della fase neutropenica del paziente. Quasi tutti i pazienti con una neutropenia ciclica clinicamente evidente hanno fasi di neutropenia grave (neutrofili < 200/mm³) ogni tre settimane e mostrano sintomi quasi a ogni ciclo, anche se non sono in genere frequenti episodi infettivi significativi (otite media, polmonite e batteriemia). Va sottolineato che la neutropenia precede la febbre e le afte, e potrebbe sfuggire se l'emocromo viene eseguito solo dopo che le afte sono comparse. La conferma diagnostica può essere fatta attraverso analisi genetica.

La terapia della neutropenia ciclica infantile è innanzitutto di supporto, e i corticosteroidi "preventivi" sono efficaci⁶⁸. Si ricorre alla terapia antibiotica aggressiva nei pazienti con febbre; la somministrazione di G-CSF in pazienti con infezioni gravi e ricorrenti assicura un aumento del valore medio dei neutrofili di circa dieci o venti volte per prevenire le infezioni⁶⁸. La terapia con G-CSF può essere utilizzata in maniera preventiva somministrando il farmaco a partire da qualche giorno prima della data attesa per la neutropenia. Questa condizione tende a rendersi meno grave col tempo.

C. Le afte si accompagnano ad altri segni maggiori (intestinali, cutanei, articolari) o, anche se isolate, hanno gravità, durata e ricorrenza tali da influire pesantemente sulla qualità della vita (malattia di Behçet, malattia di Crohn)

Roberto, 10 anni. La sua storia comincia come una semplice AOR. A questo problema si aggiunge nel tempo quello di una vasculite cutanea, classificata come eritema multiforme cronico, e di un'artrite al ginocchio destro. Le afte tendono a diventare continue perché nuove lesioni si sviluppano man mano che le più vecchie guariscono. La malattia risponde alla terapia steroidea ma ne diventa ben presto dipendente, e dopo due anni, quando vediamo il ragazzo per la prima volta, sono presenti chiari segni di cortisonismo. Viene sospettata una malattia di Behçet che viene confermata per la presenza di un test di patergia positivo. L'analisi genetica dimostra positività per l'aplotipo HLA-B51. Vengono eseguite anche scintigrafia e colonscopia (*Figura 6*) in ragione della maggior frequenza del coinvolgimento intestinale, e queste dimostrano un ampio interessamento, anche se asintomatico. Si decide di iniziare terapia con talidomide (2 mg/kg), che induce la remissione (anche dell'artrite e della colite) e permette la sospensione del cortisone.

L'aftosi orale ricorrente rappresenta il criterio necessario per la diagnosi della **malattia di Behçet (MB)**, un disordine multisistemico (raro in età pediatrica), inizialmente descritto da Behçet come un'ulcerazione ricorrente orale e genitale con iriti o uveiti recidivanti, ma caratterizzata anche da manifestazioni cutanee, artriche, neurologiche, vascolari e gastrointestinali.

Sebbene quindi le manifestazioni cliniche della MB siano varie e le modalità di esordio spesso eterogenee, tutti sono concordi nel ritenere le afte orali come il sintomo cardine (fondamentale e iniziale) della malattia.

Uno studio multicentrico italiano del 2004⁶⁹ metteva infatti in evidenza

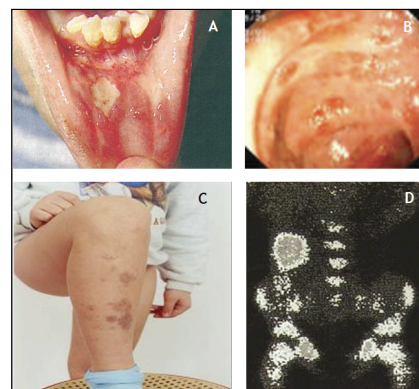


Figura 6. Malattia di Behçet: A, afte orali; B, coinvolgimento intestinale alla colonscopia; C, coinvolgimento cutaneo; D, coinvolgimento intestinale alla scintigrafia.

che la manifestazione più frequente della malattia all'esordio è proprio l'afiosi orale (78,3%), seguita dalle ulcere genitali (29,2%), dal coinvolgimento infiammatorio oculare (20%) e dall'artrite (14,2%). Inoltre, con il passare del tempo, le afte orali sono presenti in quasi tutti i pazienti con MB (99,3%) a differenza delle afte genitali (62,8%), delle varie lesioni cutanee (81,8%) e della malattia infiammatoria oculare (60,6%).

