

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE “CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI**

**REZUMAT
AL TEZEI DE DOCTORAT
AFTE ȘI AFTOZE**

**Coordonator științific:
Prof . Univ. Dr. Dan Forsea**

**Doctorand:
Dr. Cristina Oana Ștefănescu**

**București
2008**

PLANUL LUCRĂRII

PARTEA GENERALĂ

1. Introducere. Conceptul de afte și aftoze

2. Epidemiologie și etiopatogenie

2.1. *Date de epidemiologie*

2.2. *Factori favorizanți în etiopatogenia aftelor*

2.2.1. *Traume fizice*

2.2.2. *Stress*

2.2.3. *Factori microbieni*

2.2.4. *Factorul heredo-colateral*

2.2.5. *Alimentația*

2.2.6. *Reacții medicamentoase*

2.2.7. *Dereglări imunologice*

2.2.8. *Dereglările hormonale*

2.2.9. *Fumatul*

2.3. *Afecțiuni sistemice asociate*

2.3.1. *Boala Behçet*

2.3.2. *Sindromul Reiter*

2.3.3. *Afecțiuni carentiale*

2.3.4. *Afecțiuni gastrointestinale*

2.3.5. *Sindromul cartilajului inflammat (sindromul MAGIC)*

2.3.6. *Sindromul febrei periodice, stomatitei aftoase, faringitei și adenitei*

2.3.7. *Sindromul Sweet (dermatoza neutrofilică febrilă acută)*

2.3.8. *Neutropenia ciclică*

2.4. *Imunopatogeneza aftelor*

3. Manifestări clinice în stomatita aftoasă recurentă

3.1 *Clasificarea aftelor după morfologie*

3.2. *Clasificarea aftelor după tipul bolii*

3.3. *Aftoza complexă și boala Behçet*

3.3.1 *Boala Behçet*

3.3.2 *Aftoza complexă*

4. Date de anatomie, histologie și histopatologie ale mucoasei orale

4.1. *Anatomia cavității bucale*

4.2. *Histologia mucoasei orale*

4.3. *Elemente de histopatologie în aftoza orală*

5. Diagnosticul stomatitei aftoase recurente

5.1 *Plan de evaluare pentru pacienții cu aftoză complexă*

6. Diagnostic diferențial al stomatitei aftoase recurente

- 6.1. Cauze infecțioase ale ulcerărilor orale**
- 6.2. Afecțiuni sistemice care pot asocia ulcerări orale**
- 6.3. Stomatita recurentă cu virusul Herpes Simplex**
- 6.4. Eritemul polimorf**
- 6.5. Pemfigoidul mucos (pemfigoidul cicatriceal)**
- 6.6. Lichen plan oral eroziv**

7. Evoluție și prognostic în stomatita aftoasă recurentă

8. Tratamentul stomatitei aftoase recurente

8.1. Tratamentul topic în stomatita aftoasă recurentă

- 8.1.1. Corticoizii topici
- 8.1.2. Tetraciclina
- 8.1.3. Unguent cu 5% amlexanox (Aphtasol®)
- 8.1.4. Agenți cu efect analgezic
- 8.1.5. Apa de gură cu efect dezinfectant
- 8.1.6. Inhibitorii de calcineurină (pimecrolimus, tacrolimus)

8.2. Tratamentul sistemic în stomatita aftoasă recurentă

- 8.2.1. Corticosteroizii sistemici
- 8.2.2. Colchicina
- 8.2.3. Dapsona
- 8.2.4. Thalidomida
- 8.2.5. Pentoxifilina
- 8.2.6. Sulodexidul
- 8.2.7. Ciclosporina
- 8.2.8. Azathioprina

8.3. Tratamentul chirurgical în stomatita aftoasă recurentă

8.4. Tratamentul în boala Behçet

8.5. Terapie integrativă în stomatita aftoasă recurentă

- 8.5.1. Nutriția
- 8.5.2. Dieta
- 8.5.3. Tratamente naturiste
- 8.5.4. Homeopatie
- 8.5.5. Terapie cu hormoni
- 8.5.6. Psihoterapie
- 8.5.7. Stilul de viață

CERCETĂRI PERSONALE

1. Fundamentarea cercetării

2. Protocolul cercetării

2.1. Material și Metodă

2.2. Înrolarea și selectarea pacienților

2.2.1. Prima vizită. Săptămâna -2 (S-2)

2.3. Randomizarea pacienților

2.3.1. A II-a vizita Săptămâna 0 (S0)

2.4. Încheierea înrolării

2.5. Evaluarea de etapă

3. Studiul corelațiilor între formele clinice, anatomice și anumiți parametri biologici - evaluare statistică

3.1. Analiza descriptivă a lotului studiat

3.1.1. Numărul cumulativ al pacienților incluși în studiu și repartizarea în funcție de forma bolii

3.1.2. Distribuția pacienților în funcție de forma clinică și vârsta de debut

3.1.3. Distribuția pacienților în funcție de sex și categoria de vârstă

3.1.4. Distribuția pacienților în funcție de frecvența episoadelor, antecedente heredo-colaterale și fumat

3.1.5. Distribuția pacienților în funcție de prezența infecției cu virus herpes simplex și nivelul IgE

3.2. Analiza corelativă a lotului studiat

3.2.1. Distribuția pacienților în funcție de asocierea între forma clinică și frecvența episoadelor de ulceratii orale/an

3.2.2. Distribuția pacienților în funcție de asocierea vârstei de debut și frecvența episoadelor/an

3.2.3. Distribuția pacienților în funcție de asocierea antecedentelor heredo-colaterale și frecvența recurențelor

3.2.4. Distribuția pacienților în funcție de asocierea frecvenței episoadelor/an și fumat

3.2.5. Distribuția pacienților în funcție de asocierea antecedentelor personale de infecție cu virus herpes simplex sau cu Atc. anti VHS

3.2.6. Distribuția pacienților în funcție de asocierea nivel IgE, categoria de vârstă și frecvența episoadelor/an

3.2.7. Distribuția pacienților în funcție de antecedentele în familie și forma clinică

3.2.8. Distribuția pacienților în funcție de nivelul IgE și forma clinică

3.2.9. Distribuția pacienților în funcție de vârsta de debut și forma clinică

4. Studiul privind impactul stomatitei aftoase recurente asupra calității vieții pacienților

4.1. Fundamentare

4.2. Chestionarul 1 Cushing

4.2.1. Material și Metodă

4.2.2. Rezultate

4.2.3. Concluzii

4.3. Chestionarul 2. Oral Health Impact Profile

4.3.1. Material și metodă

4.3.2. Rezultate

4.3.3. Concluzii

5. Studiul asupra calității vieții pacienților cu stomatită aftoasă recurentă folosind produsul topic gel cicatrizant

5.1 Material și metodă

5.2. Rezultate

5.3. Concluzii

6. Cazuri clinice cu particularități clinice, evolutive, de diagnostic și tratament

- 6.1. Caz clinic 1 - stomatita aftoasă recurentă complicată cu sensibilizare alergică de contact*
- 6.2. Caz clinic 2. Aftoza bipolară*
- 6.3. Caz clinic 3. Carcinom spinocelular ulcerat lingual*
- 6.4. Caz clinic 4. Ulcerație unică persistentă și candidoză orală, indiciu diagnostic în infecția HIV*

7. Propunere Ghid pentru Managementul Aftelor și Aftozelor

- 7.1. Introducere*
- 7.2. Metodologie*
- 7.3. Scop*
- 7.4. Definiție*
- 7.5. Probleme luate în discuție cu relevanță pentru managementul aftelor*
 - 7.5.1. Clasificare*
 - 7.5.2. Investigații paraclinice*
 - 7.5.3. Diagnostic pozitiv și diferențial în afte și aftoze*
 - 7.5.4. Metode de tratament în afte și aftoze*
 - 7.5.5. Tratamentul în trepte*
 - 7.5.6. Tratamente complementare/alternative*

CONCLUZII GENERALE

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

„AFTE ȘI AFTOZE”

INTRODUCERE

Stomatita aftoasă recurentă (SAR), cunoscută și ca aftoza (complexă ori simplă) sau ulcerarea inflamatorie dureroasă, este cea mai întâlnită formă a ulcerărilor orale dureroase. SAR afectează mai mult de 30% din populația adultă și până la 37% dintre copiii de vârstă școlară, în special în mediile socio-economice dezvoltate [19,107]. Afecțiune recurentă în ciuda tratamentului, invalidantă prin simptomatologia zgomotoasă, cunoscută din cele mai vechi timpuri, sindromul aftozei recurente continuă să reprezinte o provocare în ceea ce privește elucidarea etiopatogeniei și a elaborării unor protocoale terapeutice eficiente.

Teza de doctorat de față s-a constituit prin îmbinarea experienței practice a autoarei (medic stomatolog practician și cu formare în cercetarea clinică), cu aportul adus de mai vechea colaborare cu Clinicile Dermatologie I și II din Spitalul Clinic «Colentina», precum și cu Spitalul de Dermatologie «Scarlat Longhin». În urma confruntării frecvente cu această patologie și a studierii problemelor pe care le ridică, ideea unei sinteze a informațiilor a devenit firească, din dorința de a pune la dispoziția practicianului a unui instrument de lucru util și ușor de folosit.

În prima parte a tezei sunt prezentate pe larg aspecte privind cunoștințele actuale despre afte și aftoze, probleme de încadrare nosologică, diagnostic pozitiv și diferențial, tratament, iar accentul cade pe problemele de etiopatogenie, pornind de la enunțarea factorilor favorizanți cunoscuți, până la datele cele mai recente privind teoriile imunopatogenice.

Cercetările personale expuse în partea a doua a lucrării își propun să abordeze și alte aspecte, mai degrabă de cercetare clinică, cu aplicații practice în managementul interdisciplinar al pacientului cu ulcerări orale recurente.

PARTEA I

STADIUL ACTUAL AL CUNOȘTINTELOR PRIVIND AFTELE ȘI AFTOZELE

Etimologic, cuvântul “afte” vine din grecescul *aphthi*, care înseamnă “ardere”, „a pune pe foc”, „a inflama”, și a fost folosit probabil pentru prima dată de Hippocrates (460-370 IC). În terminologia modernă, afte se referă la ulcerările recurente ale mucoasei orale (eventual și ale celei genitale), fiind simptomul clinic principal al *Stomatitei Aftoase Recurente* (SAR), una dintre cele mai frecvente și dureroase afecțiuni ulcerative inflamatorii ale mucoasei orale.

Cu toate eforturile depuse în vederea elucidării **etiopatogeniei bolii**, aceasta rămâne în continuare neclară. Actual este acceptată teoria etiologiei multifactoriale, constând dintr-o varietate de factori predispozanți și componente imunologice.

Studiile recente sugerează că este o afecțiune inflamatorie neinfecțioasă cu localizare la nivelul mucoasei, mucoasă care constituie un scut mecanic primar de apărare împotriva agresiunilor fizice și agenților infecțioși. SAR este o afecțiune mediată de limfocitele T ca răspuns imunologic la antigenul asociat epitelial, ce are ca rezultat pierderea adeziunii între keratinocite și liza apoptotică a celulelor epiteliale. Ca urmare a agresiunii imunologice asupra țesutului epitelial și conjunctiv, se formează leziunea ulcerativă.

Inițierea procesului se face probabil printr-un mecanism neidentificat de stimulare antigenică exogenă sau endogenă a keratinocitelor, care la rândul lor răspund prin secreția de citokine activatoare ale celulelor T (interleukine, factor de necroză tumorală TNF- α și chemokine leuco-atractive). Limfocitele T citotoxice activate induc citotoxicitate la nivelul celulelor epiteliale orale, cu distrugerea epitelului prin liza directă a keratinocitelor.

Reacțiile imunologice care se pare că stau la baza declanșării bolii sunt provocate și întreținute de către unul sau mai mulți factori diferiți, asociați acestei afecțiuni. Factorii care pot juca un rol declanșator sau profilactic în apariția aftelor, cunoscuți până în prezent, sunt reprezentați de: traume fizice, stress, factori microbieni, factori heredo-colaterali, alimentația, reacții postmedicamentoase, dereglări imunologice sau hormonale, fumatul [8,12,24,40,68,72,93,103,107,108,110,121].

Clasic, SAR este considerată o afecțiune limitată la locul de apariție. Numeroase afecțiuni sistemice, printre alte manifestări specifice, pot prezenta și ulcerații aftoase severe. Acest tip de manifestări reprezintă forma „complexă” a SAR, cum ar fi în boala Behçet, FAPA (febra, aftoza, faringita și adenita) sau ulcerațiile orale și genitale asociate sindromului cartilajului inflamant. SAR este asociată și cu afecțiuni cronice digestive – boala intestinală cronică inflamatorie, inclusiv boala Crohn, colita ulcerativă sau enteropatia de sensibilizare la gluten [31]. Deficitul hematic de fier, foliați și vitamina B12 a fost pus în legătură cu etiopatogenia stomatitei aftoase [87].

Clinic se prezintă ca ulcerații dureroase localizate de obicei pe mucoasa orală non-masticatorie (vestibul, marginea internă a buzelor, limbă și palatul moale), cu toate că pot apărea oriunde pe mucoasa orală. După un prodrom reprezentat de discomfort local și durere, apare eritem focal și inflamație, cu dezvoltarea rapidă a ulcerației, fără stadiu de vezicule sau bule. Ulcerațiile aftoase dureroase sunt de obicei rotunde sau ovalare, fiind acoperite cu o pseudomembrană fibrinoasă alb-gălbuie. Un halou eritematos care reflectă reacția inflamatorie a mucoasei, înconjoară ulcerația.

