

La Estomatitis Aftosa Recurrente (II): Aspectos diagnósticos y terapéuticos

Recurrent aphthous stomatitis (II): diagnostic and therapeutic features

A. Eguía, R. Saldón, J. M. Aguirre

Medicina Bucal. Departamento de Estomatología
Universidad del País Vasco / EHU. Leioa

RESUMEN

La estomatitis aftosa recurrente es una patología oral común que todavía muestra muchos aspectos controvertidos. En este trabajo revisamos los principales aspectos diagnósticos de esta enfermedad, así como las terapéuticas que se han utilizado en los últimos tiempos, y sus diferentes niveles de éxito. A pesar de la existencia de algunos tratamientos sintomáticos eficaces, todavía no disponemos de un terapia curativa para esta enfermedad. Palabras clave: Estomatitis, aftas, recurrente.

SUMMARY

Recurrent aphthous stomatitis is a common oral pathology with a great amount of features in controversy. In this paper we make a review of the principal features for the diagnosis of this disease and of the therapies used in these last years with different degree of success. Although there are some effective treatments to get an improvement of the symptoms, there is not a definitive healing therapy for this disease. Key words: Stomatitis, aphtae, recurrent.

LABURPENA

“Estomatitis aftosa recurrente” deritzon aho patología arrunta oraindik estabaidagarri diren aspektu asko erakusten dizkigu. Lan honetan gaixotasun honen aspektu diagnostiko garrantzitsuenak, hala nola azken boladan erabili diren terapeutikoak eta beraren exito maila ezberdinak berrikusten ditugu. Nahiz eta tratamendu sintomatiko eraginkor batzuk egon, oraindik es dugu gaixotasun honentzat sendagarria den terapiarik. Gako hitzak: estomatitis, aftak, baliatzaile.

Correspondencia:
Asier Eguía del Valle
Artebizkarrak 27 1º I.C.
48860 Zalla. Bizkaia.
Correo electrónico: otpagurj@ig.ehu.es
Recibido: 9-9-2002
Aceptado: 10-6-2003

Introducción

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la patología más común de la mucosa oral, excluyendo la gingivitis por placa. Su compleja etiopatogenia es todavía un enigma, aunque conocemos diversos factores implicados (1-5). La EAR es una enfermedad crónica, de carácter inflamatorio, que se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras dolorosas en la mucosa oral, que persisten durante días o semanas y que recidivan tras periodos de remisión variables (1-5). En este trabajo se revisan los aspectos diagnósticos de este proceso y las diferentes terapéuticas propuestas en la literatura.

Aspectos diagnósticos

El diagnóstico de la EAR es eminentemente clínico, en base al aspecto de las úlceras y a la repetición del cuadro (Fig. 1).

Figura 1: Afta tipo mayor en labio.

Las pruebas complementarias, son útiles para descartar que las lesiones orales no correspondan a otras patologías más complejas. En todos los casos es fundamental realizar una completa historia clínica del paciente y una exploración oral minuciosa. Ante la presencia de lesiones clínicamente compatibles con la EAR, se debe establecer un diagnóstico diferencial con todos los procesos que pueden originar úlcera-

ciones orales múltiples y recurrentes, como son:

a) *Infecciones herpéticas orales*. Estos procesos pueden presentar una clínica similar a la EAR, por lo que el diagnóstico diferencial puede ser en ocasiones complicado.

La infección herpética primaria (gingivoesomatitis herpética primaria), se produce generalmente en la niñez, y muestra una mayor afectación del estado general junto a lesiones ulceradas también en mucosa queratinizada y siempre con afectación gingival.

Las recurrencias herpéticas intraorales, suelen aparecer como un ramillete de pequeñas úlceras coalescentes, localizadas unilateralmente en el paladar o en la encía, lugares poco comunes en la EAR (6-8) (Fig. 2).

Figura 2: Infección herpética intraoral.

b) *Enfermedad de Behçet*. Es un proceso inflamatorio crónico, multisistémico, de etiología desconocida, posiblemente autoinmune, que se caracteriza por la aparición de alteraciones orales, oculares, cutáneas, genitales, digestivas, articulares, sanguíneas y neurológicas (9-15). Prácticamente la totalidad de estos enfermos, presentan lesiones aftosas orales, siendo, en la mayor parte de los casos de tipo mayor (16-18). La severidad de las lesiones orales, no parece guardar relación con la severidad de la afectación sistémica en estos enfermos (19) (Fig. 3).

c) *Úlceras aftosas asociadas a la infección por VIH*. Las lesiones aftosas en los

pacientes infectados por el VIH se caracterizan por su gran tamaño (mayores de 1 cm.), localizarse en mucosa oral no queratinizada y persistir durante mucho tiempo. Es común que a estas úlceras les falte el característico halo eritematoso, debido a la inmunosupresión que padecen. Estas aftas aparecen con mayor frecuencia cuando los linfocitos CD4 caen por debajo de 100 /ml (20-25).

d) *Úlceras neutropénicas*. La Neutropenia cíclica congénita es una patología hemática, caracterizada por oscilaciones regulares en los niveles de neutrófilos en sangre periférica, que pasan de ser normales a extremadamente bajos en intervalos de aproximadamente 21 días (26-30).

