

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS CLÍNICAS



TESIS DOCTORAL

**ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE : APROXIMACIÓN
ETIOPATOGÉNICA INMUNOLÓGICA Y EPIDEMIOLÓGICA**

MARIO MANUEL VICENTE BARRERO

Las Palmas de Gran Canaria, 1997

X

A

38/1997-98
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
UNIDAD DE TERCER CICLO Y POSTGRADO

Reunido el día de la fecha, el Tribunal nombrado por el Excmo. Sr. Rector Magfco. de esta Universidad, el/a aspirante expuso esta TESIS DOCTORAL.

Terminada la lectura y contestadas por el/a Doctorando/a las objeciones formuladas por los señores miembros del Tribunal, éste calificó dicho trabajo con la nota de Notó una buena
Las Palmas de Gran Canaria a 6 de marzo de 1998.

El/a Presidente/a: Dr. D. Pedro Betanecor de León,

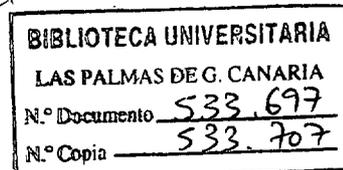
El/a Secretario/a: Dr. D. José María Cuyás de Torres,

El/a Vocal: Dr. D. Diego Gómez Ángel,

El/a Vocal: Dr. D. Javier Gavilán Bouzas,

El/a Vocal: Dra. D. Isabel de Miguel Martínez,

El/a Doctorando/a: D. Mario Manuel Vicente Barrero,



**Universidad de Las Palmas
de Gran Canaria**

**Facultad de Ciencias
Médicas y de la Salud**

TESIS DOCTORAL

**Estomatitis Aftosa Recidivante:
Aproximación etiopatogénica,
inmunológica y epidemiológica**

Mario Manuel Vicente Barrero

1998

*A mi madre, a mi esposa y a mi hija.
Parte del tiempo que les robé
se encuentra entre estas páginas*

*Es preciso saber lo que se quiere;
cuando se quiere, hay que tener el valor
de decirlo, y cuando se dice, es menester
tener el coraje de realizarlo.*

Georges Clemenceau

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

**DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA
PROGRAMA DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA**

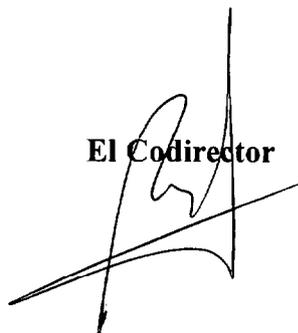
**ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE: APROXIMACIÓN
ETIOPATOGÉNICA, INMUNOLÓGICA Y EPIDEMIOLÓGICA**

Tesis doctoral presentada por *D. Mario Manuel Vicente y Barrero*

Dirigida por los *Dres. D. Ángel Ramos Macías y D. Juan Rivero Suárez*



El Director



El Codirector



El Doctorando

Las Palmas de Gran Canaria, a 15 de Enero de 1998

D. ANGEL RAMOS MACÍAS, PROFESOR ASOCIADO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,

CERTIFICA:

Que Don Mario Manuel Vicente y Barrero, Licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación correspondiente a la TESIS DOCTORAL:

**ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE:
APROXIMACIÓN ETIOPATOGÉNICA,
INMUNOLÓGICA Y EPIDEMIOLÓGICA**

Revisado el presente trabajo, estimo que corresponde fielmente a los resultados obtenidos y queda conforme con su presentación para ser juzgado por el Tribunal que sea designado para su lectura.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, extiendo y firmo el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria a quince de Enero de mil novecientas noventa y ocho.



Dr. Ángel Ramos Macías
Unidad Docente de Otorrinolaringología
Departamento de Ciencias Clínicas I
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria

Agradecimientos

En la realización de esta tesis doctoral han colaborado decenas de personas y a todas ellas les estoy agradecido. En primer lugar, debo tener un especial reconocimiento para el director de la tesis, el Dr. Angel Ramos Macías por su paciencia y comprensión, sobre todo en los primeros meses en los que estaba más convencido que yo de poder llegar a este punto; su ánimo y su consejo fueron siempre de gran ayuda para mí, al igual que el de el codirector Dr. Juan Rivero Suárez.