Din punct de vedere morfologic și al manifestărilor clinice, SAR poate fi **clasificată** în două sisteme: după morfologie și clinic, în funcție de severitatea suferinței.

Clasic, după morfologie, există trei forme clinice de SAR: minoră, majoră și forma herpetiformă, mărimea ulcerației fiind particularitatea majoră de diferențiere.

Cea de-a doua clasificare a SAR este bazată pe severitatea suferinței. De luat în considerație sunt: durata ulcerației, frecvența/cronicitatea și intensitatea simptomatologiei, rezultând forma simplă și respectiv complexă a bolii.

Boala Behçet (BB) este o afecțiune multisistemică caracterizată prin apariția leziunilor orale, oculare și genitale, având și o varietate de manifestări cutanate și sistemice. Virtual, toți pacienții suferind de BB prezintă afte orale [20,94]. S-au propus diverse criterii pentru diagnosticarea BB. Actual acceptate sunt cele ale International Study Group for Behçet's Disease, 1990 [50].

Diagnosticul pozitiv de aftoză este în principal clinic, dată fiind absența unor teste de laborator suficient de clare. Diagnosticul SAR se poate obține atât printr-o evaluare atentă a istoricului pacientului și a manifestărilor clinice, cât și prin procedurile suplimentare de biopsie, citologie și examinarea culturilor, pentru leziunile care nu se vindecă sau nu răspund la tratament. Cu toate că particularitățile microscopice ale ulcerațiilor SAR sunt nespecifice, biopsia poate ajuta la eliminarea altor boli specifice din diagnosticul diferențial. Datele de anatomie patologică, fără a fi patognomonice, indică ca și numitor comun vasculita, care poate fi leucocitoclastică

sau limfocitică. Aceste elemente de vasculită nu apar în leziunile noi, ci în cele vechi, constituite [63].

Diagnosticul diferențial al SAR include virtual toate afecțiunile care pot da ulcerații ale mucoasei orale. În cele mai multe cazuri, examinarea clinică atentă și discuția antecedentelor personale și heredo-colaterale permit stabilirea diagnosticului.

Prognosticul pacienților cu aftoză complexă este dependent de afecțiunea asociată. Pacienții care manifestă SAR idiopatică prezintă frecvent o diminuare a semnelor și simptomelor pe măsura ce înaintează în vârstă. BB are un marcat potențial de boală gravă deoarece prezintă complicații ale sistemului nervos central, complicații oculare și vasculare. Debutul BB la vârste tinere, genul masculin și HLA-B5 pozitiv sunt *markeri* de prognostic sever în BB [136].

Cel mai important aspect pentru conducerea **tratamentului** în SAR este diagnosticul corect și identificarea condițiilor sistemice asociate aftozei complexe, în special a bolii Behçet.

Obiectivele tratamentului în SAR presupun atât controlul durerii și accelerarea vindecării, cât și scăderea numărului episoadelor viitoare. În cele mai multe cazuri de SAR, cu aspect clinic de aftoză minoră, problema majoră o constituie calmarea durerii. Tratamentul este în general topic, principalele mijloace terapeutice pentru îndepărtarea durerii fiind anestezicele locale, corticoizii topici, tetraciclina, apa de gură cu efect dezinfectant, dar și cauterizarea chimică cu nitrat de argint sau utilizarea radiofrecvenței și laserului CO₂ (cu energie joasă).

Tratamentul sistemic în SAR este indicat în aftoza complexă, cazurile severe sau cele în care tratamentul local nu duce la ameliorarea simptomatologiei. În practica de zi cu zi, în prima linie de tratament sistemic se află colchicina și corticoizii. Alte tratamente sistemice ale SAR includ thalidomida, ciclosporina, dapsona și pentoxifilina.

Tratamentele complementare/alternative includ dieta (evitarea unor alimente precum laptele, ciocolata, cafeaua, nucile, căpșunile, ananasul, citricele, roșiile, coloranții azoici, precum și aditivii alimentari, cum ar fi glutamatul de sodiu, acidul benzoic, tartrazina și aldehida cinamică); corectarea deficiențelor nutriționale – complexe de vitamine din grupul B, vitamina C, acid folic, fier; tratamente naturiste (preparate pe bază de lemn dulce, echinacea, smirnă, propolis, gălbenele); remedii homeopatice și psihoterapia.

PARTEA a II-a

CERCETĂRI PERSONALE

1. FUNDAMENTAREA CERCETĂRII

În condițiile în care despre afte și aftoze se discută încă pro și contra atât în ceea ce privește mecanismele etiopatogenice, cât și în alegerea unei terapii eficiente care să aducă vindecare sau ameliorare evidentă, lucrarea de față își propune să abordeze și alte aspecte, mai degrabă de cercetare clinică cu aplicații practice în managementul interdisciplinar al pacientului cu ulcerații orale recurente.

Aceste obiective au fost concretizate în următoarele studii:

1. Studiul corelațiilor între formele clinice, anatomice și anumiți parametri biologici, bazate pe o analiză semnificativă statistic
2. Studiul privind impactul asupra calității vieții pacienților cu ulceratii orale recurente, cu sau fără tratament
3. Elaborarea unui algoritm diagnostic și terapeutic pentru medicul dentist sau chiar și pentru medicii de alte specialități (ex. ORL-iști, dermatologi)

2. PROTOCOLUL CERCETĂRII

2.1. Material și Metodă

Obiective propuse s-au constituit ca ipoteze de lucru, sub forma unei cercetări clinice pe o perioada de 18 luni, folosind următoarele metode:

1. *Evaluare statistică*
2. *Evaluare asupra calității vieții*
3. *Studii de caz*

Tuturor pacienților li s-a cerut un consimțământ informat.

Studiul a fost realizat pe un lot inițial de 443 pacienți cu ulceratii orale din care s-au selectat 2 grupuri (108 pacienți diagnosticați cu aftoză simplă și 12 pacienți cu aftoză complexă) după un protocol în acord cu Good Clinical Practice (GCP).

Restul de 323 pacienti nu au îndeplinit criteriile de studiu sau au renunțat pe parcursul evaluării și nu au fost incluși în evaluarea finală a studiului.

Cei 120 de pacienți au fost urmăriți ulterior pe o perioada de 18 luni după criterii clinico-biologice, terapeutice și de calitatea vieții.

Design-ul studiului s-a bazat pe principiile unui studiu prospectiv randomizat deschis, având următoarele etape:

2.2. Înrolarea și selectarea pacienților

2.2.1. Prima vizită. Săptămâna –2 (S-2)

1. criteriul inițial de selectare a fost prezența la examenul clinic local de ulceratii în cavitatea bucală.
2. au fost abordați atât pacienții *de novo* cât și pacienții care apelaseră anterior la alte servicii medicale pentru același motiv, respectiv ulceratii orale.
3. fiecărui pacient *de novo* sau cunoscut cu ulceratii orale, la prima vizită i s-a aplicat un chestionar adaptat după Institute of Algorithmic Medicine Under License to Medal.Org, Ltd, <http://www.medal.org> care a urmărit identificarea cazurilor ce prezentau ulcere aftoase orale

Tuturor pacienților li s-a recomandat un screening la înrolare care a cuprins:

- hemoleucograma completă
- serologie HSV1, HSV2
- sideremie, acid folic, zinc, vit. B12 serie
- screening HIV
- HLA-B27
- anticorpi anti-endomissium și anti-gliadină
- examen sumar de urină
- examen gastro-enterologic, reumatologic, oftalmologic, dermatologic și neurologic

2.3. Randomizarea pacienților

2.3.1. A II-a vizita Săptămâna 0 (S0)

1. toți pacienții au fost chemați după 2 săptămâni (S0) pentru reevaluare clinico-biologică.
2. tuturor pacienților li s-a aplicat și al doilea Algoritm-chestionar care vizează criteriile de diagnostic pozitiv și diferențial ale unor afecțiuni ce se manifestă prin ulceratii orale recurente în vederea selectării doar a pacienților cu aftoza simplă și aftoza complexă (idiopatică sau secundară).

La criteriile incluse în chestionar au fost adăugate și criteriile de mai jos:

Aftoza simplă

1. Diagnostic: atacuri recurente de aftoză minoră, majoră sau herpetiformă cu perioade fără manifestări clinice
2. Pacienți tineri, cu stare generală bună

Aftoza complexă

- a. Diagnostic: prezență aproape constantă a mai mult de 3 afte orale SAU afte orale sau genitale recurente și excluderea bolii Behçet
- b. Forme de aftoză complexă:
 1. Aftoza complexă primară, idiopatică
 2. Aftoza complexă secundară
 - a. boală inflamatorie intestinală
 - b. HIV
 - c. neutropenie ciclică
 - d. PFAPA (febră, stomatită aftoasă, faringită, adenită)
 - e. deficiență hematică (fier, zinc, foliați, vit. B1, B2, B6, B12)
 - f. enteropatie de sensibilizare la gluten

Boala Behçet

- a Diagnostic conform criteriilor Grupului Internațional de Studiu
- b Afte minore sau de oricare alt tip

Sindromul cartilajului inflammat (sindr. MAGIC): coexistența b. Behçet cu policondrită recurentă

2.4. Încheierea înrolării - înrolarea întregului lot de studiu a fost încheiată după 24 săptămâni de la înrolarea primului pacient.

2.5. Evaluarea de etapă

- au fost stabilite vizitele de reevaluare la fiecare 4 săptămâni respectiv S4, S8, S12, S16, S20, S24, după săptămâna 24 pacienții au fost reevaluați la fiecare 12 săptămâni respectiv S36, S48, S60, S72.
- când ultimul pacient înrolat a atins săptămâna 72 (primul pacient înrolat atingând săptămâna 96 de studiu) studiul a fost oprit.
- evaluarea s-a realizat pe criterii anamnestice și criterii clinice: examen obiectiv general și local, criterii biologice:

Criterii de evaluare:

1. frecvența recurențelor
2. identificarea factorilor *trigger* posibil asociați:
 - menstruația la femei
 - dezechilibre endocrine
 - stress de intensitate crescută sau anxietatea

- traumatisme ale mucoasei orale
- încetarea fumatului
- alimente în special la cele cu patch test pozitive
- dacă alimentele cu conținut de gluten provoacă apariția ulcerăției, trebuie considerată existența bolii celiace

3. factori care conduc la ameliorarea clinică:

- ameliorare pe timpul sarcinii
- ameliorare la contraceptive
- ameliorare la fumat
- evitarea alimentelor identificate ca trigger al recurențelor

4. determinarea la S-2 și apoi la fiecare 24 săptămâni a:-serologiei HSV1, HSV2

5. determinarea nivelului IgE la S0 și apoi la fiecare 24 săptămâni

3. STUDIUL CORELAȚIILOR ÎNTRE FORMELE CLINICE, ANATOMICE ȘI ANUMIȚI PARAMETRII BIOLOGICI - EVALUARE STATISTICĂ

3.1. Analiza descriptivă a lotului studiat

Tabel 1. Numărul cumulativ al pacienților în tot lotul examinat la momentul primei vizite (S-2)

Diagnostic	Nr.cazuri	%
Aftoza simplă	108	24%
Aftoza complexă	12	3%
Ulcerații orale excluse din studiu	323	73%
Total	443	100%

Concluzii:

1. Se remarcă faptul că după aplicarea unor algoritmi simpli de diagnostic mai mult de 50% din cazurile examinate nu au întrunit criteriile cheie (recurența, durerea) caracteristice aftozelor.
2. Numărul extrem de mic al aftozelor complexe concordă procentual cu incidența și prevalența acestora comunicate și în alte studii independente.

Tabel 2. Distribuția pacienților în funcție de forma clinică

Diagnostic	Nr.cazuri	%
Aftoza Minoră	81	67.5
Aftoza Majoră	39	32.5
Total	120	100

Tabel 3. Repartiția pacienților în funcție de vârstă de debut

Vârsta	Nr. cazuri	%
<30 ani	66	55%
>30 ani	54	45%
Total	120	100%

Concluzii:

1. Mai mult de 50% din cazuri cu debut sub 30 ani dovedesc că evoluția recurentă din copilărie sau adolescență a unor ulceratii orale este un criteriu anamnestice important în diagnosticul aftozei recurente.
2. Dominanța aftozei minore în lotul studiat confirmă datele din literatură.

Tabel 4. Repartiția pacienților în funcție de sex

Sex	Nr. cazuri	%
Feminin	69	58%
Masculin	51	42%
Total	120	100.0

Tabel 5. Distribuția pacienților în funcție de categoria de vârstă în lotul studiat

Categorie Vârstă	Nr. cazuri	%
<30 ani	75	63%
>30 ani	45	37%
Total	120	100%

Observație:

Ulceratiile recurente pot apărea la orice vârstă din copilărie până la vârsta adultului tânăr.