Entre el 66 y el 100% de los pacientes con Neutropenia cíclica desarrollan lesiones aftosas orales, que reaparecen o aumentan en número cuando descienden los niveles de neutrófilos. Al igual que lo señalado anteriormente para los VIH (+), estas úlceras no presentan el característico halo eritematoso de las lesiones de la EAR. Además, durante los periodos de neutropenia, estos pacientes suelen presentar fiebre, malestar general y son más susceptibles a las infecciones bacterianas (26-30).

e) *Enfermedad celíaca*. Es una patología gastrointestinal condicionada por una intolerancia al gluten que generalmente se diagnostica durante la infancia. Con la detección temprana de esta enfermedad, se puede instaurar pronto una dieta sin gluten y así prevenir las complicaciones que se pueden originar. A nivel oral, se ha descrito en estos pacientes una mayor aparición de lesiones aftosas (31-33).

f) *Enfermedad de Crohn*. Es una patología digestiva crónica de tipo inflamatorio, que se caracteriza principalmente por la inflamación transmural intestinal y la formación de granulomas. Un porcentaje elevado de pacientes con Crohn presentan ulceraciones orales de tipo aftoso (34-39).

g) *Síndrome PFAPA*. Este proceso de etiología desconocida, fue descrito por primera vez en 1987 por Marshall et al (40), en niños menores de 5 años. Este síndrome, refleja en su nombre sus principales síntomas; fiebre periódica, aftas orales, faringitis y adenitis cervical. Frecuentemente estos síntomas se acompañan de escalofríos, malestar general, cefalea y esplenomegalia transitoria (41-45).

h) *Síndrome MAGIC*. Se trata de una patología poco común, caracterizada principalmente por tres síntomas; úlceras orales y genitales y policondritis, que son los que dan nombre a este síndrome (46-48). Asociado a él, pueden aparecer diferentes alteraciones, algunas graves, como la arteritis aneurismática (49-50).

Figura 3: Afta tipo mayor en paciente con Enfermedad de Behçet.

En el caso de las aftas mayores, sobre todo en las de larga evolución, junto a las enfermedades antes citadas, se debe establecer un diagnóstico diferencial además de, con la ulceración traumática, con otras importantes patologías como son:

a) *Carcinoma oral de células escamosas*. El carcinoma oral puede adoptar diferentes formas clínicas, siendo una de las más comunes, la forma ulcerada (Fig. 4). Una historia clínica completa y una exploración minuciosa son fundamentales para establecer un diagnóstico correcto. El estudio anatomopatológico de la lesión es imprescindible en caso de la mínima duda.

Figura 4: Carcinoma oral de células escamosas en suelo de boca.

b) *Úlceras orales asociadas a infecciones específicas*. A pesar de que generalmente se acompañan de otros signos y síntomas (fiebre, adenopatías, malestar general, etc), es fundamental realizar una historia clínica detallada y una exploración minuciosa, así como las pruebas complementarias necesarias.

Dentro de las ulceraciones orales provocadas por infecciones específicas, esta la asociada a la tuberculosis pulmonar, que puede ser primaria, o lo que es más común, secundaria. Se han descrito este tipo de lesiones en pacientes tuberculosos infectados por el VIH (51-54). Suelen ser úlceras crónicas de bordes indurados y fondo sanioso.

Aunque la localización más habitual es la región genital, las úlceras de la sífilis primaria, pueden aparecer en la cavidad oral. Una vez más debemos incidir en la importancia de realizar una historia clínica detallada, una exploración minuciosa, así como las pruebas complementarias necesarias, para poder diagnosticar correctamente este tipo de lesiones.

En nuestro medio, son poco comunes las úlceras orales crónicas por histoplasmosis o paracoccidioidomicosis. Estas úlceras microgranulomatosas son frecuentes en algunas regiones de Iberoamérica y otras latitudes, en las que estas infecciones tienen un carácter endémico (55-58).

c) *Úlceras orales secundarias a fármacos.* Existen múltiples fármacos, entre cuyos efectos adversos se ha descrito la aparición de úlceras orales. Recientemente, se han descrito este tipo de efectos adversos con el alendronato y el nicorandil (59-61). Para finalizar este apartado, debemos señalar la necesidad de realizar una biopsia de un modo obligatorio, en todos los casos, ante una úlcera de más de 15 días de evolución que no mejora tras la eliminación de las posibles causas locales.

Aspectos terapéuticos

Es indispensable realizar un diagnóstico correcto en la EAR para poder establecer un tratamiento que pueda resultar verdaderamente eficaz.

