

ΒΡΑΧΕΙΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ BRIEF REVIEW

Υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα και HIV

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):365–368
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):365–368

Κ. Δημάκα,
Α. Μάλλης,
Θ. Παπαδάς

Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου,
Πάτρα

Recurrent aphthous stomatitis
and HIV

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ανασκόπηση
Αφθώδης στοματίτιδα
HIV

Υποβλήθηκε 14.9.2010

Εγκρίθηκε 30.9.2010

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα, γνωστή και ως υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη, είναι νόσος που επηρεάζει το βλεννογόνο του στόματος και αποτελεί τη συχνότερη αιτία βλάβης του.¹ Η ονομασία της νόσου προέρχεται από τον ελληνικό όρο «άφθαι», ο οποίος χρησιμοποιείται αναφορικά με βλάβες του στοματικού βλεννογόνου και αποδίδεται στον Ιπποκράτη (460–377 π.Χ.).^{1,2}

Η νόσος αποτελεί τη συνθέςτερη νοσολογική οντότητα που προσβάλλει το στοματικό βλεννογόνο ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, φυλής και γεωγραφικής κατανομής,³ με συχνότητα που κυμαίνεται από 6–66%.⁴

Στο παρόν άρθρο ανακεφαλαιώνεται η κλινική εικόνα, η ιδιαίτερη μορφολογία και η θεραπεία της αφθώδους στοματίτιδας σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη.

2. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Η αφθώδης στοματίτιδα χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα, επώδυνα, στρογγυλά ή ωοειδή έλκη του στοματικού βλεννογόνου. Τα έλκη αυτά είναι σαφώς περιγεγραμμένα, με αβαθές νεκρωτικό κέντρο που καλύπτεται από κιτρινόφαιη ψευδομεμβράνη και περιβάλλεται από επηρμένη περιφέρεια και ερυθρηματώδη άλω.^{5,6} Τα υποτροπιάζοντα αφθώδη έλκη διακρίνονται σε τρεις μορφές: Ελάσσονα αφθώδη έλκη (ή

άφθες του Mikulicz), μείζονα αφθώδη έλκη (ή νόσος του Sutton) και ερπητόμορφα έλκη, ανάλογα με την κλινική τους εμφάνιση (πίν. 1).⁵

Ειδικότερα στον υποπληθυσμό των ασθενών με HIV-λοίμωξη, η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα φαίνεται να εμφανίζεται συχνότερα, να διαρκεί περισσότερο και να είναι πιο επώδυνη συγκριτικά με την εμφάνιση της νόσου στο γενικό πληθυσμό.⁷

Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη οι βλάβες είναι γενικά μεγαλύτερες,⁶ ενώ τα μείζονα αφθώδη έλκη είναι πιο συνηθισμένα,^{8–12} προκαλώντας έντονο άλγος, σχηματισμό ουλών, οδυνοφαγία, επίταση της ανορεξίας και της αφυδάτωσης που απαντώνται στους ασθενείς με AIDS και επακόλουθη απώλεια βάρους.^{6,13}

Εκτός από τις συνήθεις εντοπίσεις της νόσου στο χειλικό και τον παρειακό βλεννογόνο, στο έδαφος της στοματικής κοιλότητας και τη γλώσσα, σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών είναι δυνατόν εντόπιση της νόσου να υπάρχει και στον οροφάρυγγα, τον οισοφάγο και το ορθό.^{13,14} Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της νόσου στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη συνοψίζονται στον πίνακα 2.

3. ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η αιτιολογία της νόσου παραμένει σε μεγάλο βαθμό

Πίνακας 1. Κλινικές μορφές υποτροπιάζουσας αφθώδους στοματίτιδας στο γενικό πληθυσμό.

Χαρακτηριστικά	Ελάσσονα αφθώδη έλκη	Μείζονα αφθώδη έλκη	Ερπητόμορφα αφθώδη έλκη
Αριθμός ελκών	1–5	1–10	10–100 (πολλαπλά συρρέοντα)
Μέγεθος (mm)	5–10	>10	<5
Διάρκεια (ημέρες)	7–10	>14	10–14
Δημιουργία ουλής	Όχι	Ναι	Όχι
Συχνότητα	75–85%	10–15%	5–10%
Κατανομή	Μη κερατινοποιημένος βλεννογόνος	Μη κερατινοποιημένος βλεννογόνος	Μη κερατινοποιημένος και κερατινοποιημένος βλεννογόνος

Πίνακας 2. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της υποτροπιάζουσας αφθώδους στοματίτιδας στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη.

- Μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών
- Μεγαλύτερο μέγεθος βλαβών
- Μεγαλύτερη διάρκεια
- Εντονότερο άλγος
- Αυξημένη συχνότητα μείζονος αφθώδους στοματίτιδας, με συνοδό ουλοποίηση
- Δυσφαγία, διαταραχές θρέψης
- Πιθανές εντοπίσεις και σε άλλες θέσεις (π.χ. φάρυγγα, οισοφάγο, ορθό)

αδιευκρίνιστη στον ευρύ πληθυσμό, καθώς και στον υποπληθυσμό των ασθενών με HIV-λοίμωξη.⁷

Ποικιλία αιτιών και προδιαθεσικών παραγόντων έχουν προταθεί, μεταξύ των οποίων τοπικά, μικροβιακά, διατροφικά και συστηματικά αίτια, καθώς και ανοσολογικοί και γενετικοί παράγοντες.^{1,5}

Οι Natah et al, στη σχετική τους εργασία,¹⁵ ανέπτυξαν την υπόθεση της διαμεσολαβούμενης μέσω T-κυττάρων ανοσολογικής διεργασίας για να εξηγήσουν την παθογένεια της νόσου. Περαιτέρω, υποστήριξαν ότι ο παράγοντας TNF-α συμμετέχει στη διεργασία, παραγόμενος, εκτός από τα T-κύτταρα, και από μακροφάγα και ιστιοκύτταρα.

Ακόμη, στους HIV-οροθετικούς ασθενείς με αριθμό CD4 κυττάρων <100 /mm³ έχει παρατηρηθεί προδιάθεση εμφάνισης μείζονων αφθώδων ελκών,^{9,10,12} γεγονός που υποδηλώνει ότι είναι πιθανόν να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της υποτροπιάζουσας αφθώδους στοματίτιδας και της σοβαρής ανοσοκαταστολής.⁶

4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της νόσου είναι κλινική και καθοδηγούμενη από το ιστορικό του ασθενούς. Η απουσία ειδικών ορολογικών ή άλλων εργαστηριακών εξετάσεων καθιστά

την ορθή λήψη και την ανάλυση του ιστορικού αναγκαίο εργαλείο της διαφορικής διάγνωσης.⁵

Ο ειδικός ιατρός οφείλει να έχει υπόψη του δύο κύριους άξονες κατά τη διαφοροδιαγνωστική διερεύνηση του ασθενούς. Ο κύριος άξονας συνίσταται στην εκτίμηση της πιθανότητας κακοήθειας στις παρατηρούμενες βλάβες, η οποία και αποτελεί ιδιαίτερο κίνδυνο σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη.^{16,17} Ο δεύτερος άξονας της διερεύνησης συνίσταται στον αποκλεισμό συμπαραομαρτούντων νοσημάτων, τα οποία επίσης μπορεί να προκαλούν πολλαπλές ελκωτικές βλάβες στη στοματική κοιλότητα. Τα εν λόγω νοσήματα (πίν. 3) μπορεί να είναι λοιμώδους αιτιολογίας (HSV, CMV, VZV, Coxsackie, ιστοπλάσμωση, κρυπτοκόκκωση, ασπεργίλλωση, μουκορμύκωση, *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*, *T. pallidum*, λείσμανίαση),⁷ αυτοάνοσης αιτιολογίας (νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet,¹⁸ νόσος Crohn,¹⁹ νόσος Reiter,²⁰ συστηματικός ερυθρεμάτης-λύκος²¹), αλλεργικής αιτιολογίας (sodium lauryl sulphate που ανευρίσκεται στις οδοντόκρεμες,²² δυσανεξία στη γλουτένη,²³ φαρμακευτική αγωγή²⁴), ψυχιατρικής φύσης (αγχώδεις διαταραχές),²⁵ καθώς και οφειλόμενα σε διατροφικές ελλείψεις (θειαμίνη, ριβοφλαβίνη, πυριδοξίνη,²⁶ κυανοκοβαλαμίνη, φυλλικό οξύ, σίδηρος,²⁷ ψευδάργυρος,²⁸ σελήνιο²⁹).

Ειδικά στον ευπαθή πληθυσμό των ασθενών με HIV-λοίμωξη πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή, ώστε να μη διαφύγουν της διάγνωσης οι λοιμώξεις (ιικές, μυκητιασικές και βακτηριακές), τα νεοπλάσματα, καθώς και άλλες ανοσολογικά διαμεσολαβούμενες βλάβες. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς χρήζουν διερεύνησης μέσω πλήρους αιματολογικού και ανοσολογικού ελέγχου, λήψης βλεννογονικού επιχρίσματος, μικροβιολογικών καλλιιεργειών, καθώς και βιοψίας των βλαβών, ιδιαίτερα όταν αυτές επιμένουν.^{7,16}

5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου έχει ως στόχο τη μείωση της έντασης των συμπτωμάτων, του αριθμού

Πίνακας 3. Διαφορική διάγνωση της αφθώδους στοματίτιδας στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη.