Tabel 6. Distribuția pacienților în funcție de frecvența episoadelor pe an

Frecvența episoadelor	Nr. cazuri	%
>6/an	80	67%
<6/an	40	33%
Total	120	100%

Tabel 7. Repartiția pacienților în funcție de prezența antecedentele heredo-colaterale (AHC) în relație cu ulcerele orale aftoase recurente

AHC	Nr. cazuri	%
Ambii părinți	19	16%
Un părinte	33	28%
Nici unul	68	56%
Total	120	100%

Tabel 8. Distribuția pacienților în funcție de asocierea cu fumatul

Fumatul	Nr. cazuri	%
Nefumător	85	71%
Fumător	35	29%
Total	120	100%

Concluzii:

1. În lotul studiat aproximativ 70% dintre pacienți au avut mai mult de 6 episoade/an. Frecvența recurențelor este un element important ce influențează morbiditatea aftozelor și obligă medicul curant la găsirea unor soluții terapeutice pentru a o reduce.
2. Se pare că ereditatea nu joacă un rol esențial în apariția aftozei, în cazul de față cele mai multe cazuri >50% nu se asociază cu AHC de aftoză
3. De asemenea, este confirmat “efectul protector” al fumatului, în lotul studiat domină fumătorii fiind în proporție de 70%.

Tabel 9. Distribuția pacienților în funcție de asocierea cu serologie pozitivă de Atc. anti VHS sau cu antecedente de infecție cu VHS

Infecție în APP sau Ac anti VHS	Nr. cazuri	%
Ac/APP +	37	31%
Ac/APP -	83	69%
Total	120	100%

Tabel 10. Distribuția pacienților în funcție de nivelul de IgE

Nivel IgE	Nr. cazuri	%
Normal	51	42%
Crescut	69	58%
Total	120	100%

Concluzii:

1. Absența asocierii cu antecedente de infecție herpetică sau serologie pozitivă pentru infecția cu virusul herpes simplex este atât un element de diagnostic, dar și o dovadă că stomatita aftoasă recurentă are etiopatogenie diferită față de ulcerările asociate infecției herpetice.
2. Numărul cumulativ mai mare al pacienților cu SAR care asociază nivel crescut de IgE poate explica ipoteza că SAR este și o boală de sensibilizare.

3.2. Analiza corelativă

Tabel 11. Distribuția pacienților în funcție de asocierea între forma clinică și frecvența episoadelor de ulceratii orale/an

Forma clinică		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
Aftoza minoră	Nr. cazuri	43	38	81
	%	53%	47%	100%
Aftoza majoră	Nr. cazuri	37	2	39
	%	95%	5%	100%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Tabel 12. Distribuția pacienților în funcție de asocierea între forma bolii și frecvența episoade/an

Forma bolii		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
Aftoza simplă	Nr. cazuri	68	40	108
	%	63%	37%	100%
Aftoza complexă	Nr. cazuri	12	0	12
	%	100%	0%	100%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Concluzie:

Riscul de recurență este crescut în asociere cu aftoză majoră sau/și aftoza complexă.

Tabel 13. Distribuția pacienților în funcție de asocierea vârstei de debut și frecvența episoadelor/an

Vârsta de debut a afecțiunii		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
<30 ani	Nr. cazuri	57	18	75
	%	76%	24%	100%
>30 ani	Nr. cazuri	23	22	45
	%	51%	49%	100%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Concluzie:

Debutul afecțiunii sub 30 ani se asociază cu un risc mai mare pentru o frecvență crescută a recurențelor.

Tabel 14. Distribuția pacienților în funcție de asocierea AHC și frecvența recurențelor

Antecedente heredo-colaterale		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
Ambii parinti	Nr. cazuri	19	0	19
	%	100%	0%	100%
Un parinte	Nr. cazuri	24	9	33
	%	73%	27%	100%
Nici unul	Nr. cazuri	37	31	68
	%	54%	46%	100%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Concluzie:

Dacă un pacient cu SAR are AHC de SAR la unul sau ambii părinți, asociază între 70-100% mai mult de 6 episoade /an.

Tabel 15. Distribuția pacienților în funcție de asocierea frecvenței episoadelor/an și fumat

Fumat		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
Nu	Nr. cazuri	76	9	85
	%	89%	11%	100%
Da	Nr. cazuri	4	31	35
	%	11%	89%	100%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Concluzie:

Fumatul are efect “protectiv” chiar și atunci când un pacient fumător face SAR. Acesta are risc semnificativ mai mic de a face noi episoade, cu o frecvență de mai mult de 6 episoade/an.

Tabel 16. Distribuția pacienților în funcție de asocierea APP de infecție cu VHS sau cu Atc. anti VHS

APP/Ac anti VHS		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
Da	Nr. cazuri	31	6	37
	%	84%	16%	100%
Nu	Nr. cazuri	49	34	83
	%	59%	41%	100%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Concluzie:

Riscul de a face SAR mai mult de 6 episoade/an este semnificativ crescut la pacienții cu APP sau serologie pentru infecția cu VHS.

Tabel 17. Distribuția pacienților în funcție de asocierea nivel IgE și frecvența episoadelor/an

Nivel IgE		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
Normal	Nr. cazuri	18	33	51
	%	35%	65%	100%
Crescut	Nr. cazuri	62	7	69
	%	90%	10%	100.0%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Tabel 18. Distribuția pacienților în funcție de categoria de vârstă și frecvența episoadelor de ulcere aftoase orale/an

Categoria de vârstă		Frecvența episoade/an		Total
		>6/an	<6/an	
<30 ani	Nr. cazuri	53	2	55
	%	96%	4%	100%
>30 ani	Nr. cazuri	27	38	65
	%	42%	58%	100%
Total	Nr. cazuri	80	40	120
	%	67%	33%	100%

Concluzii:

1. Un nivel de IgE crescut se asociază cu un risc semnificativ de a dezvolta mai mult de 6 noi episoade/an.
2. Pentru persoanele sub 30 ani riscul de recurențe este semnificativ mai mare.

Tabel 19. Distribuția pacienților în funcție de antecedentele în familie și forma clinică

AHC		Forma clinică		Total
		Aftoza minoră	Aftoza majoră	
Ambii părinți	Nr. cazuri	19	0	19
	%	100.0%	0%	100%
Un părinte	Nr. cazuri	28	5	34
	%	85%	15%	100%
Nici unul	Nr. cazuri	34	34	252
	%	52%	48%	100%
Total	Nr. cazuri	81	39	120
	%	67%	33%	100%

Concluzie:

Asocierea AHC de SAR pentru un părinte sau ambii și aftoza minoră este deocamdată greu de explicat, studii ulterioare urmând să clarifice acest mecanism etiopatogenic posibil.

Tabel 20. Distribuția pacienților în funcție de nivelul IgE și forma clinică

Nivel IgE		Forma clinică		Total
		Aftoza minoră	Aftoza majoră	
Normal	Nr. cazuri	43	8	51
	%	84%	16%	100%
Crescut	Nr. cazuri	38	31	69
	%	55%	45%	100%
Total	Nr. cazuri	81	39	120
	%	67%	33%	100%

Concluzii:

1. Aftoza minoră se asociază de obicei cu un nivel de IgE normal.
2. Aftoza majoră se asociază cu un nivel IgE crescut.

Tabel 21. Distribuția pacienților în funcție de nivelul vârstei de debut și forma clinică

Vârsta de debut a afecțiunii		Forma clinică		Total
		Aftoza minoră	Aftoza majoră	
<30 ani	Nr. cazuri	55	11	66
	%	83%	17%	100.0%
>30 ani	Nr. cazuri	26	28	54
	%	48%	52%	100.0%
Total	Nr. cazuri	81	39	120
	%	67%	33%	100.0%

Concluzie:

În grupul pacienților cu debut <30 de ani domină forma clinică de aftoză minoră, iar după 30 ani raportul se echilibrează cu aftoza majoră.

4. STUDIUL PRIVIND IMPACTUL SOMATITEI AFTOASE RECURENTE ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR

4.1. Fundamentare

Stomatita aftoasă este o afecțiune ce ridică probleme în ceea ce privește calitatea vieții pacienților. Având în vedere acest lucru a fost realizat un substudiu în care s-a evaluat pe parcursul a 72 săptămâni calitatea vieții pacienților cu aftoză.

Obiectiv propus:

Aprecierea impactului asupra calității vieții pacienților cu ulcere orale aftoase recurente folosind chestionarul lui Cushing și OHIP.

Terapia urmată de fiecare pacient a fost uniformizată ca și eficacitate, considerând-o *a priori* ca nu influențează semnificativ cercetarea, așadar a fost considerată un factor neutru.

Lotul studiat a fost de 120 pacienți carora li s-au aplicat 2 chestionare de apreciere a calității vieții la sfârșitul studiului.

Motivul pentru care s-au aplicat două chestionare a fost dorința de a elimina erorile de apreciere și a valida răspunsurile.

4.2 Chestionarul 1 - CUSHING

4.2.1. Material și Metodă

Chestionarul este dezvoltat de Cushing et al. [113] (autorii sunt din "London Hospital Medical College" și „The University College London, England”) pentru a măsura impactul asupra calității vieții, a patologiei dentare și orale, chestionar care a fost modificat și adaptat ulcerelor orale aftoase recurente.

Au fost alese 3 categorii pentru care un răspuns pozitiv s-a notat cu un punct, iar pentru răspunsul negativ cu 0.

Tabel 22. Indici evaluați de chestionarul Cushing

<i>Impact</i>	<i>Acțiune</i>	<i>Probleme identificate</i>	<i>Punctaj</i>
Funcțional	Alimentarea	Una sau mai multe probleme de alimentare (vezi mai jos)	1
		Nici una	0
Relațiile sociale	Comunicarea	Una sau mai multe probleme de comunicare (vezi mai jos)	1
		Nici una	0
Tulburări de sensibilitate	Durerea	Durere prezentă acum sau în ultimile 12 luni	1
		Nici una	0
	Discomfort	Sensibilitate la cald sau rece	1
		Nici una	0

Scorul = suma punctelor acumulate pentru fiecare problemă identificată

- scor: minimum =0; scor: maximum =5 Nivelul impactului crește odata cu scorul.

1.2.2. Rezultate

Tabel 23. Impactul asupra calității vieții pacienților cu SAR, evaluat de chestionarul Cushing

CATEGORIE	Are pacientul ?	DA	%	Nu	%
Functional-Alimentația	1. Dificultate la mestecat? (Da sau Nu)	107	89	13	11
	2. Dificultate la mușcat? (Da sau Nu)	6	5	114	95
	3. Dificultate la mușcătură puternică? (Da sau Nu)	7	6	113	94
	4. Trebuie să schimbe tipul de alimente consumate de obicei? (Da sau Nu)	91	76	29	24
Interacția socială Comunicarea	5. Dificultate sau restricții în vorbire? (Da sau Nu)	82	68	38	32
	6. Dificultate sau restricții în a zâmbi? (Da sau Nu)	25	21	95	79
	7. Dificultate sau restricții în a râde? (Da sau Nu)	70	58	50	42
	8. Dificultate sau restricții la sărutat? (Da sau Nu)	108	90	12	10
Tulburări de sensibilitate	9. Durere la momentul consultului sau în ultimile 30 zile? (Da sau Nu)	120	100	0	0
	10. Sensibilitate la cald sau rece? (Da sau Nu)	88	73	32	27

4.2.3. Concluzii

S-a apreciat impactul asupra fiecărei categorii în parte.

Funcțional - Alimentația

În mod categoric pacientul cu SAR are dificultăți în triturarea alimentelor și ca atare este nevoit să-și schimbe stilul alimentar preferând alimentele lichide, acest lucru având importante consecințe metabolice, cu dezvoltarea în timp a adevărate sindroame sau stări carențiale.

Interrelațiile sociale - Comunicarea

Există un grad de afectare psihosocială cu precădere în perioadele acute care forțează pacientul la atitudini de izolare socială. Pacientul are dificultăți în relațiile cu partenerul, dificultăți de natură sexuală în 60-90% din cazuri (dificultăți la sărutat, exprimarea bucuriei prin râs, zâmbit).

Tulburări de sensibilitate

Durerea este simptomul major în 100% din cazuri, fapt care crește morbiditatea în SAR și obligă medicul curant la găsirea unei terapii eficiente de combatere a acesteia.

4.3. Chestionarul 2 - ORAL HEALTH IMPACT PROFILE

4.3.1. Material și metodă

Slade et al. [113] au stabilit 14 indici ai sănătății orale sub forma unei versiuni scurte a *ORAL HEALTH IMPACT PROFILE* (OHIP 49). Autorul este de la "University of North Carolina", USA.

Instrumentul de lucru constă în 14 indici legați de impactul cauzat de afecțiunile mucoasei orale asupra calității pacientului.

Tabel 24. Indicii evaluați de Health Impact Profile

	Indice
1	<i>dificultăți la pronunție</i>
2	<i>tulburări de gust</i>
3	<i>durere în cavitatea orală</i>
4	<i>simte dificultate în a mânca orice tip de alimente</i>
5	<i>se simte îngrijorat</i>
6	<i>se simte anxios în tensiune</i>
7	<i>a mâncat/mănâncă o dietă nesatisfăcătoare</i>
8	<i>trebuie să-și întrerupă masa</i>
9	<i>dificultate în a se relaxa/odihni</i>
10	<i>simte jenă permanentă</i>
11	<i>iritat și nervos în relație cu alții</i>
12	<i>dificultate în a efectua activități domestice</i>
13	<i>fără chef de viață</i>
14	<i>incapacitate totală</i>

Interpretare:

Scor total pentru fiecare pacient = suma punctelor la cei 14 indici

- scor minim: 0; scor maxim: 56. Impactul crește odata cu scorul.

Scorul total pe lotul studiat s-a calculat după formula: nr. total pacienți care au ales un anumit răspuns înmulțit cu punctajul pentru acel răspuns (ex. indicele 1- dificultăți la pronunție: Scor total = 5*0+22*1+38*2+35*3+20*4, Scor total = 211).