En primer lugar, es fundamental, tratar de controlar los factores etiológicos que pueden estar presentes en cada caso, en la medida en que esto sea posible. Para ello se debe tratar de revertir todos los estados carenciales, dar instrucciones sobre una correcta higiene bucodentaria, una alimentación no traumatizante que evite el contacto con posibles alérgenos o sustancias favorecedoras y realizar una correcta hidratación.

Junto a lo anterior, si con ello no se consigue una mejoría, en los casos de EAR leves se debe realizar un tratamiento tópico, mientras que en los casos más graves o en aquellos resistentes a los tratamientos sistémicos; valorando siempre la relación beneficio real-posibles efectos adversos.

1) Tratamientos tópicos

Se han probado multitud de tratamientos tópicos en la EAR. A continuación presentamos los más representativos y su validez recogida en la literatura:

a) *Anestésicos tópicos.* Fueron unos de los primeros fármacos que se emplearon en el tratamiento de la EAR. La benzocaina, lidocaina, el hidrocloreto de bencidamina, el hidrocloreto de diclocina y otros se han empleado con diferente éxito. Estos fármacos, solo son útiles para mitigar la sintomatología dolorosa, sin que reduzcan la duración de las lesiones ni prevengan las recurrencias (2, 62).

b) *Inmunoreguladores.* Los esteroides tópicos han sido clásicamente la principal arma terapéutica en el tratamiento de la EAR. La triamcinolona (0,05-0,5 %), la flucinolona (0,05-0,1 %), el clobetasol (0,05%) y la betametasona (0,1%) permiten reducir considerablemente la sintoma-

tología y duración de las lesiones, aunque no evitan las recurrencias (63-65).

La aplicación tópica de hidrocortisona, es poco eficaz en la reducción de la sintomatología (2,62).

La ciclosporina, aplicada en forma tópica ha demostrado ser beneficiosa en algunos estudios (66). Sin embargo, el número de pacientes es reducido y es necesario contrastar estos resultados con otros estudios más amplios.

c) *Antisépticos.* El gluconato de clorhexidina al 0,12% puede resultar eficaz en la reducción de la sintomatología (62). Miles et al. (67) encontraron una eficacia similar en el tratamiento de la EAR utilizando clohexidina al 0,12% y acetato de triamcinolona al 0,025 %.

El hidrocloreto de benzidamina al 0,15% ha demostrado eficacia en el control del dolor en estos pacientes (62).

La hexetidina por el contrario, no ha demostrado eficacia alguna en la reducción de la sintomatología ni en la duración de las lesiones (62).

El uso de triclosan, antiséptico con propiedades antiinflamatorias, puede reducir el número de lesiones durante los brotes (68).

d) *Antibióticos.* Algunos estudios (69-70), han señalado que los enjuagues con tetraciclinas podrían reducir el tamaño, la duración y el dolor de las lesiones. Su aplicación más habitual ha sido en los casos de EAR herpetiforme.

e) *Antiinflamatorios.* La aplicación tópica de amlexanox al 5% reduce el tamaño y el eritema de las úlceras y es capaz de acelerar la curación de las lesiones (71-73).

El ácido 5-aminosalicílico podría mejorar los síntomas y reducir el tiempo de cicatrización (74), sin embargo, son necesarios nuevos y amplios estudios, para contrastar dichos efectos.

El diclofenaco al 3%, en combinación con hialuronidasa al 2,5% (un polisacárido endógeno presente en la membrana basal de la mucosa oral) ha demostrado ser eficaz en la reducción del dolor (75).

f) *Prostaglandina E2.* El uso de prostaglandina E2 aplicada tópicamente, se ha basado en una hipotética disminución de la prostaglandina E2 salival observada durante los periodos en que aparecen lesiones en los pacientes con EAR (76). No obstante, su uso no ha demostrado mejoría en la sintomatología ni en el tiempo de curación (77).

g) *Enzimas.* El uso de dentífricos en cuya composición se encuentran determinadas enzimas, como la amiloglucosidasa y la glucosa-oxidasa, podría reducir las molestias, en base a la reducción de la producción de ácidos por las bacterias orales (78,79).

h) *Antiácidos.* El sucralfato en suspensión puede provocar una reducción de los síntomas, de la duración de las lesiones y un aumento del periodo de remisión (80).

i) *Otros productos.* Clásicamente se ha empleado la carbexonolona como producto cicatrizante. Otros productos utilizados de un modo empírico y con pobre resultado, han sido: violeta de genciana, nitrato de plata, perborato, etc.

Con resultados más positivos, se han empleado parches bioadhesivos compuestos por derivados de la celulosa para proteger las úlceras y reducir de este modo el dolor (81).