Malgrado quindi la MB sia tipica dell'età giovane-adulta e in questa età si presenti con il suo quadro clinico completo, i primi sintomi possono comunemente evidenziarsi già in età pediatrica^{70,71}. Le manifestazioni cliniche sono svariate e spesso emergono in un arco di tempo molto lungo, per cui l'intervallo tra la prima manifestazione maggiore e la diagnosi completa può anche essere di molti anni. Questa latenza è una delle motivazioni per cui i pazienti con aftosi ricorrente, in cui sia presente almeno un altro sintomo suggestivo per MB, vengono inquadrati nella definizione di **Behçet incompleto**⁷². Tali diagnosi incomplete sono pertanto tipiche dell'età pediatrica, nella quale possono riscontrarsi solo le prime manifestazioni del vasto corredo sintomatologico che caratterizza questa malattia. È interessante notare come l'interessamento intestinale sia frequentemente presente in età pediatrica dove, come nel caso che abbiamo riportato e in altri della nostra esperienza⁷³, l'esecuzione di una scintigrafia intestinale ed eventualmente di una coloscopia può essere di reale aiuto nel definire la diagnosi.

Il trattamento della MB è sostanzialmente condizionato dal coinvolgimento d'organo e dalla sua severità. Per quanto riguarda le manifestazioni mucocutanee, queste di solito rispondono favorevolmente al *trattamento steroideo topico e/o sistemico*. In seconda battuta, nel tentativo di ridurre il cortisone, può essere utilizzata la talidomide che ha un effetto sulle lesioni cutanee, sulle ulcere (intestinali, genitali) e sulle lesioni a livello mucosale; è indicata anche in caso di un coinvolgimento gastrointestinale. Vi sono segnalazioni sull'uso della *colchicina* e recentemente anche sull'efficacia dell'*infliximab*.

Le ulcere orali sono manifestazioni molto comuni anche nelle **malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI)**⁷⁴. Hyams, studiando la ricorrenza di tali lesioni nella popolazione pediatrica affetta, parla di una prevalenza del 20% nei pazienti con malattia di Crohn e del 5% nei pazienti con retocolite ulcerosa⁷⁵.

Nella **malattia di Crohn (MC)**, in particolare, le manifestazioni orali (insieme alla malattia perianale, ascessi e fistole) sembrano essere più frequenti nei casi ad esordio pediatrico precoce (prima degli 8 anni), pur potendo comparire in qualsiasi momento della storia clinica di un soggetto affetto. Una AOR può essere il primo e unico segno di una MICI che ancora non si esprime nella sua completezza clinica e laboratoristica⁷⁶.

Nell'esperienza riferita in passato nella Clinica Pediatrica di Trieste, l'afiosi era stata il primo segno clinico nel 5% dei casi di MC⁷⁷.

Esistono, però, alcune manifestazioni orali meno comuni, considerate estremamente specifiche della MC, ovvero: labbra gonfie ± fissurate; mucosa buccale gonfia/acciotolato romano; ulcerazioni lineari profonde; perdita a stampo; gengivostomatite localizzata⁷⁸ (Figura 7).

TIRANDO LE SOMME

Due casi rari, due casi comunque emblematici.

Giacomo, 5 anni e mezzo, ha "da sempre" afte ad alta ricorrenza con dolore addominale, a volte associate a febbre; indici di flogosi sempre alti in crisi. Sebbene quello di Giacomo sia un quadro suggestivo da "aftosi come spia di qualcos'altro", è inquadrabile soltanto come AOR, perché non ha la malattia di Crohn, né la malattia di Behçet (ecografia, scintigrafia, endoscopie negative), così come non ha la celiachia, una PFAPA, né un MKD, e neanche la neutropenia ciclica. Dopo molteplici tentativi terapeutici, i genitori hanno notato su base empirica che Giacomo sta bene se prende la budesonide per os. E allora ci siamo accontentati di aver fatto star bene il paziente, anche senza aver capito bene che cosa ha (anche se abbiamo già programmato a distanza di tempo una rivalutazione intestinale con videocapsula nel sospetto di malattia di Crohn ad attività moderata, che non siamo stati in grado fino ad ora di documentare).