4.3.2. Rezultate**Tabel 25. Distribuția pacienților în funcție de tipul de răspuns ales la cei 14 indici**

1.		niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	5	22	38	35	20
2	tulburări de gust	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	4	16	18	54	28
3	durere în cavitatea orală	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	5	8	22	47	38
4	simte dificultate în a mânca orice tip de alimente	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	14	12	36	30	28
5	se simte îngrijorat	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	10	7	89	8	6
6	se simte anxios, în tensiune	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	6	12	62	18	22

7	a mâncat/mănâncă o dietă nesatisfăcătoare	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	8	12	60	29	11
8	trebuie să-și întrerupă masa	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	14	11	44	42	9
9	dificultate în a se relaxa/odihni	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	16	16	49	22	17
10	simte jenă permanentă în cavitatea orală	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	6	14	90	6	4
11	iritat și nervos în relație cu alții	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	8	6	70	26	10
12	dificultate în a efectua activități domestice	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	18	68	10	12	12
13	fără chef de viață	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	10	14	60	28	8
14	incapacitate totală de muncă	niciodată	ocazional	frecvent	foarte frecvent	tot timpul
	nr.cazuri	6	36	40	30	8

4.3.3. Concluzii:

1. În 74% din cazuri în mod frecvent, foarte frecvent sau tot timpul pacienții cu SAR sunt afectați în ceea ce privește tulburările sensibilității gustative.
2. În 78%-84% din cazuri trebuie să-și schimbe stilul alimentar în mod frecvent, foarte frecvent sau tot timpul.
3. Simte jenă permanentă sau durere în 70-90% din cazuri, în mod frecvent, foarte frecvent sau tot timpul.
4. Se simte frecvent îngrijorat în 74% din cazuri, anxios/în tensiune în 74% din cazuri, cu dificultăți reale de a se relaxa în 87% din cazuri.

5. STUDIUL ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR CU STOMATITĂ AFTOASĂ RECURENTĂ FOLOSIND PRODUSUL TOPIC GEL CICATRIZANT

5.1. Material și metodă

A fost realizat un studiu în care s-a evaluat pe parcursul unei săptămâni eficacitatea unui gel topic cicatrizant contra aftelor.

Gelul cicatrizant are în compoziție: derivați de celuloză, acid mineral, acid salicilic, alcool, apă, aromă și este rezistent la apă și alimente.

Studiul a inclus 21 pacienți și a avut ca scop evaluarea tratamentului cu gel cicatrizant contra aftelor la pacienții cu aftoză orală.

Obiectivul studiului a fost:

Evaluarea calității vieții pacienților cu aftoză, urmărită prin scorul DLQI (Dermatological Life Quality Index) adaptat la mucoasa orală.

Lotul a inclus 12 femei și 9 bărbați.

Diagnosticul afecțiunii s-a bazat pe criterii clinice.

Nu au fost incluși în studiu: fumătorii, persoanele sub 18 ani, femeile care alăptează, pacienții necooperanți și cei în tratament cu altă medicație.

S-a efectuat examen micologic pentru excluderea diagnosticului de candidoză orală, iar ulcerările herpetice, lichenul plan eroziv, maladiile buloase, au fost excluse pe criterii clinice și anamnestice. Pacienții au fost sfătuiți să nu consume băuturi acidulate sau alimente condimentate pe durata studiului.

Pacienților li s-a recomandat să utilizeze gelul cicatrizant contra aftelor de câte ori a fost necesar, dar nu mai mult de 4ori/zi și de preferat înainte de mesele principale.

Chestionarul DLQI modificat după Finlay [34] pentru patologia orală a inclus 10 întrebări privind acuzele subiective ale pacienților, legătura dintre afecțiune și realizarea activităților zilnice, interacțiunea cu partenerul de viață și prietenii apropiați, precum și modul în care tratamentul aplicat a constituit un factor perturbator pentru pacienți.

Tabel 26. Chestionarul DQLI

1	cât de mult ați simțit senzații de înțepături, dureri la nivelul cavității bucale
2	cât ați fost de jenat sau conștient de afecțiunea cavității bucale
3	cât de mult a interferat boala Dumneavoastră cu mersul la cumpărături sau cu îngrijirea casei sau a grădinii
4	cât de mult a influențat problema Dvs alegerea hainelor cu care v-ați îmbrăcat
5	cât de mult v-a afectat problema Dvs. activitățile sociale sau cele de relaxare
6	cât de mult v-a împiedicat problema Dvs. să practicați un sport
7	v-a împiedicat problema Dvs. la serviciu sau studiu
8	cât de mult v-a creat problema Dvs. dificultăți cu partenerul sau oricare din prietenii apropiați sau rude .
9	cât de mult v-a creat problema Dvs. dificultăți sexuale
10	cât de mult a fost o problemă tratamentul pentru afecțiunea Dvs , de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp

Au fost evaluate simptomele pacienților în zilele 1 și 7 ale tratamentului, pacienții acordând un punctaj de la 0 la 3 acuzelor subiective de durere, usturime, furnicăături, etc.

Interpretare:

Scorul s-a calculat prin însumarea valorilor obținute pentru fiecare întrebare, și pentru fiecare pacient. Scorul maxim=63, scorul minim=0. Pentru lotul studiat am folosit următorul scor de apreciere:

- Numărul total de pacienți care au ales un anumit răspuns s-a înmulțit cu numărul de puncte pentru acel răspuns (ex. la întrebarea 1, 14 pacienți au ales răspunsul “mult” și 7 “foarte mult” rezultă un scor total de 49 calculat după formula $14 \cdot 2 + 7 \cdot 3$).

Asfel la numărul total de 21 pacienți vom avea 3 intervale de scor: 0-21; 22-42; 43-63. Fiecare interval a fost apreciat după cum urmează:

Tabel 27. Interpretare punctaj răspunsuri

Interval	Semnificație
0-10	Fără efect asupra calității vieții pacientului
11-21	Efect scăzut asupra calității vieții pacientului
22-42	Efect moderat asupra calității vieții pacientului
43-63	Efect important asupra calității vieții pacientului

5.2. Rezultate**Tabel 28. Proporția afectării calității vieții înainte și după tratament**

	Intrebări	%
1	înțepături, dureri ÎT	78%
1	înțepături, dureri DT	11%
2	jenat sau conștient ÎT	65%
2	jenat sau conștient DT	22%
3	cumpărături, îngrijirea casei, grădinii ÎT	64%
3	cumpărături, îngrijirea casei, grădinii DT	16%
4	alegerea hainelor ÎT	11%
4	alegerea hainelor DT	2%
5	activitățile sociale, de relaxare ÎT	68%
5	activitățile sociale, de relaxare DT	14%
6	sport ÎT	6%
6	sport DT	2%
7	serviciu sau studiu ÎT	44%
7	serviciu sau studiu DT	11%
8	partenerul, prieteni, rude ÎT	44%
8	partenerul, prieteni, rude DT	11%
9	dificultăți sexuale ÎT	48%
9	dificultăți sexuale DT	5%
10	o problemă tratamentul ÎT	29%
10	o problemă tratamentul DT	5%
	Scor maxim	100%

Cheie: IT= înainte de tratament, DT= după tratament

5.3. Concluzii

Disconfortul resimțit de pacienți, senzația de mâncărime, înțepături, dureri la nivelul cavității orale au fost îmbunătățite cu 67% în ziua 7 comparativ cu prima zi, respectiv o ameliorare de la scorul 49 la scorul mediu 7.

În ceea ce privește interferența afecțiunii cu activitățile cotidiene: mersul la cumpărături, îngrijirea casei și grădinii, alegerea hainelor, activitățile sociale și de relaxare, s-a constatat o îmbunătățire cu 50-60% a acestor activități în ultima zi față de prima.

Pentru 16 pacienți existența leziunilor orale a reprezentat un impediment la locul de muncă sau studiu în primele zile, 3 pacienți au prezentat dificultăți în practicarea unui sport, dar în urma tratamentului toți pacienții au relatat dispariția acestui impediment.

În ceea ce privește interacțiunea cu partenerul de viață sau prietenii apropiați, 16 pacienți au relatat dificultăți înainte de inițierea tratamentului, dar acestea au dispărut după 7 zile de tratament.

Tratamentul pentru această afecțiune a reprezentat o problemă pentru 29% dintre pacienți, acest aspect îmbunătățindu-se semnificativ, doar 5% acuzând dificultăți la administrarea tratamentului.

6. STUDII DE CAZ CU PARTICULARITĂȚI CLINICE, EVOLUTIVE, DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

6.1. CAZ CLINIC 1 - STOMATITA AFTOASĂ RECURENTĂ COMPLICATĂ CU SENSIBILIZARE ALERGICĂ DE CONTACT

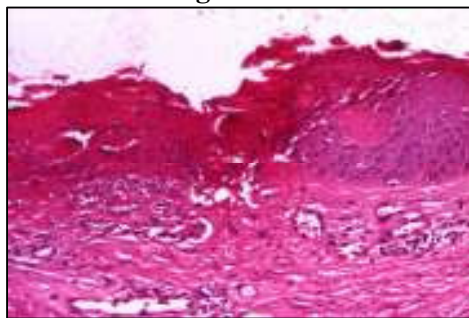
Pacient P.T., 20 ani, de sex masculin, s-a prezentat acuzând debutul unor leziuni orale în urmă cu o săptămână.

Examenul clinic a relevat eroziuni, parțial acoperite cu pseudomembrane, care implicau atât buzele cât și mucoasa jugală (Fig.1).

Fig.1



Fig.2



Erupția leziunilor nu a fost acompaniată de simptome sistemice și nicio altă regiune nu a mai fost implicată. Un istoric detaliat a scos în evidență că ocazional, < 6 episoade/an, suferă de stomatită aftoasă recurentă. Nu este cunoscut cu afecțiuni sistemice sau consum cronic de medicamente. Un element important de diagnostic a relevat anamneza: cu trei săptămâni în urmă, acesta a folosit o soluție de propolis pentru tratamentul SAR de care suferă de 5 ani. Erupția leziunilor a debutat la 10 zile după tratamentul cu propolis.

Pacientul a fost sfătuit să renunțe la propolis și i s-a prescris soluție cu dexametazonă 0.5mg/5ml de 3X/zi, 14 zile. De asemenea, s-a efectuat *punch* biopsie din marginea unei eroziuni în vederea examenului histopatologic.

La reevaluare, după 14 zile, nu s-au mai evidențiat clinic leziuni active.

Material și metodă *patch test*:

- S-a efectuat un *patch test* la soluția de propolis în concentrație maximă;
- Al doilea *patch*: soluție de propolis diluată 50% cu ser fiziologic;
- Al treilea *patch*: dexametazonă 0.5 mg/5 ml;
- Al patrulea *patch*: *patch*-ul în sine.

Patch-ul 3 și 4 au fost aplicate pentru a evita posibile interpretări eronate care pot apărea datorită alergiei la dexametazonă sau la adezivul *patch*-ului.

Toate *patch*-urile au fost aplicate pe antebrațe pentru 48h. După ce *patch*-urile au fost înlăturate, a fost remarcată o reacție intens pozitivă la *patch*-ul cu propolis în concentrație maximă.

Celelalte teste au fost negative.

Examenul histopatologic (Fig.2) evidențiază următoarele:

- Ulcerație la nivelul epiteliului mucoasei acoperită de crustă hematică;
- În corionul subiacent, perivascular, infiltrate inflamatorii polimorfe; unele vase sunt hiperemiate (HE 20x).

Pe baza datelor clinice și a investigațiilor paraclinice s-a emis diagnosticul de:

Stomatită aftoasă recurentă complicată cu sensibilizare alergică de contact.

Discuții:

Datorită beneficiilor sale terapeutice propolisul este foarte popular în medicina tradițională. Kiderman et al. [54] au raportat efecte benefice ale propolisului în ulcere eozinofilice infantile. Recent, Feres et al. [29] au găsit *in vitro* proprietăți antimicrobiene semnificative în saliva pacienților cu periodontopatii. Pe de altă parte sunt câteva rapoarte despre capacitatea antigenică a propolisului la nivelul mucoasei orale. Fernandez et al. [33] au raportat două cazuri de stomatită alergică acompaniată de edem labial, disfonie și dispnee după aplicarea topică de soluție de propolis. Pasolini et al. [77] au descris un pacient care a dezvoltat cheilită de contact datorită consumului de miere îmbogățită cu propolis. Hay și Greig [45] au raportat un caz de mucozită orală cu ulceratii la un pacient care a folosit dropsuri cu propolis în fiecare zi după cină.

Concluzii: acest caz demonstrează potențialul antigenic al propolisului și sugerează că acesta trebuie folosit cu mare grijă în tratamentul afecțiunilor orale, respectiv în SAR. De asemenea, acest caz subliniază faptul că stomatita alergică de contact la propolis ar trebui luată în calcul în diagnosticul diferențial al leziunilor ulcerative orale.

6.2. CAZ CLINIC 2 - AFTOZA BIPOLARĂ

Pacientă C.Ș., 31 ani, căsătorită, se prezintă pentru ulceratii orale și genitale de aproximativ 6 luni. A debutat inițial doar ca un singură ulceratie la nivel oral (Fig.3),

apoi dezvoltând 5–6 ulcerații recurente genitale (Fig.4), ce au cuprins aproximativ 50% din regiunea vulvară asociind limfadenopatie inghinală dureroasă.