2) Tratamientos sistémicos

El empleo de tratamientos por vía sistémica, está dirigido a aquellos pacientes de EAR, en los que la utilización de tratamientos tópicos es insuficiente para controlar la sintomatología. Antes de instaurar un tratamiento por vía sistémica, se debe sopesar correctamente la relación riesgo-beneficio, que supone el uso de gran parte de los fármacos que habitualmente se emplean.

a) *Antiviricos.* La utilidad del aciclovir en el tratamiento de la EAR ha sido muy discutida, al igual que la implicación vírica en la etiología de la EAR. Para algunos autores (82-84), el aciclovir a dosis altas (800 mg/12 h) podría reducir los síntomas y ejercer un cierto efecto preventivo. Sin embargo, otros estudios (85, 86) no han podido constatar dichos efectos.

b) *Analgésicos y antiinflamatorios.* La administración sistémica de diferentes fármacos como el ácido acetil salicílico (650 mg/4h), el paracetamol (650 mg/4h) o el ibuprofeno (650 mg/12h) sólo resultan útiles en el control del dolor (87, 88).

c) *Levamisol.* Este fármaco antihelmíntico, se ha intentado utilizar en el tratamiento de la EAR, ya que posee también un efecto inmunomodulador y estimulante de ciertos factores de la inmunidad a dosis bajas e inmunosupresor a dosis altas. En este sentido, se han realizado numerosos trabajos con resultados contradictorios. Utilizándolo a dosis bajas (50 mg/8h) algunos autores (89, 90) afirman que se consigue una reducción del número de lesiones, del dolor, de la duración de los brotes y un aumento del periodo de latencia. Otros en cambio (90, 91), no han observado los mismos efectos. En cualquier caso, la utilidad del levamisol se cuestiona, si analizamos sus posibles efectos adversos: disgeusia, hiperosmia, náuseas, insomnio, mareo, cefalea, vertigo y agranulocitosis (93, 94).

d) *Corticoides.* La administración de corticoides sistémicos, aunque es eficaz en la resolución de los casos severos, debe

reservarse para el tratamiento los casos más graves, dados sus posibles efectos secundarios. Diferentes dosificaciones de prednisona consiguen una curación rápida de las lesiones y periodos de latencia sensiblemente mayores (95, 96).

En el tratamiento de las aftas mayores, las inyecciones intra y perilesionales con acetinado de triamcinolona (10-25 mg/ml) y acetinado de betametasona (6mg/ml) han demostrado una gran eficacia (2, 63).

e) Talidomida. Es un fármaco con propiedades sedativas, hipnóticas y antiinflamatorias, además de inmunomoduladoras. Inicialmente se comercializó como fármaco sedante, pero se retiró del mercado por su alta capacidad teratogénica. En los años 80 y 90, diversos trabajos (97-101) avalan su eficacia en el tratamiento del síndrome de Behçet, la EAR, el lupus eritematoso y otras patologías de etiología inmunológica. En dosis entre 50 y 200 mg diarios, ha demostrado una especial eficacia en el tratamiento de las úlceras orales, esofágicas y genitales en pacientes infectados por el VIH (102-105). Dada su teratogenicidad y sus posibles efectos adversos como: neuropatía periférica, cefalea, somnolencia, trastornos digestivos, trastornos hematológicos, irritabilidad, etc, su uso está restringido a los pacientes con lesiones severas o resistentes a otros tratamientos. Durante el tratamiento con talidomida el paciente debe ser monitorizado y las mujeres en edad de fertil deben seguir estrictas medidas anticonceptivas (106, 107).

f) Pentoxifilina. Inicialmente se empleo por sus propiedades hemorreológicas y anti-trombóticas, aunque más tarde se descubrió su capacidad inmunomoduladora. A pesar de que su mecanismo de acción en el tratamiento de la EAR es desconocido, dosis de 400 mg cada 12 horas por vía oral consiguen reducir e incluso evitar la aparición de nuevos brotes de lesiones durante largos periodos de tiempo incluso tras cesar su administración. También ha demostrado eficacia en el tratamiento de lesiones de gran tamaño en pacientes infectados por el VIH (108-117).

g) Azelastina. Este fármaco posee una acción supresora de la actividad leucocitaria y protectora de las membranas celulares. Se ha señalado que la administración de 1 mg por vía oral, 2 veces al día durante tres semanas, reduce la duración de las lesiones y la frecuencia de aparición de los brotes (84, 118).

h) Otras inmonomoduladores. Existen pocos trabajos y contradictorios acerca de la utilidad en el tratamiento de la EAR de fármacos como: anapsos, la lisozima, la isoprinosina, el glicofosfopeptical y las gammaglobulinas. Se han empleado en

dosis muy variables y con diferentes vías de administración, pero se necesitan nuevos trabajos para determinar su utilidad y dosis adecuadas (84, 119-122).

i) Antimitóticos. La colchicina, es un fármaco que ha demostrado resultados positivos tanto en el tratamiento como en la prevención de la aparición de nuevos brotes de lesiones (123-130). No se conoce con exactitud cuál es su mecanismo de acción en el tratamiento de la EAR. Se ha utilizado en dosis entre 0,5 y 2 mg/día con diferentes protocolos de dosificación durante periodos de 2 a 6 meses.