Hay que tener en cuenta que hemos estudiado 100 pacientes con implicaciones prácticamente en todos los Servicios y Unidades del Hospital Insular y para ello hemos valorado algunas decenas más de pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión. Por tanto debo agradecer a todos los compañeros que confiaron sus pacientes a mis cuidados y a los pacientes porque ninguno de ellos puso el más mínimo inconveniente para colaborar con este estudio. Entre los compañeros debo destacar a todos los que integran el Servicio de Estomatología, Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Insular, los doctores José Juan Castellano Reyes, Luis Pasquau Jorge, Francisco García Jiménez, Sergio Domínguez Sarmiento, Milan Knezevic y Omar López Pérez, pues prestaron consejo y ayuda en todo momento. El personal auxiliar, administrativo y de enfermería colaboró en la citación de los pacientes, en la toma de muestras y siempre que los necesité, María Rosa de Luna Manzanares, Marisol Cabrera Brito, Hortensia Marrero Bravo de Laguna, María del Carmen Tray Bousoño, Andrés González Godoy, Angela Montserrat Abilleira, Domingo Ortega Vega y Juan López Martel.

En general todo el personal del Hospital Insular se brindó a colaborar conmigo. La Comisión de Docencia e Investigación dió su visto bueno, la Dirección Médica autorizó la utilización de los medios diagnósticos hospitalarios y muy pocas técnicas hubieron de ser montadas a mi cargo.

El Servicio de Bioquímica resultó trascendental en la elaboración del trabajo, siendo, en mi opinión, además una de las aportaciones más importantes con la publicación en el Journal of Oral Pathology. Quiero mencionar en primer lugar a los doctores Adela Soria López, Teresa Castellano Reyes, Elena, Ana Lamas, Jaime Pérez Griera y José Luis Catalá López, pero sin dejar atrás a todos los que ayudaron con su labor sorda, administrativa y auxiliar.

Otro de los Servicios en los que participó prácticamente todo el personal fue el de Anatomía Patológica; no sólo los médicos Oswaldo Báez Marrero, Victoria Castro, José Miguel Díaz Iglesias, María del Carmen Camacho García, sino todo el personal del laboratorio, especialmente Dolores Romero Santana por las preparaciones de inmunohistoquímica.

En un aparte quería mencionar al Dr. Carlos Castellano Reyes, que tanto me ayudó tanto en el escaneo de imágenes, como en la edición de gráficos y tablas.

Por último, no debo dejar de mencionar los servicios de búsqueda bibliográfica, así como la inestimable ayuda de la unidad de fotografía, ambos en el Hospital Insular.

Índice

	Página
I. Motivación	9
II. Objetivos	12
III. Introducción	14
A. Estudio de la mucosa oral.....	15
– Aspectos históricos.....	15
– Anatomía y embriología.....	17
1. Labios.....	20
2. Mucosa labial y bucal.....	21
3. Suelo de boca.....	24
4. Lengua.....	24
5. Paladar.....	25
6. Encía.....	26
– Histopatología.....	27
– Fisiología.....	34
– Fisiopatología de la mucosa oral.....	41
1. Lesiones elementales o primarias.....	42
a. Alteraciones de la coloración.....	42
b. Lesiones elevadas de contenido líquido.....	45
c. Lesiones elevadas de contenido sólido.....	48
d. Alteraciones de la capa cornea.....	51
e. Pérdida de mucosa.....	52
f. Inflamación.....	53
2. Lesiones secundarias.....	54
B. Estomatitis Aftosa Recidivante.....	56
– Definición.....	56
– Etiopatogenia.....	56
– Clínica	60
– Diagnóstico diferencial.....	69
1. Lesiones por agentes físicos y químicos.....	69
2. Infecciones víricas de la cavidad oral.....	70
3. Enfermedades mucocutaneas.....	74
– Tratamiento.....	77
1. Comprobar si las lesiones forman parte de un síndrome o de una enfermedad general.....	77
2. Analizar la existencia de factores precipitantes	