Pacienta a fost tratată cu 40 mg prednisolon și colchicină 1.5 mg/zi, ceea ce a dus la rezoluția completă oral și genital în 12 săptămâni. Medicația fost redusă treptat și nu s-a mai înregistrat nici o recurență.

Pacienta și soțul acesteia au negat relații sexuale cu parteneri cu risc crescut pentru infecții cu transmitere sexuală.

Nu are istoric de secreții vaginale, rash cutanat, dureri articulare sau simptome oculare. Examenul clinic general și examenul oftalmologic au fost în limite normale.

Hemoleucograma, frotiul de sânge periferic și radiografia pulmonară au fost normale, iar VDRL și testul HIV au fost negative.

Frotiul colorat Gram prelevat din ulcerație a relevat coci gram pozitivi, dar fără semnificație patologică.

Testul patergiei a fost negativ.

Biopsia a relevat elemente de vasculită leucocitoclastică la nivelul leziunilor genitale (Fig.4), cu exulceratie la nivelul epitelului mucoasei și în corionul subiacent, hiperemie și infiltrate inflamatorii predominant limfocitare perivascularare ((biopsia și examenul histopatologic au fost realizate la Spitalul “Scarlat Longhin” București) la nivelul leziunilor orale (Fig.5,6).

Pe baza istoricului, a aspectului clinic și histopatologic s-a emis diagnosticul de **Aftoză bipolară**.

Fig.3



Fig.4



Fig.5

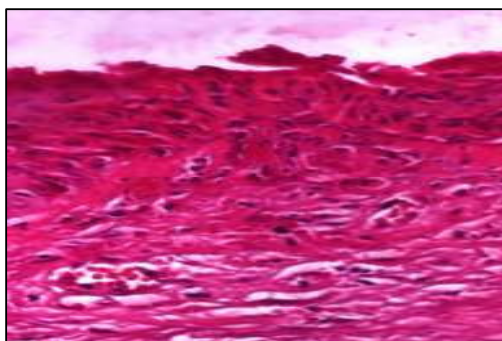
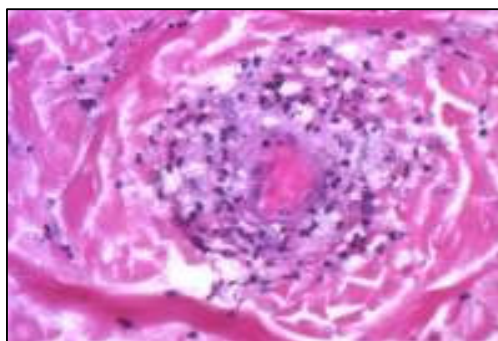


Fig.6



Discuții :

Aftele recurente sunt principala entitate prezentă sub forma de ulcerații orale.

Atipic, pacienții cu istoric de afte genitale au istoric de afte orale.

Leziunile bipolare nu au în mod necesar condiția de a apărea concomitant.

Aftoza complexă este definită ca ulcere aftoase recurente orale și genitale (aftoza bipolară–AB) sau aproape constant multiple ulceratii orale (aftoza unipolară) fără manifestări de boală sistemică.

Boala Behçet's (BB) este o boală multisistemică, caracterizată clinic prin: afte genitale și orale, artrita, leziuni cunatanate și oculare, manifestări gastrointestinale și neurologice.

Concluzii: 1. Nu toți pacienții cu AB întrunesc criteriile de BB.

2.Studii comparative au arătat similarități în caracterizarea aftelor pe criterii de număr, localizare, recurențe și prezența de cicatrice. Există destule evidențe că AB este o formă frustă de BB [13].

3.Ulcerale genitale din AB pot mima herpesul genital atât ca morfologie, cât și ca recurențe.

6.3. CAZ CLINIC 3 - SAR ȘI CARCINOM SPINOCELULAR ULCERAT LINGUAL

Pacienta S. M., sex feminin, 45 de ani, fumătoare (20 țigări/zi) de 20 ani, cunoscută cu SAR de aproximativ 6 ani, cu <6 episoade/an, afirmă debutul și persistența unei ulceratii crateriforme linguale (Fig.7,8), fără tendință la vindecare.

Examenul clinic local a evidențiat o ulceratie cu $\phi=2-3\text{cm}$, având fundul acoperit cu pseudomembrane și marginile ușor indurate, precum și eroziuni labiale și la nivelul vestibulului (Fig.7).

Interpretate inițial ca o leziune în cadrul SAR, a urmat diverse tratamente topice cu corticosteroizi, antibiotice, antimicotice, cu ameliorarea și vindecarea temporară a eroziunilor, dar fără vindecare a ulceratiei crateriforme.

Evaluarea biologică a fost în limite normale.

S-a practicat biopsie din marginea și fundul ulceratiei, care a relevat histopatologic (biopsia și examenul histopatologic au fost realizate la Spitalul “Scarlat Longhin” București) existența unui carcinom spinocelular la nivelul ulceratiei principale, cu numeroase atipii celulare și nucleare, pleiomorfism celular; ulceratie la nivelul epiteliului mucoasei acoperită de crustă hematică, iar în corionul subiacent, perivascular, infiltrate inflamatorii polimorfe.

Fig.7



Fig.8



Discuții:

Indurația, forma neregulată, marginile burjonate și locația de-a lungul marginii laterale a limbii, constituie cele mai frecvente caracteristici ale carcinomului cavității

bucale. Acestea pot mima sau coexista cu leziuni ulcerative benigne ale mucoasei orale.

Astfel, carcinomul spinocelular ar trebui întodeauna exclus din diagnosticul diferențial al ulcerelor orale.

Biopsia cu examenul histopatologic este test diagnostic de elecție și absolut necesar în toate cazurile, cu excepția ulcerelor orale care se vindecă complet în 2 săptămâni ,atât spontan (SAR) sau după înlăturarea unui factor etiologic identificat (ex. ulcer traumatic).

Concluzie: trebuie avut în vedere că, în afară de carcinomul spinocelular, și alte neoplazii, inclusiv metastazele tumorale, pot implica cavitatea bucală.

6.4. CAZ CLINIC 4 - ULCERAȚIE UNICĂ PERSISTENTĂ ȘI CANDIDOZĂ ORALĂ, INDICIU DIAGNOSTIC ÎN INFECȚIA HIV

Pacientul D.E., 27 ani, acuză de aproximativ 6 luni apariția unei ulcerații cu caracter persistent localizată în același loc, pe marginea laterală dreaptă a limbii (Fig.10) la care asociază un depozit albicios bogat, ușor detașabil, localizat pe toată suprafața linguală (Fig.9).

Pacientul, precum și examenul local efectuat de medicul dentist exclud o cauză traumatică.

De remarcat că pacientul a fost internat în spital la 7 ani, când a suferit o splenectomie în urma unui accident (cădere de la înălțime), ocazie cu care a fost și transfuzat cu masă eritrocitară și plasmă.

De asemenea, în ultimul an a avut 3 contacte sexuale neprotejate cu persoane necunoscute.

Examenul micologic direct detectează celule levurice, iar cultura pe mediul Sabouraud a arătat dezvoltarea a 15 culturi pe tub.

Examenul local decelează o leziune ulcerativă ușor infiltrată localizată pe marginea laterală dreaptă a limbii.

Hemoleucograma evidențiază leucopenie cu neutropenie și indirect anemie macrocitară (modificare de indici eritrocitari din hemograma).

Testul VDRL negativ, Testul HIV +.

Pe baza istoricului, a factorilor de risc identificați și a examenului clinic, coroborat cu datele biologice, se emite diagnosticul de: SAR, candidoză orală, în observație infecție HIV.

Pacientul a fost orientat către Institutul de Boli infecțioase Matei Balș, unde ulterior se confirmă diagnosticul de Infecție HIV simptomatică stadiul B3 (Clasificarea CDC Atlanta).

Fig.9



Fig.10



Concluzii:

Infecția HIV trebuie să fie unul din diagnosticalele diferențiale în fața unei ulceratii orale pe următoarele considerente:

Stomatita aftoasă recurentă:

1. apare într-un procent de 1-7% la pacientul infectat HIV;
2. leziuni aftoase recurente severe apar de obicei când limfocitele CD4+ sunt $< 100/\text{mm}^3$;
3. poate fi sugestivă pentru progresia bolii;
4. trebuie diferențiată de ulceratiile orale determinate de medicația antiretrovirală, infecțiile fungice, virale și bacteriene.

6. PROPUNERE GHID PENTRU MANAGEMENTUL AFTELOR ȘI AFTOZELOR

Acest ghid a fost conceput în urma aprofundării cunoștințelor despre afte și aftoze, pe parcursul perioadei de pregătire în doctorat. Deși nu s-a constituit de la început ca și un obiectiv al lucrării, ideea unei sinteze a informațiilor culese din multiplele surse bibliografice a devenit firească, din dorința de a pune la dispoziția practicianului a unui instrument de lucru util și ușor de folosit.

Fără a propune algoritmi de diagnostic și tratament, ghidul face o trecere în revistă succintă a problematicei pe care o ridică pacientul cu ulceratii orale recurente, inclusiv din punctul de vedere a încadrărilor nosologice și a terminologiei.

7.1. INTRODUCERE

Stomatita aftoasă recurentă (SAR), cunoscută și ca aftoza (complexă ori simplă) sau ulceratiia inflamatorie dureroasă, este cea mai întâlnită formă a ulceratiilor orale dureroase [137]. SAR afectează mai mult de 30% din populația adultă și până la 37% dintre copiii de vârstă școlară, în special în mediile socio-economice dezvoltate și la nefumători [107]. Este considerată o afecțiune cu etiopatogenie incomplet elucidată, afectând primordial mucoasa orală și oro-faringiană, mai puțin mucoasa genitală. Traumele, fumatul, stress-ul, influențele hormonale, genetice, alergiile la alimente, infecțiile și factorii imunologici sunt toate sugerate a fi cauze favorizante [96,108,137].

7.2. METODOLOGIE

Pentru sinteza informațiilor a fost utilizat un model bazat pe evidențe ("evidence based model"), în urma studierii a peste 100 de articole în relație cu subiectul, indexate MEDLINE, de limbă engleză, publicate între anii 1970-2005. Selecția articolelor și relevanța subiectului a fost evaluată utilizând o metodă extrapolată din sistemul unificat de evaluare "Strength of Recommendation Taxonomy" (SORT), uzitat de editori ai unor jurnale medicale americane (ex. BMJ-USA, American Family Physician, Family Medicine, Journal of Family Practice) și aprobată de "Clinical Guidelines Task Force" în 2005. Conform acestei metode, informația furnizată de către un articol este încadrată într-una din următoarele categorii:

- a. Puternic recomandată pentru că se bazează pe evidență de calitate susținută pe experiența clinică.
- b. Mai puțin recomandată pentru că se bazează pe evidență susținută pe experiență clinică limitată sau inconsistent.
- c. Recomandată doar pe baza unui consens, opinie sau prezentare de caz clinic.

7.3. SCOP

Ghidul se adresează medicilor specialiști dermatologi, interniști, medici de familie și stomatologi, pentru managementul pacientului cu ulcerații orale recurente. Este un instrument de lucru orientativ și sintetic, fără a fi exhaustiv.

7.4. DEFINIȚIE

Termenul de afte se referă la ulcerațiile recurente ale mucoasei orale (eventual și a celei genitale), simptomul clinic principal al Stomatitei Aftoase Recurente (SAR). SAR se caracterizează prin ulcerații dureroase, unice sau multiple, cu evoluție autolimitată și recurență în timp.

7.5. PROBLEME LUATE ÎN DISCUȚIE CU RELEVANȚĂ PENTRU MANAGEMENTUL AFTELOR

7.5.1. Clasificare

1. Clasificarea aftelor după morfologie [62]

Afte minore

- -unice sau multiple
- -diam. ≤ 1 cm
- -se vindecă spontan în 7-10 zile

Afte majore (b. Sutton, periadenitis mucosa necrotica recurrens)

- -unice sau multiple
- -diam. > 1 cm
- -se vindecă în săptămâni sau luni, frecvent cu cicatrice

Afte herpetiforme

- 10-100 grupate, diam. 1-3 mm
- se vindecă în zile până la săptămâni, frecvent cu cicatrice

2. Clasificarea aftelor după tipul bolii [62]

Aftoza simplă

- Diagnostic: atacuri recurente de aftoză minoră, majoră sau herpetiformă cu perioade fără manifestări clinice
- Pacienți tineri, cu stare generală bună

Aftoza complexă

- Diagnostic: prezență aproape constantă a > 3 afte orale sau afte orale sau genitale recurente și excluderea bolii Behçet
- Forme de aftoză complexă:
 1. aftoza complexă primară, idiopatică
 2. aftoza complexă secundară
 - boală inflamatorie intestinală
 - HIV
 - neutropenie ciclică
 - PFAPA (febră, stomatită aftoasă, faringită, adenită)
 - deficiență hematică (fier, zinc, folați, vit. B1, B2, B6, B12)
 - enteropatie de sensibilizare la gluten

B. Behçet

- Diagnostic conform criteriilor Grupului Internațional de Studiu
- Afte minore sau de oricare alt tip

Sindromul cartilajului inflammat (sindr. MAGIC): coexistența b. Behçet cu policondrită recurentă

7.5.2. Investigații paraclinice – sinteză a planului de investigații **Plan de evaluare pentru pacienții cu aftoză simplă/complexă [62]**

- cultură sau PCR pentru excluderea infecției cu HSV
- hemoleucograma completă
- sideremie, acid folic, zinc, vit. B12 seric
- screening HIV
- HLA-B27
- anticorpi anti-endomisium și anti-gliadină
- examen sumar de urină
- biopsie din ulceratii și din leziunile cutanate eventual asociate
- examen gastro-enterologic, reumatologic, oftalmologic și neurologic
- testarea pentru deficitul de G6PD în vederea tratament cu dapsonă

7.5.3. Diagnostic pozitiv și diferențial în afte și aftoze

Primul pas în fața unui pacient cu SAR este excluderea unei asocieri sistemice, în special a BB.