A pesar de los buenos resultados, su toxicidad es alta, pudiendo originar trastornos neurológicos, gástrico-intestinales, hematológicos, renales, etc, por lo que su utilidad es muy restringida (123-130).

j) Ansiolíticos y antidepressivos. Su interés esta limitado a aquellos pacientes que además de EAR presenten trastornos psiquiátricos evidentes. En estos casos la utilización de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), en el caso de pacientes con trastornos depresivos y de bezodiacepinas (alprazolam, lorazepam o diazepam) en pacientes con trastornos de ansiedad, podría mejorar también los síntomas orales (84,131).

3) Otras modalidades terapéuticas

El uso de ultrasonidos de baja intensidad, aplicados directamente sobre las lesiones, no ha demostrado eficacia alguna en la EAR (132).

Existen pocos y controvertidos trabajos sobre la eficacia del laser en el tratamiento de las úlceras orales (133).

Como conclusión de este apartado, podemos que el conocimiento parcial de la etiopatogénesis de la EAR condiciona el avance en su tratamiento. El objetivo terapéutico fundamental en la actualidad va encaminado a lograr una reducción del número y duración de las lesiones y a alargar los periodos de latencia. En este sentido las medidas generales y los procedimientos tópicos son fundamentales.

Referencias bibliográficas

1. Ship JA. Recurrent aphtous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 141-7.
2. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphtous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-13.
3. Esparza G, Cerero R, Moreno LA. Estomatitis aftosa recurrente. *Gac Dent* 2000; 104: 44-52.
4. Piantanida EW, Samlaska CP. Recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 472.
5. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphtous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 21: 36-47.

6. Katz J, Chauschu G, Peretz B. Recurrent oral ulceration associated with recurrent herpes labialis. Two distinct entities?. *Community Dent Oral Epidemiol* 2001; 29: 260-3.

7. Baughman RA. Recurrent aphtous stomatitis vs recurrent herpes: do you know the difference?. *J Ala Dent Assoc* 1996; 80: 26-32.
8. Greenberg MS, Brightman VJ, Ship II. Clinical and laboratory differentiation of recurrent intraoral herpes simplex infection following fever. *J Dent Res* 1969; 48: 385-91.
9. Helm TN, Camisa C, Allen C, Lowder C. Clinical features of Behçet's disease. Report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 72: 30-4.
10. Sakane T, Takeno M. Current therapy in Behçet's disease. *Skin Therapy Lett* 2000; 5: 3-5.
11. Zouboulois CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999; 150: 488-98.
12. Rogers RS. Recurrent aphtous stomatitis in the diagnosis of Behçets disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 370-9.
13. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behçet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 767-79.
14. Mizushima Y. Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol* 1991; 3: 32-5.
15. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmaltiesg FC. Complex aphtosis: a forme fruste of Behçet's syndrome?. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 80-4.
16. Gurler A, Boybat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38: 423-7.
17. Eldem B, Onur C, Ozen S. Clinical features of Behçet's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 159-61.
18. Bang D. Clinical spectrum of Behçet's disease. *J Dermatol* 2001; 28: 610-3.
19. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, Weinberger A. Recurrent aphtous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 193-6.
20. Singh A, Thappa DM, Hamide A. The spectrum of mucocutaneous manifestations during the evolutionary phases of HIV disease: an emerging indian scenario. *J Dermatol* 1999; 26: 294-304.
21. Magalhaes MG, Bueno DF, Serra E, Goncalves R. Oral manifestations of VIH positiva children. *J Clin Pediatr Dent* 2001; 42: 225-9.
22. MacPhail LA, Greenspan D, Greenspan JS. Recurrent aphtous ulcers in association with HIV infection. Diagnosis and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 73: 283-8.
23. Phelan JA, Eisig S, Freedman PD, Newsome N, Klein RS. Major aphtous like ulcers in patients with AIDS. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 71: 68-72.
24. Muzyka BC, Glick M. Major aphtous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 75: 76-85.
25. MacPhail LA, Greenspan D, Feigan DW, Lanette ET, Greenspan JS. Recurrent aphtous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 71: 678-83.
26. Aprikyan AA, Dale DC. Mutations in the neutrophil elastase gene in cyclic and congenital