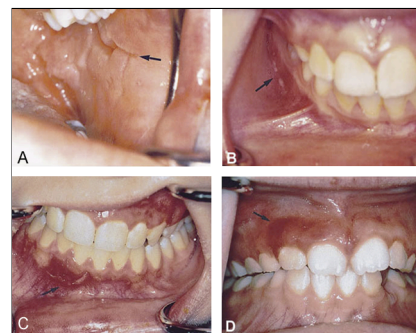


Figura 7. Alterazioni orali nella malattia di Crohn: A, acciotolato romano; B, ulcera lineare; C, perdita a stampo; D, gengivostomatite.

Agata, 9 anni. La sua storia di aftosi orale inizia all'età di 1 anno e mezzo. Le afte comparivano a poussées di 4-5 per volta, fino a un massimo di 9, con dimensioni inferiori al centimetro e con posizione sempre differente. Inizialmente la ricorrenza era ogni 15 giorni circa, con periodi liberi di 3-4 giorni. Col tempo questi periodi liberi si sono sempre più ridotti nella frequenza e nella durata, portando a un quadro di aftosi orale praticamente persistente, con difficoltà della bambina a mangiare (perdita di peso) e a parlare (problemi a scuola, nelle relazioni con i suoi coetanei). La storia di Agata è rimasta caratterizzata, a distanza di tempo, da una notevole difficoltà diagnostica e terapeutica. La diagnosi, alla fine, è rimasta quella di AOR, anche se il problema appariva fortemente invalidante la qualità della vita della bambina, con impossibilità a parlare, alimentarsi e frequentare la scuola (erano state cercate ed escluse molte delle condizioni cliniche correlate alla malattia: celiachia, allergia, malattia di Behçet, malattia di Crohn, febbre periodica su base genetica). Riguardo alla terapia, già prima di giungere alla nostra osservazione, la bambina aveva provato con aloe, sursalfato, cortisonici locali, cortisonici sistemici, aciclovir senza alcun beneficio. Il trattamento con talidomide si era rivelato l'unico in grado di mandare in remissione completa la malattia, ma nell'EMG di controllo eseguito a 15 mesi dall'inizio della terapia, è stata riscontrata una neuropatia esclusivamente sensitiva, nettamente evoluta agli arti inferiori, per cui si è sospeso il farmaco, con immediata ricomparsa delle afte. A nulla sono valsi i tentativi con colchicina, ciclosporina e sulfasalazina. Ipotizzando un meccanismo legato all'espressione del TNF- α , si è proceduto a trattamento con infliximab che è risultato efficace, portando finalmente a remissione l'afiosi della bambina. Un caso unico, per gravità, un caso per il quale abbiamo fatto una scelta terapeutica molto aggressiva, in assenza di una diagnosi precisa, giustificata dalla gravità del disturbo che impediva alla bambina una vita normale. Un altro caso che dimostra quanto poco abbiamo capito delle AOR e quanto, in questo campo, sia a volte necessario accettare un intervento puramente empirico per il bene del paziente.

MESSAGGI CHIAVE

□ Le manifestazioni minori (lesioni aftose con diametro < 10 mm, guarigione in una decina di giorni, 3-4 ricadute all'anno) sono frequenti nei bambini di età > 10 anni, costituiscono una modesta causa di disturbo; le manifestazioni maggiori (diametro > 10 mm, guarigione lenta, fastidio e disabilità consistenti) e in genere le aftosi complesse, con alta ricorrenza e lenta guarigione, costituiscono un problema di per sé.

□ L'aftosi ricorrente può essere un segnale di patologie sottostanti più gravi, inizialmente oligosintomatiche o asintomatiche o comunque di non ovvio riconoscimento, di cui l'afte può rappresentare un segnale. Tra queste patologie vanno ricordate la PFAPA, altre sindromi auto-infiammatorie, come la TRAPS o la MKD, la malattia di Crohn, la malattia di Behçet, la neutropenia ciclica, la celiachia.

□ La lesione aftosa sembra essere mediata dai linfociti citotossici CD8, probabilmente attraverso la liberazione di TNF- α , una modulazione della chemiotassi neutrofila e l'espressione di molecole di adesione sulle cellule endoteliali.

□ Le forme banali possono non essere trattate, o trattate con pellicole protettive, collutori, gel, spray a base di aloe, steroidi, acido ialuronico, sucralfato, anestetici blandi.

□ Alcuni casi più ricorrenti e/o persistenti e/o invalidanti (allergie alimentari?, celiachia?, auto-aggressione?) possono essere prevenuti da una dieta di esclusione o da trattamenti steroidei topici locali preventivi. Per altri può accadere di dover ricorrere a trattamenti steroidei sistemici, con talidomide, o con anticorpi monoclonali anti-TNF.