Al doilea pas îl constituie identificarea deficiențelor de ordin nutrițional. (sideremia, feritina, nivelul acidului folic din hematii și nivelul seric de vitamina B₁₂). Evaluarea nivelului complexului vitaminic B este complexă și, având în vedere prețul mic al acestora, se recomandă să se instituie cura experimentală de vitamine din complexul B timp de 3 luni (în doze de aproximativ 50 mg din fiecare tip de vitamina B administrat o dată pe zi).

Al treilea pas îl reprezintă analiza dietei - se impune identificarea eventualelor alimente care duc la apariția SAR prin anamneză, prin intermediul dietei de eliminare, fie în urma unor investigații în vederea depistării unei alergii alimentare. În cazul în care există suspiciunea cu privire la o afecțiune digestivă, se impune evaluarea nivelului de anticorpi antigliadină.

Diagnosticul diferențial al SAR include virtual toate afecțiunile care pot da ulceratii ale mucoasei orale.

Cauze infecțioase ale ulceratiilor orale [85]:

Virale - Virusuri herpetice:

- Human herpes simplex 1
- Human herpes simplex 2
- v. Epstein-Barr
- v. varicela-zoster
- citomegalovirus
- Human herpesvirus 8
- v. Coxsackie (b. gură-mână-picior, herpangina)
- HIV
- Sifilis
- Gingivostomatita necrotică ulcerativă
- Mycobacterium tuberculosis
- Alte micobacterii

Fungice

- *Candida albicans*
- Aspergiloza
- Coccidiomicoza
- Histoplasmoza
- Mucormicoza

Protozoare

- Leishmanioza

Afecțiuni sistemice care pot asocia ulcerării orale [85]:

Hematologice

- Anemii
- Boli limfoproliferative – leucemii, limfoame non-Hodgkin, Hodgkin
- Boli mieloproliferative (mielom multiplu)
- Mielodisplazii

Gastrointestinale

- Enteropatia de sensibilizare la gluten
- B. Crohn
- Colita ulcerativă
- Dermatita herpetiformă

Dermatologice

- Lichen plan
- Pemfigus vulgar (rar vegetant, paraneoplazic, etc)
- Pemfigoid mucos
- Epidermoliza buloasă
- Dermatita cu IgA linear
- Altele

Imunologice

- Granulomatoza Wegener
- Sarcoidoza
- Imunodeficiențe

Afecțiuni maligne

- Carcinom spinocelular oral
- Tumori maligne ale glandelor salivare
- B. Kaposi
- Limfom non-Hodgkin
- Metastaze

Afecțiuni induse de medicamente

- Reacții lichenoide postmedicamentoase (ex. β -blocante, antimalarice, AINS, interferon)
- Eritem polimorf (ex. barbiturice, carbamazepină, sulfonamide)
- lupus postmedicamentos
- Neutropenie/anemie postmedicamentoasă (azathioprină, carbamazepină)
- Mucozite postmedicamentoase (ex. ciclofosamidă, methotrexat)

7.5.4. Metode de tratament în afte și aftoze

Cel mai important aspect pentru conducerea tratamentului în SAR este diagnosticul corect și identificarea condițiilor sistemice asociate aftozei complexe, în special a bolii Behçet (BB).

Tratamentul topic, în special simptomatic, de reducere a durerii:

- corticoizi topici
- tetraciclină topic
- unguent cu 5% amlexanox
- preparate pe bază de lidocaină
- gluconat de clorhexidină sub formă de soluție
- apa de gură cu lemn dulce (Glycyrrhiza)
- pimecrolimus, tacrolimus topic

Tratamentul sistemic constă în:

- corticoizi sistemici pe durată scurtă
- colchicina
- dapsona
- thalidomida
- pentoxifilin
- sulodexid
- agenți biologici (în BB)

7.5.5. Tratamentul în trepte

Prima linie de tratament o constituie tratamentul topic, iar în cazuri cu simptomatologie severă, corticoterapia sistemică (orală) pe perioadă scurtă. În cazul aftozei complexe sau a BB, se trece la terapie sistemică, după cum urmează:

Terapia în trepte pentru aftoza complexă [62]

Topic (agenți terapeutici care pot fi utilizați combinați)

+/- corticoterapie sistemică pe termen scurt

- anestezice locale
- corticoizi superpotenți, corticoizi inhalatori sau intralezionali
- tacrolimus topic

Sistemic

- colchicina
- dapsona
- combinații de colchicină + dapsonă
- thalidomida
- pentoxifilin
- altele

7.5.6. Tratamente complementare/alternative

- *Dieta* – evitarea unor alimente precum laptele, ciocolata, cafeaua, nucile, căpșunile, ananasul, citricele, roșiile, coloranții azoici, precum și aditivii alimentari, cum ar fi glutamatul de sodiu (MSG), acidul benzoic, tartrazina și aldehida cinamică; dieta de eliminare.
- *Corectarea deficiențelor nutriționale* – complexe de vitamine din grupul B, vitamina C, acid folic, fier.

- *Tratamente naturiste* – preparate pe bază de lemn dulce (*Glycyrrhiza*), echinace, smirnă, propolis, gălbenele și *Rheum palmatum* (rădăcină de rubarbă).
- *Remedii homeopatice*
- *Psihoterapia*

CONCLUZII GENERALE

1. Se consideră că unul din cinci indivizi dezvoltă aftoză la un moment dat în viață; este mai des întâlnită la femei, dar există unele studii care raportează o prevalență de peste 50% la bărbați, semnificativ mai mare în grupurile cu un nivel socio-economic înalt; la aproximativ 80% din pacienții cu SAR, leziunile se dezvoltă înainte de împlinirea vârstei de 30 de ani; prevalența crescută a afecțiunii la anumite populații poate fi, cel puțin parțial, asociată cu proveniența socială, tradiția și tipul de alimentație, precum și cu fundamentul genetic al populației.
2. Nu există niciun fel de date clinice pentru validarea implicării factorilor infecțioși în SAR; printre alimentele asociate cu apariția ulcerărilor orale se numără: ciocolata, cafeaua, alunele, cerealele, migdalele, căpșunile, brânza, roșiile (chiar coaja roșiilor), precum și făina (care conține gluten); sensibilitatea alimentară ar trebui considerată ca un factor precipitant la pacienții cu SAR, altfel sănătoși, și nu ca un factor etiologic al SAR; principalele medicamente incriminate în SAR sunt: antitirodine, nicorandil, hidroxiurea, alendronat, blocante de canale de calciu, captopril, AINS – piroxicam, indometacin, ibuprofen - metotrexat, doxorubicina.
3. Ulcerații orale de mari dimensiuni, asemănătoare aftelor majore, se întâlnesc frecvent la subiecții HIV-pozitivi într-un stadiu avansat de imunosupresie, cu limfocite CD4+ sub 100 celule/ml; pacienții HIV-pozitivi prezintă cele mai severe tipuri de ulcerății orale în stadiile manifeste ale bolii; în prezent, este acceptată ideea conform căreia forma severă de SAR asociată cu SIDA este datorată amplificării imunodeficienței la acești pacienți.
4. O legătură între SAR și ciclul menstrual s-ar putea explica prin producția scăzută de estrogen în faza luteală care poate induce o diminuare a stratului cornos la nivelul mucoasei orale; cornificarea scăzută la acest nivel face țesutul intraoral mult mai susceptibil la trauma.
5. Într-un studiu recent, doar 8,8% din pacienții cu SAR erau fumători activi și fumau cel puțin 10 țigarete/zi, comparativ cu o mai mare și semnificativă prevalență – 25,2% - a grupului de nefumatori; o prevalență și severitate mult diminuată a SAR au fost raportate la fumătorii cu peste 20 țigarete/zi când aceștia au fost comparați cu fumătorii moderați.
6. Concluzia studiilor efectuate până în prezent este că terapia de corectare a unor deficiențe metabolic-carențiale documentate are efecte favorabile doar la un număr relativ redus de pacienți cu SAR; așadar, cu toate că terapia de înlocuire nu este grevată de efecte secundare majore, doar studiile mari și controlate terapeutice

- pot răspunde la întrebarea referitoare la existența unei legături între aceste deficite și SAR.
7. Bolile intestinale inflamatorii, cum ar fi boala Crohn sau colita ulcerativă, pot fi însoțite de ulcerații de tip aftos; severitatea acestor ulcerații poate servi drept *marker* pentru activitatea crescută a bolii intestinale; afectarea orală în boala Crohn este observată la aprox. 9% din cazuri, iar dintre aceștia, la 60% precede simptomele intestinale ale bolii.
 8. Până în prezent nu există nicio teorie consistentă a imunopatogenezei SAR, stabilită, confirmată și acceptată ca atare; s-au putut pune în evidență perturbări la nivelul sistemului imun umoral, legate de creșterea intracelulară sau în ser a nivelului de IgA, IgD, precum și IgG și IgM; în episoadele de SAR s-a pus în evidență un nivel crescut de LyCD8+ (T supresor/citotoxic) în sângele periferic și scăzut de LyCD4+ (T helper, cu rol în stimularea LyB pentru producția de anticorpi); limfocitele T par a fi principalele celule implicate în etiopatogenia SAR; pe de altă parte, dacă etiologia SAR ar fi legată exclusiv de mecanismul răspunsului imun mediat celular, este încă neclar de ce leziunile aftoase rămân localizate și nu se extind;
 9. Manifestările SAR pot dura săptămâni până la două luni, iar 50% dintre indivizi vor manifesta recurență în următoarele 3 luni; SAR prezintă manifestări clinice locale și asocieri sistemice.
 10. SAR poate face parte dintr-o afecțiune multisistemică, cum ar fi boala Behçet, PFAPA (febra periodică, aftoza, faringita și adenita) sau ulcerațiile orale și genitale asociate sindromului cartilajului inflamă; deoarece cavitatea orală face parte din sistemul gastro-intestinal, SAR este asociată și cu afecțiuni cronice digestive – boala intestinală cronică inflamatorie, inclusiv boala Crohn, colita ulcerativă sau enteropatia de sensibilizare la gluten; deficitul hematic de fier, folați și vitamina B12 a fost pus în legătură cu etiopatogenia stomatitei aftoase.
 11. Diagnosticul de aftoză este în principal clinic, dată fiind absența unor teste de laborator suficient de clare; ulcerațiile dureroase se dezvoltă de obicei pe mucoasa orală non-masticatorie (vestibul, marginea internă a buzelor, limbă și palatul moale), cu toate că pot apărea oriunde pe mucoasa orală.
 12. Datele de anatomie patologică, fără a fi patognomonice, indică ca și numitor comun vasculita, care poate fi leucocitoclastică sau limfocitică; aceste elemente de vasculită nu apar în leziunile noi, ci în cele vechi, constituite; astfel, diagnosticul histopatologic este unul de excludere, fără elemente specific.
 13. Diagnosticul SAR se poate obține atât printr-o evaluare atentă a istoricului pacientului și a manifestărilor clinice, cât și prin procedurile suplimentare de biopsie, citologie și examinarea culturilor, pentru leziunile care nu se vindecă sau nu răspund la tratament.
 14. Diagnosticul diferențial al SAR include virtual toate afecțiunile care pot da ulcerații ale mucoasei orale; în cele mai multe cazuri, examinarea clinică atentă și discuția antecedentelor personale și heredo-colaterale permit stabilirea diagnosticului.