- neutropenia. *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 535-8.
27. Hirase N, Abe Y, Muta K, Ishihura H, Umemura T, Nawata H, Nishimura H. Autoimmune neutropenia with cyclic oscillation of neutrophil count after steroid administration. *Int J Hematol* 2001; 73: 346-50.
28. Aprikyan AA, Liles WC, Rodger E, Jonas M, Chi EY, Dale DC. Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in cyclic neutropenia. *Blood* 2001; 97: 147-53.
29. Wright DG, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Human cyclic neutropenia: clinical review and long term follow up patients. *Med* 1981; 60: 1-13.
30. Charon JA, Mergenhagen SE, Gallin JL. Gingivitis and oral ulceration in patients with neutrophil dysfunction. *J Oral Pathol* 1985; 14: 150-5.
31. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12 year observation. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 462-4.
32. Corazza GR, Gasbarrini G. Celiac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9: 329-50.
33. Ferguson NM, Wray D, Carmichael HA. Celiac disease with recurrent aphthae. *Gut* 1980; 21: 223-6.
34. Veloso FT, Saleiro JV. Small bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology* 1987; 24: 36-7.
35. Pittock S, Drumm B, Flemming P, McDermott M, Imrie C, Flint S, Bourke B. The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr* 2001; 138: 767-71.
36. Rudolph I, Goldstein F, DiMarino AJ. Crohn's disease of the esophagus. Three cases and literature review. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 117-22.
37. Masumoto T, Iida M, Nakamura S, Hizawa K, Yao T, Fujishima M. Crohn's disease of aphthous type: serial changes in intestinal lesions. *Br J Radiol* 2000; 73: 1046-51.
38. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 475-507.
39. Weinstein TA, Sciubba JJ, Levine J. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 214-6.
40. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 100: 43-6.
41. Feder HM. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 87: 1-17.
42. Scholl PR. Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 563-6.
43. Feder HM. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12: 253-6.
44. Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yeh KW, Huang JL. PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis). *Clin Rheumatol* 1999; 18: 207-13.
45. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
46. Firestein GS, Gruber HE, Wisman MH, Zvailer NJ, Barber J, O'Duffy JD. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. *Am J Med* 1985; 79: 65-72.
47. Imai H, Motegi M, Mizuki N, Ohtani H, Komatsuda A, Hamai K, Miura AB. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1997; 314: 330-2.
48. Gamboa F, Rivera JM, Mayoral L, Grilo A. Enfermedad de Behçet y policondritis recidivante (síndrome MAGIC) asociado a síndrome antifosfolípido. *Med Clin Barc* 1998; 110: 678-9.
49. Fernandez-Monras F, Fornos C, Argimon J, Pujadas R. Aortitis aneurismática en el síndrome de MAGIC. *Med Clin Barc* 1997; 109: 684-5.
50. Le Thi Huong D, Weschler B, Piette JC, Papo T, Jaccard A, Jault F, Gandjbakhch I. Aortic insufficiency and recurrent valva prothesis dehiscence in MAGIC syndrome. *J Reumatol* 1993; 20: 397-8.
51. Mignogna MD, Muzio LL, Favia G, Ruoppo E, Sammartino G, Zarrelli C, Bucci E. Oral tuberculosis: a clinical evaluation of 42 cases. *Oral Dis* 2000; 6: 25-30.
52. Anil S, Ellepola AN, Saramanayake LP, Beena VT. Tuberculous ulcer of the tongue as presenting feature of pulmonary tuberculosis and VIH infection. *Gent Dent* 2000; 48: 458-61.
53. De Aguiar MC, Arrais MJ, Mato MJ, De Araujo VC. Tuberculosis of the oral cavity: a case report. *Quintessence Int* 1997; 28: 745-7.
54. Kolokotronis A, Antoniadis D, Trigonidis G. Oral tuberculosis. *Oral Dis* 1996; 2: 242-3.
55. Gomes-Ferreira O, Vieira-Fernandes A, Sebastiao-Borges A, Simao-Ferreira M, Mota-Loyola A. Orofacial manifestations of histoplasmosis in HIV positive patients: a case report. *Med Oral* 2001; 6: 101-5.
56. Bicho RN, Santo MF, De Aguiar MC, Santos VR. Oral paracoccidioidomycosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis* 2001; 7: 56-60.
57. Alamillos-Granados FJ, Dean-Ferrer A, Garcia-Lopez A, Lopez-Rubio F. Actinomycotic ulcer of the oral mucosa: an unusual presentation of oral actinomycosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000; 38: 121-3.
58. Piluso S, Ficara G, Lucatorto FM, Orsi A, Dionisio D, Stenardi L, Eversole LR. Cause of oral ulcers in HIV infected patients: a study of 19 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 166-72.
59. Shotts RH, Scully C, Avery CM, Porter SR. Nicorandil-induced severe oral ulceration: a newly recognized drug reaction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 706-7.
60. Gonzalez-Moles MA, Bagán JV. Alendronate related oral mucosal ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 514-8.
61. Demerjian N, Bolla G, Spreux A. Severe oral ulceration induced by alendronate. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 349-50.
62. Edres MAG, Scully C, Gelbier M. Use of proprietary agents to relieve recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1997; 182: 144-6.
63. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 74: 79-86.
64. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 283-7.
65. Muzio LL, Della Valle A, Mignogna MD, Pannone G, Bucci P, Bucci E, Sciubba J. The treatment of oral aphthous stomatitis or erosive lichen planus with topical clobetasol propionate in three preparations: a clinical and pilot study on 54 patients. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 611-7.
66. Eisen D, Ellis CN. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1259-63.
67. Miles DA, Bricker SL, Razmus TF, Potter RH. Triamcinolone acetonide versus chlorhexidine for treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 397-402.
68. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 778-81.
69. Graykowski EA, Kingman AK. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978; 7: 376-82.
70. Ylikontiola L, Sorsa T, Harynen Imonnen R, Salo T. Doxymycine cyanoacrylate treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 329-33.
71. Greer RO, Lindenmuth JE, Juarez T, Hhandwala A. A double blind study of topically applied 5 percent amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 243-8.
72. Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis. *Cutis* 2001; 68: 201-6.
73. Binnie WH, Curro FA, Khandwala A, Van Inwegen I. Amlexanox oral paste: a novel treatment that accelerates the healing of aphthous ulcers. *Compend Contin Educ Dent* 1997; 18: 1116-24.
74. Collier PM, Neill SM, Copeman PW. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Br J Dermatol* 1992; 126: 185-8.
75. Saxen MA, Ambrosius WT, Rehemtula-Al KF, Russell AL, Eckert GJ. Sustained relief of oral aphthous ulcer pain from topical diclofenac in hyaluronan. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84: 356-61.
76. Wu-Wang CY, Patel M, Feng J, Milles M, Wang L. Decreased levels of salivary prostaglandin E2 and epidermal growth factor in recurrent aphthous stomatitis. *Archs Oral Biol* 1995; 40: 1093-8.
77. Taylor LJ, Walker DM. A clinical trial of prostaglandin E2 in recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1993; 175: 125-9.
78. Donatsky O, Worsaae N, Schiodt M, Johusen T. Effect of Sendum toothpaste on recurrent aphthous stomatitis. *Scand J Dent Res* 1983; 91: 376-80.
79. Hoogendoorn H, Piessens JP. Treatment of aphthous patients by enhancement of the salivary peroxidase system. *J Oral Pathol Med* 1987; 16: 425-7.
80. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med* 1994; 236: 341-3.
81. Mahdi AB, Coulter WA, Woolfson AD, Lamey PJ. Efficacy of bioadhesive patches in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 416-9.
82. Wormster GP, Mack L, Lenox T et al. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aph-