sistémicos o locales en el desarrollo de la Estomatitis Aftosa Recidivante.....	79
3. Tratamiento farmacológico.....	80
a. Tratamiento farmacológico local.....	81
b. Tratamiento farmacológico general.....	85
IV. Material y métodos.....	91
A. Pacientes. Criterios de inclusión.....	92
B. Población control.....	93
C. Métodos diagnósticos.....	93
– Valoración clínica. Anamnesis.....	93
– Exploración clínica.....	94
D. Estudio hematológico.....	95
E. Estudio bioquímico.....	96
F. Citología oral exfoliativa.....	97
G. Estudio tisular.....	97
– Microscopía óptica convencional.....	97
– Inmunofluorescencia directa.....	98
– Estudio de inmunohistoquímica.....	101
H. Tratamiento estadístico de los datos.....	102
V. Resultados.....	103
A. Resultados clínicos.....	104
B. Resultados analíticos.....	109
C. Resultados anatomopatológicos.....	119
D. Resultados bacteriológicos.....	123
VI. Discusión.....	124
VII. Conclusiones.....	139
VIII. Bibliografía.....	143

I. Motivación

Las úlceras de la mucosa oral constituyen la lesión más común de este tejido; siendo un problema complejo tanto para el diagnóstico como para el . Aunque se han realizado múltiples estudios en cuanto a la determinación de su etiopatogenia y correcto tratamiento, no parece que se haya llegado a resultados concluyentes. Probablemente porque, siendo una enfermedad de escasa gravedad en cuanto a la vida del paciente y de carácter autolimitado, han existido otras prioridades y las inversiones que conlleva cualquier investigación se han dirigido en otra dirección.

Los clínicos, en el contacto día a día con los pacientes, observan lo que en palabras de un antiguo profesor son padecimientos, es decir, alteraciones o desviaciones del estado de salud normal que no constituyen una verdadera entidad clínica independiente pero que incomodan al paciente de por vida si no se le encuentra tratamiento adecuado.

La Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR), constituye una enfermedad de larga evolución, recidivante, dolorosa y a menudo invalidante pues dificulta la deglución, la fonación y en definitiva condiciona en muchos pacientes su relación de sociedad.

Como decía anteriormente, no tenemos un tratamiento específico para la EAR, más aún, desconocemos su verdadera etiopatogenia, a pesar de su frecuencia. Cuando un paciente refiere una clínica compatible con este cuadro se tiene un cierto grado de frustración, pues íntimamente sabemos que podremos aliviar sus molestias pero no conseguiremos erradicarla por completo.

Cuando nos damos cuenta de la frecuencia del cuadro y las molestias que produce es cuando nos vamos interesando por el mismo. En nuestro caso, al leer lo publicado vimos cuánto se desconocía y las grandes controversias que generaba, por lo que toma

mos como un reto el profundizar en el conocimiento de la EAR intentando aportar un granito de arena para el mejor conocimiento de la enfermedad.

II. Objetivos

La Estomatitis Aftosa Recidivante es un problema de salud pública, y es causa de un número elevado de consultas tanto en niveles primarios de asistencia como en atención especializada. Partiendo de lo anteriormente expuesto, nos proponemos avanzar en el conocimiento de la Estomatitis Aftosa Recidivante desde varios frentes:

- a. En primer lugar pretendemos una revisión actualizada de esta patología tan frecuente, desde un punto de vista multidisciplinario, puesto que afecta no solamente a la Odontoestomatología, sino también a la Otorrinolaringología, la Dermatología, Reumatología, etc.
- b. Igualmente, haremos una aproximación etiológica a todos los factores que se han barajado, inmunológicos, hereditarios, alimenticios, psicológicos, hormonales y otros muchos que individualmente no parecen tener una relación causa-efecto definitiva, pero que en mayor o menor medida están relacionados con la aparición de la enfermedad.
- c. Descripción clínica de la patología, realizando un seguimiento exhaustivo de estos pacientes, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio.
- d. Valoración de diferentes terapéuticas, profundizando tanto en los tratamientos clásicos, como en los nuevos criterios terapéuticos.