Έλκη λοιμώδους αιτιολογίας
Ιοί: HSV, CMV, VZV, Coxsackie ιοί
Βακτήρια: <i>M. tuberculosis</i> , <i>M. avium-intracellulare</i> , σύφιλη, λείσμανίαση
Μύκητες: Ιστοπλάσμωση, κρυπτοκόκκωση, ασπεργίλλωση, μουκορμύκωση
Αυτοάνοσα νοσήματα
Νόσος Αδαμαντιάδη-Beheze
Νόσος Crohn
Νόσος Reiter
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Αλλεργικές αντιδράσεις
Οδοντόκρεμες (sodium lauryl sulphate)
Κοιλιοκάκη
Τροφικές αλλεργίες
Φαρμακευτική αγωγή
Διατροφικές ελλείψεις
Θειαμίνη
Ριβοφλαβίνη
Πυριδοξίνη
Κυανοκοβαλαμίνη
Φυλλικό οξύ
Σίδηρος
Ψευδάργυρος
Σελήνιο
Νεοπλάσματα
Λέμφωμα
Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων
Stress

και του μεγέθους των βλαβών, καθώς και την αύξηση των διαστημάτων μεταξύ των υποτροπών. Προτεραιότητα αποτελεί η εξάλειψη τυχόν αιτιολογικών και προδιαθεσικών παραγόντων, όπου αυτό είναι εφικτό. Επίσης, η διατήρηση

καλής στοματικής υγιεινής και η χρήση στοματικών διαλυμάτων χλωρεξιδίνης βοηθούν στη γρηγορότερη επούλωση των βλαβών. Η αρχική αντιμετώπιση, ιδίως στις ηπιότερες περιπτώσεις, βασίζεται σε τοπικώς χορηγούμενα αναλγητικά και κορτικοστεροειδή. Στις σοβαρότερες μορφές της νόσου, όπως τα μείζονα αφθώδη έλκη, τα ερπητόμορφα έλκη και τα επιμένοντα ελάσσονα έλκη, είναι πιθανόν να χρειαστεί ενδοβλαβική έγχυση κορτικοστεροειδών, καθώς και συστηματική χορήγησή τους. Σε περιπτώσεις με επιμένοντα έλκη και συχνές υποτροπές, η αντιμετώπιση μπορεί να γίνει με ανοσοτροποποιητική αγωγή, με συχνότερα χρησιμοποιούμενη τη θαλιδομίδη.^{6,7}

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα είναι μια νόσος με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης, που παρουσιάζεται με βαρύτερη κλινική εικόνα στον υποπληθυσμό των πασχόντων από HIV-λοίμωξη και ενδέχεται να δημιουργήσει σοβαρά προβλήματα στην ήδη επιβαρυνόμενη αυτή ομάδα ασθενών.

Καθώς η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα και στο ιστορικό, η διαφορική διάγνωση είναι ιδιαίτερης σημασίας, έτσι ώστε να αποκλειστεί η ύπαρξη άλλων νοσημάτων με παρόμοιες εκδηλώσεις και να αντιμετωπιστούν οι καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στη διόρθωση τυχόν διατροφικών ελλείψεων, καθώς και στην πιθανότητα να υποκρύπτεται λοίμωξη ή κακοήθεια στις ελκωτικές βλάβες, ειδικά στις περιπτώσεις όπου οι βλάβες επιμένουν και δεν απαντούν στη θεραπεία.

Γίνεται φανερό ότι η αφθώδης στοματίτιδα, όταν εμφανίζεται στους πάσχοντες από HIV-λοίμωξη, συνιστά νόσο που δεν πρέπει να υποτιμάται και απαιτεί μεθοδικότητα από το θεράποντα ιατρό για την ορθή αντιμετώπισή της.

ABSTRACT

Recurrent aphthous stomatitis and HIV

K. DIMAKA, A. MALLIS, T. PAPADAS

ENT Department, University Hospital of Patras, Patras, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):365–368

Recurrent aphthous stomatitis is considered to be the most common oral mucosal disease. It presents with recurrent, painful, round or ovoid, shallow ulcers, covered by a pseudomembrane and surrounded by erythematous halos. There are three forms of lesion: Minor, major, and herpetiform. In HIV-infected patients, aphthous ulcers are bigger, more painful and more frequent and they last longer. The causes of this disorder have not yet been elucidated, even though a variety of predisposing factors –such as genetic, local, infectious, nutritional, psychological, immunologi-

cal and systemic factors— have been recognized. Diagnosis is based on the patient's history and physical examination, as specific laboratory tests are lacking. In the differential diagnosis special attention should be paid to infections, autoimmune disorders, allergic reactions, nutritional deficiencies and possible underlying malignancies. Treatment should aim at alleviation of the symptoms, promotion of ulcer healing and decreasing the frequency of recurrence.