- tous stomatitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98: 14-7.
83. Pedersen A. Acyclovir in the prevention of severe aphtous ulcers. *Ach Dermatol* 1992; 128: 119-20.
84. Dorado C, Chimenos E, Puy D. Estomatitis aftosa recidivante 2ª parte: tratamientos sistémicos. *Rev Eur Odont Estomatol* 1997; 6: 385-92.
85. Saenz A, Ausejo M, Shea B, Wells G, Welch V, Tugwell P. Pharmacotherapy for Behçet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD001084.
86. Wormser GP, Mack L, Lenox T, Hewlett D, Goldfarb J, Yarrish RL, Reitano M. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aphtous stomatitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98: 14-7.
87. Burgess JA, Johnson BD, Sommers E. Pharmacological management of recurrent oral mucosal ulcerations. *Drugs* 1990; 39: 54-65.
88. Torras E. Tratamiento de la aftosis y de la estomatitis aftosa. *Piel* 1993; 8: 302-5.
89. Sanchis JM, Jimenez Y. Estomatitis aftosa recidivante: revisión terapéutica. *Oris* 1991; 41: 83-92.
90. Sun A, Chinag CP, Chiang CP, Chiou PS, Wang JT, Liu BY, Wu YC. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphtous ulcers and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 172-7.
91. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphtous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 41-53.
92. Santis HR. Aphtous stomatitis and its management. *Curr Opin Dent* 1991; 1: 763-8.
93. Barnadas MA. Aftosis oral recidivante. *Piel* 1986; 3: 111-8.
94. Del Rio J, Pozo de la Camara A. Aftosis crónica recidivante. *Estomodeo* 1984; 4: 123-7.
95. Sinz DE, Kaugars GE. Corticoesteroid therapy in general dental practice. *Gen Dent* 1992; 298-300.
96. Brown RS, Bottomley WK. Combination immunodepresant a topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphtae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 42-4.
97. Lozada F, Silverman S, Migliorati C. Adverse side effects associated with prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases. *JADA* 1984; 109: 269-70.
98. Bousvaros A, Mueller B. Thalidomide in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2001; 61: 777-87.
99. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000; 108: 487-95.
100. Ravot E, Lisiewicz J, Liori F. New uses for old drugs in HIV infection: the role of hydroxyurea, cyclosporin and thalidomide. *Drugs* 1999; 58: 953-63.
101. Revuz J, Guillaume JC, Janier M, Hans P, Marchand C, Souteryand P. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphtous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-7.
102. Grinspan D, Fernandez G, Agüeros S. Treatment of aphtae with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1060-3.
103. Jacoson JM, Greenspan JS, Splitter J, Ketter N, Fahey JL, Jacobson JB, Fox L. Thalidomide for the treatment of oral aphtous ulcers in patiente with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487-93.
104. Ramirez-Amador VA, Esquivel-Pedraza L, Ponce de Leon S, Reyes-Teran G, Gonzalez-Guevara M, Ponce de Leon S, Sierra-Madero JC. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 892-4.
105. Strazzi S, Lebbe C, Geoffray C, Albon G, Morel P, Verola O. Aphtous ulcers in VIH infected patients treatment with thalidomide. *Genitourinary Med* 1992; 68: 424-5.
106. Paterson DL, Georghiou PR, Allworth AM, Kemp RJ. Thalidomide as treatment of refractory aphtous ulceration related to human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 250-4.
107. Gunzler V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf* 1992; 7: 116-34.
108. Herranz P, Fernandes ML, De Lucas R, Navarro AJ, Ferrer M, Donado M. Aftosis oral tipo mayor en pacientes infectados por el VIH. *Actas Dermosifilog* 1994; 85: 628-32.