III. Introducción

A. Estudio de la mucosa oral

- Aspectos históricos
- Anatomía y embriología
 1. Labios
 2. Mucosa labial y bucal
 3. Suelo de boca
 4. Lengua
 5. Paladar
 6. Encía
- Histopatología
- Fisiología
- Fisiopatología de la mucosa oral
 1. Lesiones elementales o primarias
 - a. Alteraciones de la coloración
 - b. Lesiones elevadas de contenido líquido
 - c. Lesiones elevadas de contenido sólido
 - d. Alteraciones de la capa cornea
 - e. Pérdida de mucosa
 - f. Inflamación
 2. Lesiones secundarias

B. Estomatitis Aftosa Recidivante

- Definición
- Etiopatogenia
- Clínica
- Diagnóstico Diferencial
 1. Lesiones por agentes físicos y químicos
 2. Infecciones víricas de la cavidad oral
 3. Enfermedades mucocutáneas
- Tratamiento
 1. Comprobar si las lesiones forman parte de un síndrome o de una enfermedad general
 2. Analizar la existencia de factores precipitantes sistémicos o locales en el desarrollo de la Estomatitis Aftosa Recidivante
 3. Tratamiento farmacológico
 - a. Tratamiento farmacológico local
 - b. Tratamiento farmacológico general

A. ESTUDIO DE LA MUCOSA ORAL

— ASPECTOS HISTORICOS.

Resulta sorprendente el hecho de que el estudio de la mucosa oral haya sido olvidado durante largo tiempo, y que el desarrollo de los avances metodológicos siempre haya tardado en aplicarse al estudio de esta zona del cuerpo, cosa que no ha sucedido en otras partes semejantes como pudiera ser la epidermis. Esto posiblemente haya contribuido al retraso en el avance de esta especialidad.

Probablemente fue Henle en 1838 (128) el primer autor que examinó fragmentos de mucosa oral humana usando citología exfoliativa, y pensó que toda ella tenía una estructura semejante. Posteriormente, en 1871, Klein (155) distinguió por vez primera varias zonas diferentes y describió la mucosa oral de los labios y las mejillas, el paladar duro y el paladar blando.

Von Ebner en 1902 (74) describió las células espinosas y las unidades linfocitocelulares que formaban la amígdala lingual, al tiempo que era el primero en observar la transición de la epidermis del borde bermellón del labio al epitelio de la cara interna del mismo. Parecía claro ya por entonces que no toda la mucosa oral tenía la misma estructura y los investigadores trataron de ir definiendo las diversas porciones, aunque no siempre logrando la suficiente claridad. Así Black en 1915 (28) distinguía tres zonas diferentes: la encía que recubría el proceso alveolar y el paladar duro, la encía que rodeaba directamente al diente y la mucosa de labios y carrillos.

El definitivo impulso para el conocimiento de las diferentes partes de la mucosa oral se produjo hacia 1930 cuando empezaron a ser totalmente explotados los conocimientos de las técnicas de citología exfoliativa, las cuales se conocían ya desde los últimos años del siglo XIX y que hasta entonces prácticamente sólo se habían utilizado en ginecología. Autores como Orban, Sicher, Bodecker y Cahn fueron los que discutieron

y definieron una clasificación de la mucosa oral y los que observaron que existían zonas "cornificadas" y "no cornificadas" dentro de la misma (31,32,33,210).

En 1946 Orban y Sicher (211,212) asumían que la mucosa oral, a semejanza del resto de la mucosa de revestimiento del tracto digestivo estaba compuesta de un epitelio, un tejido conectivo subyacente (o lámina propia), y al menos en algunas regiones una submucosa; y que en general podía dividirse en tres tipos diferentes: la mucosa de revestimiento, la mucosa masticatoria y la mucosa especializada.

El advenimiento de la microscopía electrónica supuso que un gran número de investigadores aplicaran las nuevas técnicas al estudio de la ultraestructura de los epitelios orales. Pero debido, probablemente, a la aplicación de preparaciones muy artefactadas se llegaron a publicar descripciones erróneas de la mucosa oral entre los años 1956 al 1966 (4, 84,85,277,284) y que aún han persistido en libros de texto y publicaciones de la especialidad en años posteriores.

La introducción de la técnica de análisis estereológico de sistemas biológicos permitió la estimación cuantitativa de estructuras internas tridimensionales partiendo de muestras bidimensionales y fue rápidamente aplicada al estudio de la mucosa oral por Schroeder y cols. en 1970 (264) con lo que contribuyó a una mejor comprensión de la arquitectura de esta zona.

Fue también durante estos años cuando surge el concepto de la "diferenciación" (38) de las células de los epitelios por el cual se admite que cualquier célula pasa de un estado genético pluripotencial a través de una serie de estados de decreciente potencial genético, para llegar a una diferenciación final en la cual la célula está restringida a una sola función.