15. Prognosticul pacienților cu aftoză complexă este dependent de afecțiunea asociată; pacienții care manifestă SAR idiopatică, prezintă frecvent o diminuare a semnelor și simptomelor pe măsura ce înaintează în vârstă.
16. Obiectivele tratamentului în SAR presupun atât controlul durerii și accelerarea vindecării, cât și scăderea numărului episoadelor viitoare; în cele mai multe cazuri de SAR cu aspect clinic de aftoză minoră, problema majoră o constituie calmarea durerii.
17. Corticoizii reprezintă principalul mijloc de tratament în leziunile inflamatorii ale mucoaselor; ei sunt indicați în afecțiunile autoimune, cum este și SAR, pentru reducerea simptomelor și pentru efectele antiinflamatorii locale.
18. *Unguent cu 5% amlexanox* - acest medicament a fost recent aprobat de FDA pentru utilizarea în cazurile de stomatită aftoasă; accelerează procesul de vindecare printr-un mecanism care inhibă mediatorii cu efect inflamator (cum ar fi histamina sau leucotrienele) din mastocite, neutrofile și din celulele mononucleare; nu are proprietăți analgezice directe.
19. Folosirea apei de gură cu clorhexidină 0,12%, clătire cu 15 ml soluție pentru 30 secunde de două ori pe zi (după spălarea și folosirea aței dentare) poate ajuta la scăderea duratei ulcerărilor și a durerii în SAR, în plus reducând riscul de apariție al candidozei orale.
20. Există un studiu dublu-orb, controlat, asupra efectului pimecrolimusului în cazurile de aftoză genitală, care în prezent a fost înaintat Unității de Cercetare a Bolii Behcet.
21. Utilizarea colchicinei ca tratament de primă intenție în aftele severe este citată într-un articol de sinteză recent publicat în Jurnalul Academiei Americane de Dermatologie.
22. Thalidomida s-a dovedit eficientă în tratarea ulcerărilor aftoase asociate cu infecția HIV; numeroase rapoarte îi descriu beneficiile în această situație; thalidomida poate fi eficientă în special la acești pacienți deoarece inhibă chemotaxia crescută a leucocitelor PMN.
23. Pentoxifilina a început să fie utilizată în tratamentul aftozelor în urma studiilor efectuate de către Asociația Canadiană de Reumatologie, în doza medie de 400 mg/zi.
24. Un studiu comparativ al eficacității sulodexidului sistemic (cu acțiune imunosupresivă de tipul celei a heparinei) în contrast cu prednisonul sistemic în controlul simptomelor de SAR, sugerează că eficiența sulodexidului este în oarecare măsură mai mică decât cea a prednisonului, dar fără efectele adverse cunoscute ale corticosteroizilor.
25. *Etanerceptul (anti-TNF- α)* s-a dovedit eficient în leziunile cutaneo-mucoase ale BB la o doză de 25mg de două ori pe săptămână, timp de 3 luni (studiu dublu-orb, controlat); atacurile au reapărut după întreruperea tratamentului.
26. Un număr mic de pacienți care suferă de SAR au enteropatie de sensibilizare la gluten, starea lor îmbunătățindu-se considerabil pe parcursul unei diete fără gluten; diagnosticul este de obicei pus în urma realizării unei biopsii la nivelul jejunului sau prin determinarea anticorpilor antigliadină.

27. Nicotina a fost utilizată cu succes în tratamentul SAR, dar având în vedere celelalte efecte ale ei, nu este recomandată utilizarea acesteia.
28. *Sodium lauryl sulfate* (SLS) este un detergent utilizat frecvent la fabricarea pastelor de dinți care, potrivit rezultatelor unor studii, accelerează apariția SAR.
29. În urma cercetărilor personale, au reieșit următoarele concluzii: în situația în care avem 3 sau 4 criterii de diagnostic pozitiv pentru SAR, dar identificăm o altă cauză care ar explica mai bine etiopatogenia și aspectul clinic al ulcerațiilor, diagnosticul de SAR este doar posibil și nu probabil.
30. Se remarcă că după aplicarea unor algoritmi simpli de diagnostic, mai mult de 50% din cazurile examinate nu au întrunit criteriile cheie (recurența, durerea) caracteristice aftozelor;
31. Numărul extrem de mic al aftozelor complexe concordă procentual cu incidența și prevalența acestora comunicate și în alte studii independente.
32. Mai mult de 50% din cazuri cu debut <30 ani dovedesc că evoluția recurentă din copilărie sau adolescență a unor ulcerații orale este un criteriu anamnestic important în diagnosticul aftozei recurente.
33. În lotul studiat aproximativ 70% dintre pacienți au avut >6 episoade/an; frecvența recurențelor este un element important ce influențează morbiditatea aftozelor și obligă medicul curant la găsirea unor soluții terapeutice pentru a o reduce.
34. Se pare că ereditatea nu joacă un rol esențial în apariția aftozei, în cazul de față cele mai multe cazuri, >50%, nu se asociază cu AHC de aftoză.
35. Absența asocierii cu antecedente de infecție herpetică sau serologie pozitivă pentru infecția cu virusul herpes simplex este atât un element de diagnostic, dar și o dovadă că stomatita aftoasă recurentă are etiopatogenie diferită față de ulcerațiile asociate infecției herpetice.
36. Numărul cumulativ mai mare al pacienților cu SAR care asociază nivel crescut de IgE poate explica ipoteza că SAR este și o boală de sensibilizare; un nivelul de IgE crescut se asociază cu un risc semnificativ de a dezvolta mai mult de 6 noi episoade/an; aftoza minoră se asociază de obicei cu un nivel de IgE normal; aftoza majoră se asociază cu un nivel IgE crescut.
37. Practic ulcerațiile recurente pot apare la orice vârstă, din copilărie până la adultul tânăr; Debutul afecțiunii sub 30 ani se asociază cu un risc mai mare pentru o frecvență crescută a recurențelor.
38. Riscul de recurență este crescut în asociere cu aftoza majoră sau/și aftoza complexă.
39. Dacă un pacient cu SAR are antecedente heredo-colaterale de SAR la unul sau ambii părinți, asociază între 70-100% mai mult de 6 episoade /an.
40. Fumatul are efect “protectiv”; chiar și atunci când un pacient fumător face SAR, acesta are risc semnificativ mai mic de a face noi epidoade cu o frecvență de mai mult de 6 episoade /an.
41. Riscul de a face SAR >6 episoade/an este semnificativ crescut la pacienții cu antecedente personale sau serologie pentru infecția cu VHS.
42. În grupul pacienților cu debut <30 de ani domină forma clinică de aftoză minoră, iar după 30 ani raportul se echilibrează cu aftoza majoră;

43. În mod categoric pacientul cu SAR are dificultăți în triturarea alimentelor și este nevoit să-și schimbe stilul alimentar, preferând alimentele lichide, acest lucru având importante consecințe metabolice, ce dezvoltă în timp adevărate sindroame sau stări carențiale;
44. Există un grad de afectare psihosocială cu precădere în perioadele acute care forțează pacientul la atitudini de izolare socială.; pacientul are dificultăți în relațiile cu partenerul, dificultăți de natură sexuală 60-90% din cazuri (dificultăți la sărutat, exprimarea bucuriei râs, zâmbit).
45. Durerea este simptomul major în 100% din cazuri, fapt ce crește morbiditatea în SAR și obligă medicul curant la găsirea unei terapii eficiente de combatere a acesteia.
46. În 74% din cazuri, în mod frecvent, foarte frecvent sau tot timpul, pacienții cu SAR sunt afectați în ceea ce privește tulburările sensibilității gustative; în 78%-84% din cazuri trebuie să-și schimbe stilul alimentar în mod frecvent, foarte frecvent sau tot timpul; simte jenă permanentă sau durere în 70-90% din cazuri, în mod frecvent, foarte frecvent sau tot timpul;
47. Se simte frecvent îngrijorat în 74% din cazuri, anxios/în tensiune în 74% din cazuri, cu dificultăți reale de a se relaxa în 87% din cazuri; disconfortul resimțit de pacienți, senzația de mâncărime, înțepături, dureri la nivelul cavității orale au fost îmbunătățite cu 67% în ziua 7 comparativ cu prima zi, respectiv o ameliorare de la scorul 49 la scorul mediu 7.
48. În ceea ce privește interferența afecțiunii cu activitățile cotidiene: mersul la cumpărături, îngrijirea casei și grădinii, alegerea hainelor, activitățile sociale și de relaxare, s-a constatat o îmbunătățire cu 50-60% a acestor activități în ultima zi față de prima; pentru 16 pacienți existența leziunilor orale a reprezentat un impediment la locul de muncă sau studiu în primele zile, 3 pacienți au prezentat dificultăți în practicarea unui sport, dar în urma tratamentului toți pacienții au relatat dispariția acestui impediment; în ceea ce privește interacțiunea cu partenerul de viață sau prietenii apropiați, 16 pacienți au relatat dificultăți înainte de inițierea tratamentului, dar acestea au dispărut după 7 zile de tratament;
49. În studiul personal, tratamentul pentru această afecțiune a reprezentat o problemă pentru 29% din pacienți, acest aspect îmbunătățindu-se, doar 5% acuzând dificultăți la administrarea tratamentului.

Anexa 1

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. **Addy M, Tapper-Jones L, Seal M** - Trial of astringent and antibacterial mouthwashes in the management of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 136:452-455, 1974.
2. **Andrews VH, Hall HR**: The effects of relaxation/ imagery. Training on recurrent aphthous stomatitis: A preliminary study. *Psychosom Med* 52:526-535, 1990.
3. **Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al.** Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995;131: 539– 43.
4. **Bang D, Hur W, Lee E-S, et al.** Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol* 1995;22:926– 9.
5. **Barrons RW** - Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58 (I): 41-50.
6. **Bean SF, Quezada RK.** Recurrent oral erythema multiforme: clinical experience with 11 patients. *JAMA* 1983;249:2810– 2.
7. **Behçet H.** Über rezidivierende aphthose, durch ein virus verursachte geschwüre am mund, am auge und an den genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152– 7.
8. **Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bodwen G** - Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphthous ulcers, *J Oral Pathol Med* 1999, 28:197-203.
9. **Bittoun R - Recurrent aphthous ulcers and nicotine.** *Med J Aust* 1991, 154: 471-472
10. **Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R,** *Dermatology-Cutaneous Manifestations of HIV Infection and HIV-related Disorders*, Oral Disease 2003-Mosby.
11. **Borra RC, Andrade PM, Silva IDC, Morgan A, Weckx LLM, Smirnova AS, Franco M** – The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray, *J Oral Pathol Med* (2004) 33 : 140-146 .
12. **Boulinguez S, Cornee-Lepalt I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM** - Analysis of the literature about drug induced aphthous ulcers. *Ann Dermatol Venerol* 2000, 127:155-158.
13. **Boyvat A, Ekmekci P, Gurgey E.** Bipolar aphthosis. A forme fruste of Behçet's disease. Long term follow-up of 26 cases. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:321-2.
14. **Boyvat A, Sisman-Solak C, Gurler A** (2000) Long-term effects of interferon alpha 2A treatment in Behçet's disease. *Dermatology* 201, 40-3.
15. **Bruce A, Rogers R** - Acute oral ulcers, *Dermatol Clin* 21 (2003) 1-15 Cushing AM, Sheiham A, Maizels J. Developing socio-dental indicators – The social impact of dental disease. *Community Dental Health*. 1986; 3: 3-17.
16. **Bucur G, Opreș DA.** Boli dermato-venerice – Enciclopedie, ed. a II-a, Ed. Medicală Națională, 2002.
17. **Butler MJ, Russell AS, Percy JS, Lentle BC** - A follow-up study of 48 patients with Reiter's syndrome. *Am J Med* 1979, 67: 808-810.
18. **Carpenter WM et al.** Over-the-counter products for oral ulcerations, *California Dental Assoc J* 1998;26(3) 199-2.
19. **Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazergue P** – Influence of socio-economic status on oral mucosa lesion prevalence in school children, *Community Dent Oral Epidemiol* 1988, 16:58-60.
20. **Davatchi F** (1998) Behçet's disease. In: Howe HS, Feng PH eds. *Textbook of clinical rheumatology* National Arthritis Foundation, Singapore, 298-315.
21. **Diaconu JD, Coman O, Benea V.** *Tratat de terapie dermatovenerologică*. Editura Viața Medicală Românească 2002.
22. **Dimitrescu A,** *Dermatologie*. Editura Național 1997.
23. **Du Brul EL** – *Sicher oral anatomy*, 1980.
24. **Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH** - Detection of RNA complementary to herpes-simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet syndrome and recurrent oral ulcers, *Lancet* 1982, 18:1356-1361.
25. **Embil JA, Stephens RG, Manuel FR** - Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J* 1975, 113: 627-630.

26. **Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW** - Effects of suspected foodstuff challenging agents in the aetiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982 , 54:33-38.
27. **Feder HM Jr** - Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000, 12: 253-256.
28. **Feres M, Figueiredo LC, Barreto IM, Coelho MH, Araujo MW, Cortelli SC**. In vitro antimicrobial activity of plant extracts and propolis in saliva samples of healthy and periodontally-involved subjects. *J Int Acad Periodontol* 2005;7:90-6.
29. **Ferguson MM, McKay, Hart D, et al**: Progestogen therapy for menstrually related aphthae. *Int J Oral Surg* 7:463-470, 1978.
30. **Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, et al**. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980; 21:223– 6.
31. **Ferguson R, Basu MK, Asquith P, Cooke WT** - Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J* 1976, 1: 11-13.
32. **Fernandez SG, Luaces EL, Madoz SE, Aleman EA, Apinaniz MA, Purroy AI**. Allergic contact stomatitis due to therapeutic propolis. *Contact Dermatitis* 2004;50:321.
33. **Finlay AY, Khan G**. Dermatology Life Quality Index: A simple practical measure for routine clinical use. *Clin. Exp Dermatol* 1994; 19:210-6.
34. **Fitzpatrick BT, Johnson RA, Wolff K, Polano KM, Suurmond D** – Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, Common and Serious Diseases, McGraw – Hill, 1997.
35. **Flaitz CM, Hicks MJ** Oral manifestations în pediatric HIV infection. În: Shearer WT & Hanson CI (Eds.): Medical management of AIDS in children. Saunders. 2003.
36. **Forsea D, Popescu R, Popescu MC** – Compendiu de dermatologie și venerologie, Editura Tehnică, București, 1996.
37. **George Laskaris**, Pocket Atlas of Oral Diseases, 2nd revised and enlarged edition, 2006 Thieme.
38. **Ghate JV, Jorizzo JL**. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-20.
39. **Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J** - Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992 , 74:463-465.
40. **Graham-Brown RA, Grassberger M** (2003) Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract* 57, 319-27.
41. **Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, Stanley HR** - Recurrent Aphthous stomatitis, clinical, therapeutic, histopathologic and hypersensitivity aspects, *JAMA* 1966, 196:637-644.
42. **Harenberg J**. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res Rev* 1998; 18 (1): 1-20.
43. **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 : 504-507.
44. **Hay KD, Greig DE**. Propolis allergy: a cause of oral mucositis with ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:584-6.
45. **Herlofson BB, Barkvoll P**: The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphthous ulcers. *Acta Odontol Scand* 54:150-153, 1996.
46. **Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG**. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8: 763– 75.
47. **Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, et al**: Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Med Oral Surg Oral Pathol* 75:595-597, 1993.
48. **Imai H, Motegi M, Mizuki N et al.** - Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome) a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1997, 314 : 330-332.
49. **International Study Group for Behçet's Disease**. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335: 1078– 80.
50. **Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, et al**. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behçet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: 968– 76.
51. **Katsiari CG, Theodissiadis PG, Kaklamanis PG, Markomichelakis NN, Sfikakis PP** (2003) Successful long-term treatment of refractory adamantiades-Behçet's disease with Infliximab: Report of two patients. *Adv Exp Med Biol* 528, 551-5.
52. **Khandavala A et al**. 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcer. *Oral Surg Oral Med* 1997;83:222-225.