109. Chandrasekar J, Liem AA, Cox NH, Paterso AW. Oxypentifillyne in the management of recurrent aphtous ulcers: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 87: 564-7.
110. Blanch-Falp J, García-Pont X, Torne-Cachot J, Moner-Coromina L, Baucells-Azcona JM. Pentoxifilina y aftosis oral en paciente con infección VIH. *An Med Interna* 1997; 14: 102.
111. García Callejo FJ, Orts MH, et al. Estomatitis aftosa recurrente y la respuesta clínica a la pentoxifilina. *Acta Otorrinolaringol Esp* 1999; 50: 671-3.
112. Pizarro A. Pentoxifilina: nuevas propiedades y aplicaciones terapéuticas. *Piel* 1993; 133: 659-60.
113. Pizarro A, Navarro A. Tratamiento de un caso de aftosis oral recurrente con pentoxifilina. *Rev Clin Esp* 1993; 192: 96-7.
114. Wahba-Yahbah AV. Pentoxifillyne in intractable recurrent aphtous stomatitis: An open trial. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 680-2.
115. Pizarro A, Navarro A, Fonseca E, Vidaurrazaga C, Herranz P. Treatment of recurrent aphtous stomatitis with pentoxifillyne. *Br J Dermatol* 1995; 133: 659-60.
116. Santos J, Marquez M, Rivero A, Salgado F. Pentoxifilina en pacientes con SIDA y aftas orales. *Med Clin Barc* 1994; 102: 519.
117. Pizarro A, Herranz P, Ferrer M, Casado M. Aftosis oral recurrente: tratamiento con pentoxifilina. *Med Clin Barc* 1993; 6: 237.
118. Ueta E, Osaki T, Yoneda K, Yamamoto T, Kato I. A clinical trial of azelastine in recurrent aphtous ulceration, with analysis of its actions on leukocytes. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 123-9.
119. Bagan JV, Milina A, Sanchis JM, Peñarocha M, Moragon M. Tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante con anapsis: resultados terapéuticos en 20 casos. *Acta Estomatologica Valenciana* 1989; 4: 123-7.
120. Hutchinson VA, Angened JL, Mok WL, Cummins JM, Richards AB. Chronic recurrent aphtous stomatitis: oral treatment with low dose interferon alpha. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 85-90.
121. Camacho F, Ortega M, Elorza F. Glicofosfopeptical en el tratamiento de la aftosis oral recurrente. *An Med Interna* 1995; 12: 204.
122. Kaloyannides TM. Treatment of recurrent aphtous stomatitis with gammaglobulin: report of five cases. *J Can Dent Assoc* 1971; 277-89.
123. Abad F. Colchicina en aftas orales. *Farmacoterapia* 1997; 6: 314-16.
124. Gatot A, Tovi F. Colchicine therapy in recurrent oral ulcers. *Arch Dermatol* 1984; 120: 994.
125. Katz J, Langevitz P, Shemer J. Prevention of recurrent aphtous stomatitis with colchicine: an open trial. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 459-61.
126. Warnes TW, Babbs C, Lee Fl. Colchicine myoneuropathy. *Lancet* 1987; 2: 1271.
127. Younger DS, Mayer SA, Weimer LH et al. Colchicine induced myopathy and neuropathy. *Neurology* 1991; 41: 943.
128. Jaimovich L. Colchicina: su empleo en dermatología. *Med Cut* 1992; 68: 424-5.
129. Izquierdo C, Isante C, Guillén A, Vecino R, Valles C. Aftosis oral recidivante. Tratamiento con colchicina. *Atencion Primaria* 1989; 6: 358-9.
130. Ruah CB, Stram JR, Werner D, Chasin MD. Treatment of severe recurrent aphtous stomatitis with colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 671-5.
131. Velasco E, Machuca G, Martínez A, Rios B, Bullón P. Influencia de los factores psíquicos sobre la cavidad oral (mecanismos directos). *Arch Odontostomatol* 1994; 10: 258-70.
132. Brice SL. Clinical evaluation of the use of low-intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 14-20.
133. Colvard M, Kuo P. Managing aphtous ulcers: laser treatment applied. *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 51-3.