De este modo llegamos hasta nuestros días con los conocimientos más asentados sobre la mucosa oral y a continuación vamos a describir, resumidamente, la anatomía y función de la misma por ser la zona donde se va a desarrollar la patología que estudia

mos en el presente trabajo y así comprenderemos mejor la problemática que plantea.

– ANATOMIA Y EMBRIOLOGIA.

La cavidad oral es una estructura anatómica compuesta de tejidos especializados que funcionan en conjunto, formando una unidad fisiológica regional conocida a veces como *sistema estomatognático*, que está compuesto fundamentalmente por los huesos maxilares, la musculatura facial, los músculos de la masticación, los tegumentos y varias estructuras especializadas -dientes, glándulas salivares y lengua- todos ellos complementándose en su función. El sistema tiene un considerable significado dentro del mantenimiento de la economía orgánica. Su importancia con respecto a la supervivencia y adaptación del organismo al medio ambiente se explica en parte por la precoz formación de estas estructuras orales, tanto filogenética como ontogénicamente.

Aunque la mucosa oral se encuentra en continuidad directa con la piel, tiene muchas de sus propiedades y realiza muchas de sus funciones; la naturaleza especializada del medio ambiente oral, hace que se necesiten una serie de adaptaciones; que dan lugar a su vez a unas propiedades y funciones peculiares y características de la mucosa oral.

El sistema estomatognático realiza diversas funciones que de forma general incluye la masticación, la iniciación de la deglución, la fonación, articulación, respiración, prehensión y recepción sensitiva. El proceso de digestión de los alimentos comienza en la boca (94). Los químicos son disueltos en un medio ambiente acuoso y expuesto a la acción enzimática y de los microorganismos presentes. Por ende, en la raza humana los alimentos pueden tener un rango de temperaturas y texturas muy amplios. Igualmente otros hábitos, como puede ser el tabaco, exponen la mucosa a cambios térmicos o químicos adicionales.

Tal vez por ello, el elemento estructural mas esencial del sistema estomatognático sea la cubierta mucosa, puesto que constituye la interfase entre el medio interno y los

factores físicos, químicos y biológicos del medio ambiente bucal. La presencia de dientes presenta un elemento adicional dentro de la complejidad que supone la función de barrera; esto es porque el epitelio no puede formar una lámina basal intacta alrededor de los dientes, al igual que ocurre con las glándulas exocrinas, el pelo y las uñas. La mucosa oral forma un fondo de saco alrededor de la raíz dentaria, con un epitelio de unión al cemento mineralizado. Dicho epitelio es un punto débil biológico en la barrera entre el organismo y el exterior, por lo que es un lugar frecuente de asiento de patología.

Por tanto, la función más importante del tegumento mucoso es necesariamente la de protección, formando una barrera protectora contra los factores ambientales adversos de la cavidad oral.

El desarrollo de las estructuras faciales, incluyendo la cavidad oral, comienza durante la tercera semana de vida embrionaria y queda completada esencialmente al final del segundo mes. Este periodo es el tiempo de máxima susceptibilidad de las estructuras faciales a influencias teratogénicas. En general, estos agentes teratógenos afectan a los tejidos duros y blandos o al desarrollo de estructuras tales como los dientes o las glándulas salivares. A nivel de la mucosa oral raramente se producen alteraciones a corto plazo sino que se evidencian en la vida posterior.

En el embrión, la primitiva cavidad oral, denominada estomodeo, queda separada por la membrana orofaríngea, que constituye el límite entre las estructuras de origen endodérmico y las de origen ectodérmico. Esta membrana persiste hasta la cuarta semana en la que degenera estableciéndose una continuidad entre la cavidad oral y la faringe.

La cavidad oral y la nasal se desarrollan como una sola, con epitelio derivado del ectodermo; la separación de estas regiones ocurre con el cierre del paladar entre la 6ª y la 12ª semana de vida intrauterina. La mucosa oral que cubre los 2/3 anteriores de la lengua y la superficie anterior del paladar derivan del ectodermo, mientras que la mucosa que cubre la base lingual, fosas amigdalinas, faringe y resto de la mucosa oral son de ori-

gen endodérmico.

Las estructuras orales derivan del primer arco branquial, incluyendo el maxilar, la mandíbula, los músculos del suelo de la boca y de la masticación, la mucosa de los 2/3 anteriores de la lengua y los tejidos blandos asociados. La inervación sensitiva y motora provienen de ramos del V par craneal.