53. **Kiderman A, Torten R, Furst AL, Reinus K.** Bilateral eosinophilic ulcers in an infant treated with propolis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26:125-129
54. **Kontogiannis V, Powell RJ.** Beh inverted question market's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:629-37.
55. **Kotter I, Zierhut M, Eckstein A, et al.** (2003) Human recombinant interferon-alpha2a (rhIFN alpha2a) for the treatment of Behcet's disease with sight-threatening retinal vasculitis. *Adv Exp Med Biol* 528, 521-3.
56. **Krause I, Rosen Y, Kaplan I et al** - Recurrent aphthous stomatitis in Behcet's disease : clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999, 28:193-196 ith propolis. *J Derm T* 2001;12:29-31.
57. **Krutchner MJ et al.** Evaluation of a bioadhesive device for the management of Aphthous ulcers. *J Am Dent Assoc* 2001;132(30) 368-76.
58. **Lacosta Nicolas JL, Martinez Iniguez JC** - Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A bibliographic review. *Rev Clin Esp* 1998<198 (4)> 234-236.
59. **Lee S, Bang D, Lee E-S, et al.** Diagnosis of Behcet's disease. In: Lee S, Bang D, Lee E-S, et al, editors. *Behcet's disease*. Berlin: Springer; 2001. p. 51– 7.
60. **Lehner T, Stanford MR, Phipps PA, et al.** (2003) Immunopathogenesis and prevention of uveitis with the Behcet's disease-specific peptide linked to cholera toxin B. *Adv Exp Med Biol* 528, 173-80.
61. **Letsinger JA et al.** – Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:500-8
62. **Lever W, Schaumburg-Lever G** – *Histopathology of the Skin*, 6th edition, J. B. Lippincott Company, Philadelphia.
63. **Long SS** - Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) – what it isn't, what it is ? *Pediatr* 1999, 135; 1-5
64. **Lozada F, Silverman S.** Erythema multiforme: clinical and natural history in fifty patients. *Oral Surg* 1978;25: 366– 73.
65. **Lyell A.** Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68:355– 61.
66. **Kennett S.** Erythema multiforme affecting the oral cavity. *Oral Surg* 1968;25:366– 73.
67. **McCartan BE, Sullivan A** - The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol* 1992, 80: 455-458.
68. **McGrath C, Comfort MB, et al.** Patient-centred outcome measures in oral surgery: validity and sensitivity. *Br J Oral Maxillofacial Surgery*. 2003; 41: 43-47.
69. **Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al.** (2002) Etanercept is beneficial in controlling the mucocutaneous lesions of Behcet's Syndrome (BS) at short term but does not suppress the pathergy reaction and the cutaneous response to intradermally injected monosodium urate crystals: a double blind placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 46, S206, (Abstract) 471.
70. **Melikoglu M, Ozvazgan y Fresko I, et al.** (2002) The response of treatment resistant uveitis in Behcet's syndrome (BS) to a TNF- α blocker, etanercept: an open study. *Arthritis Rheum* 46, S181, (Abstract) 400.
71. **Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship II** - Inheritance pattern in recurrent aphthous ulcers; twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977, 43: 886-891
72. **Mills S, Bone K:** *Principles and Practice of Phytotherapy*. New York, Churchill- Livingstone, 2000.
73. **Natah SS, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom 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.
74. **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.
75. **O'Duffy JD, Calamia K, Cohen S, et al.** (1998) Interferon-alpha treatment of Behcet's disease. *J. Rheumatol* 25, 1938-44.
76. **Pasolini G, Semenza D, Capazera R, Sala R, Zane C, Rodell R, et al.** Allergic contact cheilitis induced by contact with propolis-enriched honey. *Contact Dermatitis* 2004; 50:322-3.
77. **Patton LL, Phelan JA, Ramos-Gomez FJ, Nittayananta W, Shiboski CH, Mbuguye TL.** Prevalence and classification of HIV-associated oral lesions. *Oral Dis*. 2002;8(Suppl 2):98-109.
78. **Paydas S, Sahin B, Zorludemir S** - Sweet's syndrome accompanying leukemia: seven cases and review of the literature. *Leuk Res* 2000, 24: 83-86.

79. **Pedersen A** - Acyclovir in the prevention of severe aphthous ulcers, *Arch Dermatol* 1992, 128: 119-120.
80. **Pedersen A** - Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration, *J Oral Pathol Med* 1989, 18:119-122.
81. **Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B** - T-lymphocytes subsets in oral mucosa of patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992, 21: 176-180.
82. **Petrea S**. Manifestari stomatologice în infecția cu HIV, update 2005.
83. **Popovski JL, Camisa C** - New and emerging therapies for diseases of the oral cavity. *Dermatol Clin* 2000; 18: 113-125.
84. **Porter SR et al**. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders, *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21: 295-306.
85. **Porter S, Flint S, Scully C**. Recurrent aphthous stomatitis: the efficacy of replacement therapy în patients with underlying hematinic deficiencies. *Ann Dent*1992;51:14 –6.
86. **Porter SR, Scully C, Bowden J** - Immunoglobulin G subclasses in recurrent aphthous stomatitis *J Oral Pathol Med* 1992, 21:26-27.
87. **Porter SR, Scully C, Flint S** - Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988, 66:41-44.
88. **Porter SR, Scully C** - Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies involving IgA deficiency. *J Oral Pathol Med* 1993, 22:117-1195.
89. **Porter SR, Scully C, Standen GR** - Autoimmune neutropenia manifesting as recurrent oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, 78: 178-180.
90. **Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T, Jurecka W, Wolf K** - Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998, 8: 274-276.
91. **Revuz J et al**. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphtous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990;126:923-7.
92. **Riggio MP, Lennon A, Godratnama F, Wray D** - Lack of association between *Streptococcus oralis* and recurrent aphthous stomatitis, *J Oral Pathol Med* 2000, 29:26-32
93. **Rogers RS 3rd**. Recurrent Aphthous Stomatitis: Clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16:278-83.
94. **Rogers III RS**. Erosive orogenital lichen planus în women (vulvovaginal-gingival syndrome) [abstract]. *J Oral Pathol Med* 1998;27:362. R.S. Rogers III / *Dermatol Clin* 21 (2003) 49–61.
95. **Rogers III RS**. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1998;16:278– 83.
96. **Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJB, Champion RH, Burton JL**. Textbook of Dermatology, Sixth Edition, Blackwell Scientific Publications 1998: 516-7; 2748-9.
97. **Ruzika T, Assman T, Lebwohl M** (2003) Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* 2003;13, 331-42.
98. **Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al**. Current concepts: Behçet's disease. *N Engl J Med* 1999;341: 1284– 91.
99. **Sapp PJ, Eversole RL, Wysocki G** – Contemporary oral and maxillofacial pathology, P. Mosby Year Book, Inc. 1997.
100. **Schwartz T, Langevitz P, Zemer D, Gazit E, Pras M, Livneh A** - Behcet's disease in familial Mediterranean fever, characterization of the association between the two diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2000, 29:286-295.
101. **Scully, D. H. Felix**, Oral medicine - Update for the dental practitioner Aphthous and other common ulcers, *British Dental Journal* volume 199 no. 5 sept 10 2005.
102. **Scully S, Gorsky M, Lozada-Nur F** - Aphthous ulcerations, *Dermatologic Therapy*, vol 15, 2002, 188-196.
103. **Scully C, Porter SR**. - Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies; common variable immunodeficiencies. *J Oral Pathol Med* 1993 .22:157-158.
104. **Scully C, Yap PL, Boyle P** - IgE and IgD concentrations in patients with recurrent aphtous stomatitis , *Arch Dermatol* 1983, 119:31-34.
105. **Sfikakis PP, Theodossiadis PG, Katsiari CG, et al**. (2001) Effect of Infliximab on sight threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet* 358, 295-6.
106. **Ship II** - Inheritance of aphtous ulcers of the mouth *J Dent Res* 1965, 44:837-844.
107. **Ship JA** - Recurrent aphtous stomatitis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Enod* 1996, 81:141-147.
108. **Shohat –Zabarski R, Kalderon s, Klein T, Weinberger A** - Close Association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 74:455-458.

109. **Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR** - Nicorandil-induced severe oral ulceration .
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1999, 87 :706-707
110. **Siegel MA et al.** Clinician's Guide to Treatment of Common Oral Conditions. 5th ed.
Baltimore. The American Academy of Oral Medicine; 2001 p.2-4
111. **Sistig S, Vucicevic- Boras V, Lukac J, Kusic Z** - Oral Immunology–salivary IgA, and IgG
subclasses in oral mucosal diseases, Oral Diseases 2002, 8, 282-286.
112. **Slade GD.** Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. Community
Dental Oral Epidemiology. 1997; 25: 284-290.
113. **Stevens AM, Johnson FC.** A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia.
Am J Dis Child 1922;24:526–33.
114. **Stăniceanu F** – Elemente de patologie orală, Editura Medicală, Buc. 2001.
115. **Sudeshni Naidoo** Oral Pathology & HIV Faculty of Dentistry University of the Western Cape
October 2006).
116. **Sun A, Chu CT, Liu BY, Wang JT, Leu JS, Chaing CP** - Expression of interleukin –2
receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of
interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers. Proc Natl Sci Counc Repub China
2000, 24: 116-122.
117. **Taylor LJ, Bagg J, Walker DM, Peters TJ** - Increased production of tumor necrosis factor
by peripheral blood leukocytes in patients with recurrent oral aphthous ulceration . J Oral
Pathol Med 1992, 21 :21-25.
118. **Thomas B Fitzpatrick, Richard Allen Johnson, Klaus Wolff, Dick Suurmond** Color Atlas
& Synopsis of Clinical Dermatology, Interntional Edition Fourth edition, McGraw-Hill
Medical publishing Division 2001).
119. **Thomas BA.** The so-called Stevens-Johnson syndrome. BMJ 1950;1:1393–7.
120. **Thomas HC, Ferguson A, Mc Lennan JG, Mason DK** - Food antibodies in oral disease : a
study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases . J
Clin Pathol 1973, 26:371-374
121. **Triolo G, Accardo Palumbo A, Ciccia F, et al.** (2002) Invitro effect of pentoxifylline on
Vgamma9/Vdelta2 T lymphocytes in Behcet's disease. 10th International Conference on
Behcet's Disease, Berlin. 103, Abstract 188.
122. **Tursen U, Gurler A, Boyvat A.** Evaluation of clinical findings according to sex in 2313
Turkish patients with Behçet's disease. Int J Dermatol 2003;42:346-51.
123. **Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Sedaroglu S** - Recurrent apthous stomatitis and smoking. Int J
Dermatol 2000, 39:358-360.
124. **Țolea I.** Dermatovenerologie clinică, Ed. II-a, Ed. Med. Univ. Craiova, Craiova, 2002.
125. **Verpilleux MP, Bastugi-Garin S, Revuz J.** Comparative analysis of severe aphthosis and
Behçet's disease: 104 cases. Dermatology 1999;198:247-51.
126. **Vincente M, Soria A, Mosquera A, et al.** - Immunoglobulin G subclass measurements in
recurrent aphthous stomatitis . J Oral Pathol Med 1996, 25: 538-540
127. **von Hebra F.** Atlas der hautkrankheiten. Vienna: Kaiserliche Akademie der Wissenschaftgen
Wien; 1866.
128. **Vulcan P, Bârsan M, Georgescu SR.** Semne și simptome cutanate în patologia generală,
București, Ed. Național 2004.
129. **Wilson CWM** - Food sensitivities, taste changes, aphthous ulcers and atopic symptoms in
allergic disease, Ann Allergy 44:302-307, 1980.
130. **Woo SB, Sonis ST** - Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. J Am
Assoc 1996;127 (8): 1202-1213.
131. **Wright A, Ryan FP, Willingham SE, et al:** Food allergy or intolerance in severe aphthous
ulceration of the mouth. BMJ 292:1237-1238, 1986
132. **Wray D** - Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. Dig Dis Sci 1981, 26:737-740.
133. **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.
134. **Zhu I et al.** Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. J Am Acad
Dermatol sep. 2001.
135. **Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al.** Epidemiological features of Adamantiades-
Behçet's disease în Germany and în Europe. Yonsei Med J 1997;38: 411 – 22.
136. **Zunt L** - Recurrent aftous stomatitis, Dermatol Clin 21 (2003) 33-39.