TENTATIVO DI CONCLUSIONI

Nella maggior parte dei casi la stomatite aftosa ricorrente è facile da riconoscere e potrà essere affrontata con "rimedi" sintomatici in attesa della risoluzione spontanea.

Un piccolo bagaglio di conoscenze specifiche è comunque necessario al pediatra per definire un iter diagnosti-

co-terapeutico razionale e corretto nei casi che presentano AOR più gravi e/o accompagnate da altri segni e sintomi.

Pensiamo di poter lasciare il lettore con un promemoria in sei punti:

- rassegnati a non capirci niente nella maggior parte dei casi;
- se si tratta proprio di AOR (localizzazione delle afte solo alla mucosa), non pensare mai all'infezione erpetica;
- escludi una malocclusione;
- pensa una volta alla PFAPA, alla celiachia, alla neutropenia ciclica (storia, EMA, emocromo in crisi);
- "pensa in grande" (malattia di Crohn, malattia di Behçet) se le afte sono molto fastidiose, se ci sono indici di flogosi positivi o altri segni (cute, occhio) e quindi procedi con le indagini diagnostiche più appropriate;
- alcune terapie ex iuventibus (cortisonici, talidomide, anti-TNF- α) possono essere considerate lecite e provate, anche quando non si è capito niente se il problema crea notevole disturbo e penalizzazione della qualità di vita del bambino e sono state indagate le cause più frequenti di AOR complicata.

Indirizzo per corrispondenza:

Gianluca Tornese

e-mail: tornese@burlo.trieste.it

Bibliografia

1. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134:200-7.
2. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(3):306-21.
3. Scully C. Aphthous ulceration. *N Engl J Med* 2006;355:165-72.
4. Natch SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:221-34.
5. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:278-83.
6. Cooke BED. Recurrent oral ulcers. *Br J Dermatol* 1969;81:159-61.
7. Lehner T. Autoimmunity in oral diseases, with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc R Soc Med* 1968;61:515-24.
8. Pedersen A. Recurrent aphthous ulceration:

Virological and immunological aspects. *AP-MIS* 1993;101(Suppl 37):37.

9. Martin DK, Nelms DC, Macler BF, Peavy DL. Lymphoproliferative responses induced by streptococcal antigens in recurrent aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1979;13:1446-55.

10. Lindemann RA, Riviere GR, Sapp JP. Serum antibody responses to indigenous oral mucosal antigens and selected laboratory-maintained bacteria in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg* 1985;59:585-9.

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;2:1356-61.

12. 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;34:39-43.

13. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972;33:400-6.

14. Miller MF, Ship II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population, 1958-1971. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977;43:532-7.

15. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980;21:223-6.

16. Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gamma-delta T cells in Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-7.

17. Natch SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Kontinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med* 2000;29(1):19-25.

18. Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991;173:699-703.

19. Pizarro A, Herranz P, de Lucas R, Borbujo J, Casado M. Pentoxifylline in recurrent aphthous stomatitis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(2 Pt 1):284.

20. Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumor necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002 Nov;61 (Suppl 2):ii51-3.

21. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H. Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(+)/CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunol Lett* 2005;99:57-62.

22. Buno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4 and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:827-31.

23. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection: description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:678-83.