La mucosa del 1/3 posterior de la lengua, es decir, la base o raíz, deriva del tercer arco braquial. Los músculos de la mímica facial derivan de los tejidos del segundo arco, que emigran en varias direcciones a través del territorio facial, recibiendo inervación sensorial de varias fuentes - alrededor de la boca como ya se ha dicho, la mayoría de la inervación viene dada por el V par-. La inervación motora de los músculos de la mímica proviene de nervios del segundo arco, el VII par o facial.

La cavidad oral se compone de cierto número de áreas morfológicamente independientes y de varios tipos histológicos característicos de membranas mucosas (7). La mucosa se continua hacia el exterior con los tegumentos cutáneos y hacia el interior con la mucosa de la oro y nasofaringe; pero se interrumpe por los recesos de los conductos excretores de las glándulas salivares mayores y menores así como alrededor de cada uno de los dientes erupcionados. Está formada por un epitelio escamoso estratificado que descansa sobre una lámina propia y en la mayoría los sitios, un lecho submucoso. Se diferencia de la piel en el color, textura, composición y por la presencia de un lecho mucoso superficial que actúa tanto de lubricante como de capa protectora. En base a las necesidades funcionales de ciertas áreas, la estructura histológica de la mucosa puede sufrir modificaciones, clasificándose en base a este concepto en (mucosa masticatoria o funcional, (mucosa de revestimiento o no funcionante y (mucosa especializada.

La mucosa masticatoria está presente en la encía y en la zona anterior del paladar duro. La mucosa de revestimiento comprende la mayor área de mucosa oral e incluye la superficie labial y bucal, con las extensiones vestibular y alveolar, mucosa del suelo

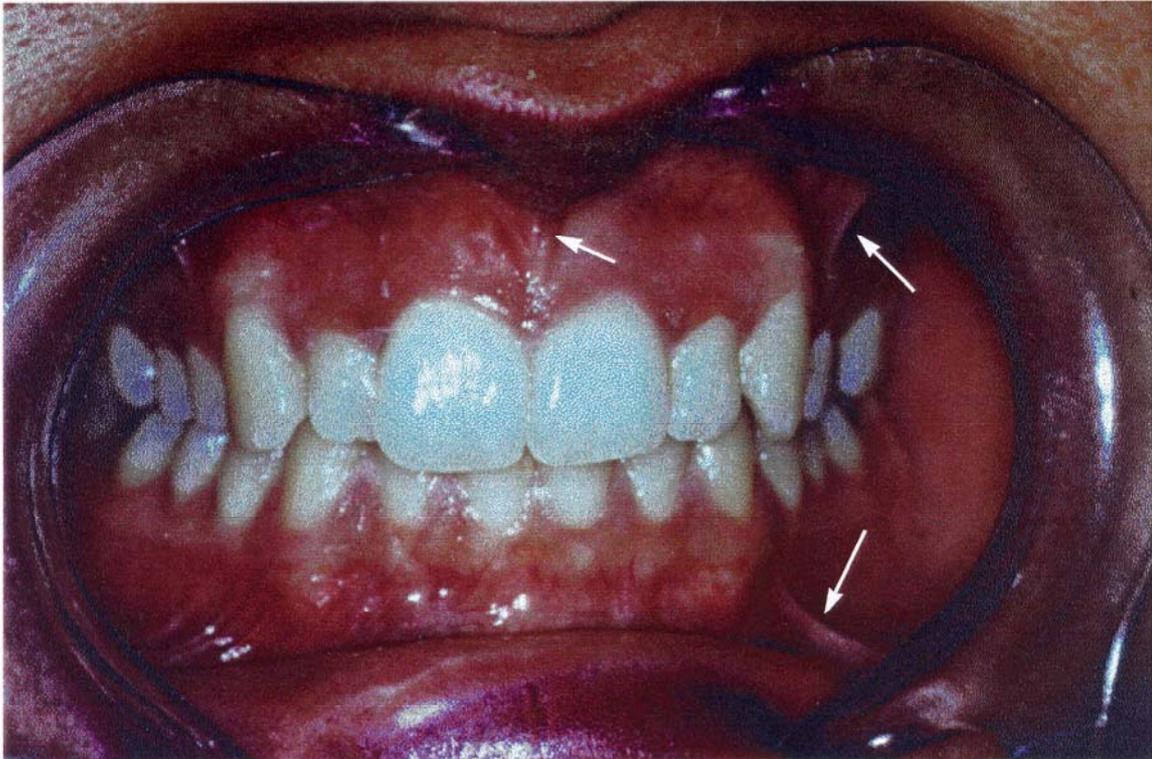


Figura 1. Aspecto externo de la mucosa bucal. Las flechas señalan los frenillos labiales superiores e inferiores.