Key words: Aphthous stomatitis, HIV, Review

Βιβλιογραφία

- SHIP JA, CHAVEZ EM, DOERR PA, HENSON BS, SARMADI M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000, 31:95–112
- VERITY DH, WALLACE GR, VAUGHAN RW, STANFORD MR. Behçet's disease: From Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol* 2003, 87:1175–1183
- NATAH SS, KONTTINEN YT, ENATTAH NS, ASHAMMAKHI N, SHARKEY KA, HÄYRINEN-IMMONEN R. Recurrent aphthous ulcers today: A review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004, 33:221–234
- KLEINMAN DV, SWANGO PA, PINDBORG JJ, GUPTA P. Toward assessing trends in oral mucosal lesions: Lessons learned from oral cancer. *Adv Dent Res* 1993, 7:32–41
- SCULLY C, GORSKY M, LOZADA-NUR F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: A consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003, 134:200–207
- TAMITA, HAIRSTON JA, SCULLY C, BAGAN JV. In: Gleeson MJ, Jones NS, Burton MJ, Clarke R, Browning G, Luxon L et al (eds) *Scott-Brown's otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 7th ed. Hodder Arnold, London, 2008:242–244, 1830–1831
- KERR AR, SHIP JA. Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol* 2003, 4:669–680
- MACPHAIL LA, GREENSPAN JS. Oral ulceration in HIV infection: Investigation and pathogenesis. *Oral Dis* 1997, 3(Suppl 1):S190–S193
- GLICK M, MUZYKA BC, LURIE D, SALKIN LM. Oral manifestations associated with HIV-related disease as markers for immune suppression and AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 77:344–349
- MUZYKA BC, GLICK M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 77:116–120
- MACPHAIL LA, GREENSPAN D, GREENSPAN JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 73:283–288
- 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, 71:678–683
- BACH MC, VALENTI AJ, HOWELL DA, SMITH TJ. Odynophagia from aphthous ulcers of the pharynx and esophagus in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988, 109:338–339
- BACH MC, HOWELL DA, VALENTI AJ, SMITH TJ, WINSLOW DL. Aphthous ulceration of the gastrointestinal tract in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990, 112:465–467
- NATAH SS, HÄYRINEN-IMMONEN R, HIETANEN J, MALMSTRÖM M, KONTTINEN YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU). *J Oral Pathol Med* 2000, 29:19–25
- FICARRA G. Oral ulcers in HIV-infected patients: An update on epidemiology and diagnosis. *Oral Dis* 1997, 3(Suppl 1):S183–S189
- REICHART PA. Oral ulcerations in HIV infection. *Oral Dis* 1997, 3(Suppl 1):S180–S182
- DEMETRIADES N, HANFORD H, LASKARIDES C. General manifestations of Behçet's syndrome and the success of CO₂-laser as treatment for oral lesions: A review of the literature and case presentation. *J Mass Dent Soc* 2009, 58:24–27
- SCHEPER HJ, BRAND HS. Oral aspects of Crohn's disease. *Int Dent J* 2002, 52:163–172
- LIVNEH A, ZAKS N, KATZ J, LANGEVITZ P, SHEMER J, PRAS M. Increased prevalence of joint manifestations in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Rheumatol* 1996, 14:407–412
- KOGURE T, FUJINAGA H, NOZAKI K, SAKAI S, ITOH T, TERASAWA K. Systemic lupus erythematosus complicated by disseminated intravascular coagulation: The role of serum soluble cell surface markers. *Clin Exp Rheumatol* 1997, 15:671–675
- CHAHINE L, SEMPSON N, WAGONER C. The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous ulcers: A clinical study. *Compend Contin Educ Dent* 1997, 18:1238–1240
- VELOSO FT, SALEIRO JV. Small-bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology* 1987, 34:36–37
- TORGERSON RR, DAVIS MD, BRUCE AJ, FARMER SA, ROGERS RS 3rd. Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol* 2007, 57:315–321
- GALLO CDE B, MIMURA MA, SUGAYA NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2009, 64:645–648
- NOLAN A, McINTOSH WB, ALLAM BF, LAMEY PJ. Recurrent aphthous ulceration: Vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991, 20:389–391
- WRAY D, FERGUSON MM, MASON DK, HUTCHEON AW, DAGG JH. Recurrent aphthae: Treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J* 1975, 2:490–493
- ENDRE L. Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991, 72:559–561
- DELILBAŞI E, TURAN B, YÜCEL E, SAŞMAZ R, İŞİMER A, SAYAL A. Selenium and Behçet's disease. *Biol Trace Elem Res* 1991, 28:21–25

Corresponding author:

K. Dimaka, 51 Partheni street, GR-263 34 Patras, Greece
e-mail: nadiadimaka@gmail.com