24. Porter SR, Scully C. Orofacial manifesta-

- tions in primary immunodeficiencies: common variable immunodeficiencies. *J Oral Pathol Med* 1993;22(4):157-8.
25. Flint SR, Sugerman P, Scully C, Smith JG, Smith MA. The myelodysplastic syndromes: case report and review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:579-83.
26. Muzyka BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77(2):116-20.
27. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71(6):678-83.
28. Miziara ID, Araujo Filho BC, Weber R. AIDS and Recurrent Aphthous Stomatitis. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2005;71(4):517-20.
29. Kerr AR, Ship JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(10):669-80.
30. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997;336(21):1487-93.
31. Enwonwu CO. Noma, the ulcer of extreme poverty. *N Engl J Med* 2006;354(3):221-4.
32. Enwonwu CO, Falkler WA Jr, Phillips RS. Noma (cancrum oris). *Lancet* 2006;368 (9530):147-56.
33. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol* 2003;83(6):469-70.
34. Veller-Fornasa C, Gallina P. Recurrent aphthous stomatitis as an expression of pathology in atopics. *Acta Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2006;15(3):144-7.
35. Hsu PJ, Huang CJ, Wu MT. Pathergy in atypical eosinophilic pustular folliculitis. *Int J Dermatol* 2005;44(3):203-5.
36. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, Mason DK. Food antibodies in oral disease. A study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral disease. *J Clin Pathol* 1973;26:371-4.
37. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54(4):388-95.
38. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;57:504-7.
39. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-5.
40. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galoway AR, Main ANH, Russell RL. Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993;75:595-8.
41. Tommasini A, Not T, Kiren V, et al. Mass screening for coeliac disease using antihuman transglutaminase antibody assay. *Arch Dis Child* 2004;89(6):512-5.
42. Aydemir S, Tekin NS, Aktunç E, Numanoğlu G, Ustündag Y. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol* 2004;15(3):192-5.
43. Ross R, Kitscher AH, Zegarelli EV, et al. Relationship of mechanical trauma to recurrent aphthous stomatitis. *NY State Dent J* 1958;22:101-2.
44. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981;283:1569-70.
45. Nazzaro P. Cutaneous manifestations of Behçet's disease. In: Monacelli M, Nazzaro P (Eds). *Behçet's disease*. Basle 1966: Karger, 166:15-41.
46. Dellinger TM, Livingston HM. Aspirin burn of the oral cavity. *Ann Pharmacotherapy* 1998;32:1107.
47. McLeod RL. Drug-induced aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 2000;143:1137-9.
48. Healy CM, Thornhill MH. An association between recurrent orogenital ulceration and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Oral Pathol Med* 1995;24(1):46-8.
49. Lam PP. Severe stomatitis caused by penicillamine. *Br Dent J* 1980;149:180-1.
50. Bauer J, Fartasch M, Schuler G, Schell H. Ulcerative stomatitis as clinical clue to inadvertent methotrexate overdose. *Hautarzt* 1999;50:670-3.
51. Boulinguez S, Cornee-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127(2):155-8.
52. Hunter L, Addy M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous ulceration: a double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Br Dent J* 1987;162:106-10.
53. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996;23:778-81.
54. Meiller TF, Kutcher MJ, Overholser CD, Niehaus C, DePaola LG, Siegel MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse on recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:425-9.
55. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med* 1994;236(3):341-3.
56. Andriani E, Bugli T, Aalders M, et al. Efficacia e accettabilità di un dispositivo medico per le afte buccali. *Minerva Pediatr* 2000;52:15-20.
57. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006;35(8):461-5.
58. Mascaro JM, Lecha M, Torras H. Thalidomide in the treatment of recurrent necrotic and giant mucocutaneous aphtae and aphtosis. *Arch Dermatol* 1979;15:636-7.
59. de Wazières B, Gil H, Magy N, Berthier S, Vuitton DA, Dupond JL. Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients. *Rev Med Intern* 1999;20(7):567-70.
60. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(8):1019-26.
61. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
62. Pinto A, Rochelle G, Lindemeyer G, Thomas P. The PFAPA syndrome in oral medicine: differential diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:35-9.
63. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
64. Feder HM Jr. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:253-6.
65. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006;91(12):981-4.
66. Saulsbury FT, Wispelwey B. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. *J Pediatr* 2005;146(2):283-5.
67. Ródenas JM, Ortego N, Herranz MT, Tercedor J, Pinar A, Quero JH. Cyclic neutropenia: a cause of recurrent aphthous stomatitis not to be missed. *Dermatology* 1992;184(3):205-7.
68. Hammond WP 4th, Price TH, Souza LM, Dale DC. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1989;320(20):1306-11.
69. Pipitone N, Boiardi L, Olivieri I, et al. Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(6 Suppl 36):S46-51.
70. Martini A. Behçet's disease and Takayasu's disease in children. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7(5):449-54.
71. Zouboulis C, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22.
72. Kim DK, Chang SN, Bang D, Lee ES, Lee S. Clinical analysis of 40 cases of childhood-onset Behçet's disease. *Pediatr Dermatol* 1994;11(2):95-101.
73. Marchetti F, Trevisiol C, Ventura A. Intestinal involvement in children with Behçet's disease. *Lancet* 2002;359(9323):2115.
74. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration: aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:949-62.
75. Hyams JS. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19(1):7-21.
76. Plauth M, Jensch H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease: an analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(1):29-37.
77. Ventura A, Candusso M, Martellosi S, et al. Le molte facce della malattia infiammatoria cronica intestinale. *Medico e Bambino* 1998;17(8):509-22.
78. Pittock S, Drumm B, Fleming P, et al. The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr* 2001;138(5):767-71.