de la boca y cara ventral de la lengua, la zona posterior del paladar duro, paladar blando y la úvula. La cara dorsal de lengua está formada por mucosa especializada. Es de destacar que durante la masticación, el bolo alimenticio entra en contacto en su mayor parte con la superficie masticatoria y con la especializada.

Todas estas áreas anatómicas específicas se reconocen fácilmente a simple vista: labios, mucosa labial y bucal, suelo de la boca, la superficie dorsal y ventral de la lengua, el paladar duro y blando, los pilares amigdalinos y la encía.

1. LABIOS. Los labios constituyen la puerta de la cavidad oral y por tanto la transición entre la piel de la cara y la mucosa oral. Están formados por unos gruesos pliegues carnosos alrededor del orificio de la boca. Están cubiertos hacia el interior y en las zonas adyacentes por mucosa y hacia el exterior por tegumentos cutáneos. La línea de demarcación entre estos dos tegumentos es la unión mucocutánea a la que comúnmente se le denomina *bermellón* del labio, aunque también pueden usarse términos como zona roja,

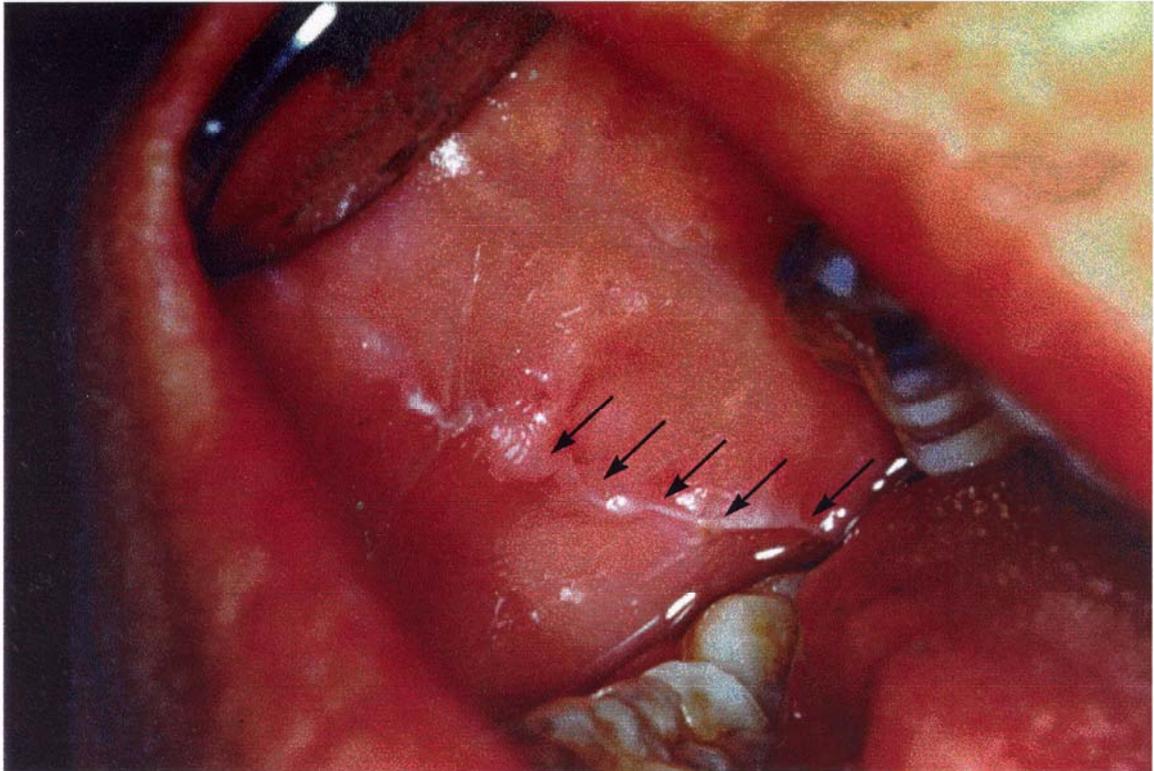


Figura 2. Line alba a nivel de la mucosa yugal (flechas)

zona transicional, o región seca de los labios.

La pigmentación melánica de los labios se hace evidente solo en los individuos de tez morena; en los de piel clara, la pigmentación a este nivel es muy escasa y no se incrementa con la exposición al sol, hecho que predispone al daño por la radiación actínica.

2. MUCOSA LABIAL Y BUCAL. La mucosa que recubre los labios y mejillas es uniforme tanto en grosor como en textura, manteniéndose húmeda en todo momento por la acción de la saliva. Forma una superficie suave y lisa que se desplaza sobre los planos musculares -Orbicular de los labios y Buccinador-. En condiciones normales, los pequeños vasos sanguíneos son visibles bajo la lámina propia, dándole una tonalidad rosada a la mucosa.

En la superficie de los tejidos conectivos de labios y mejillas podemos encontrar numerosas glándulas salivares menores, a menudo palpables como pequeños nódulos de

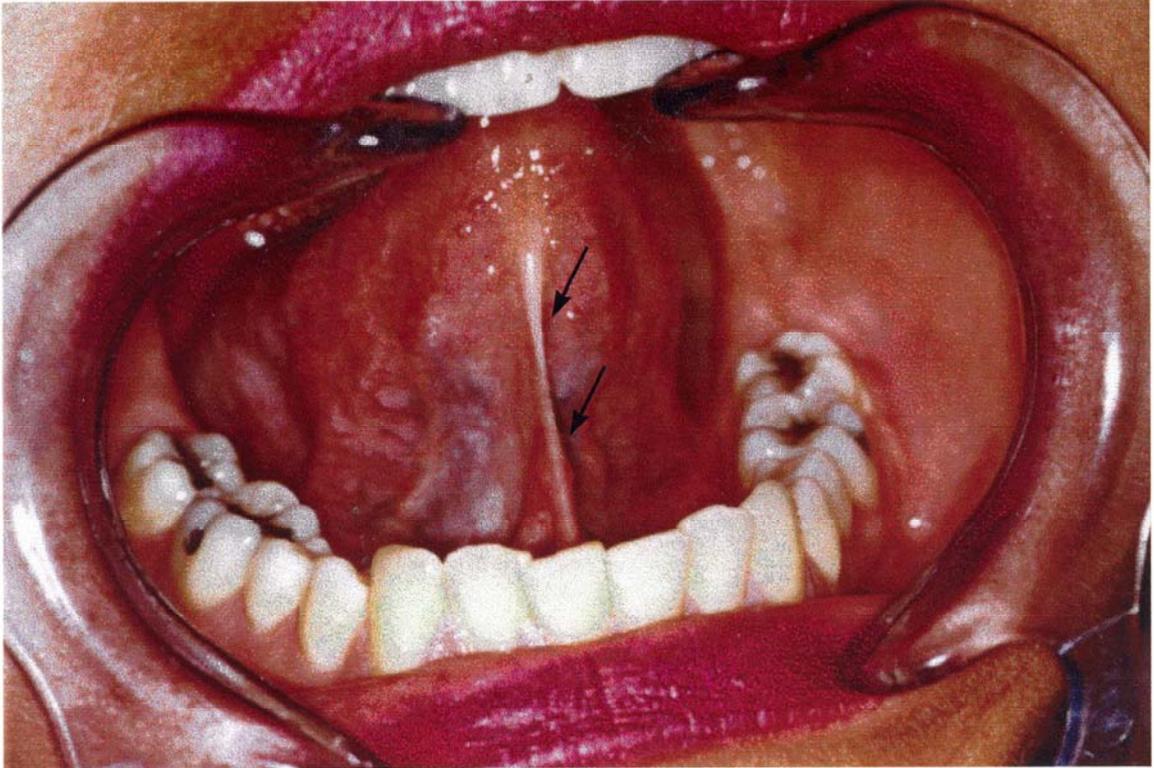


Figura 3. Aspecto del suelo de boca y superficie ventral de lengua. Las flechas marca el frenillo lingual en primer término.

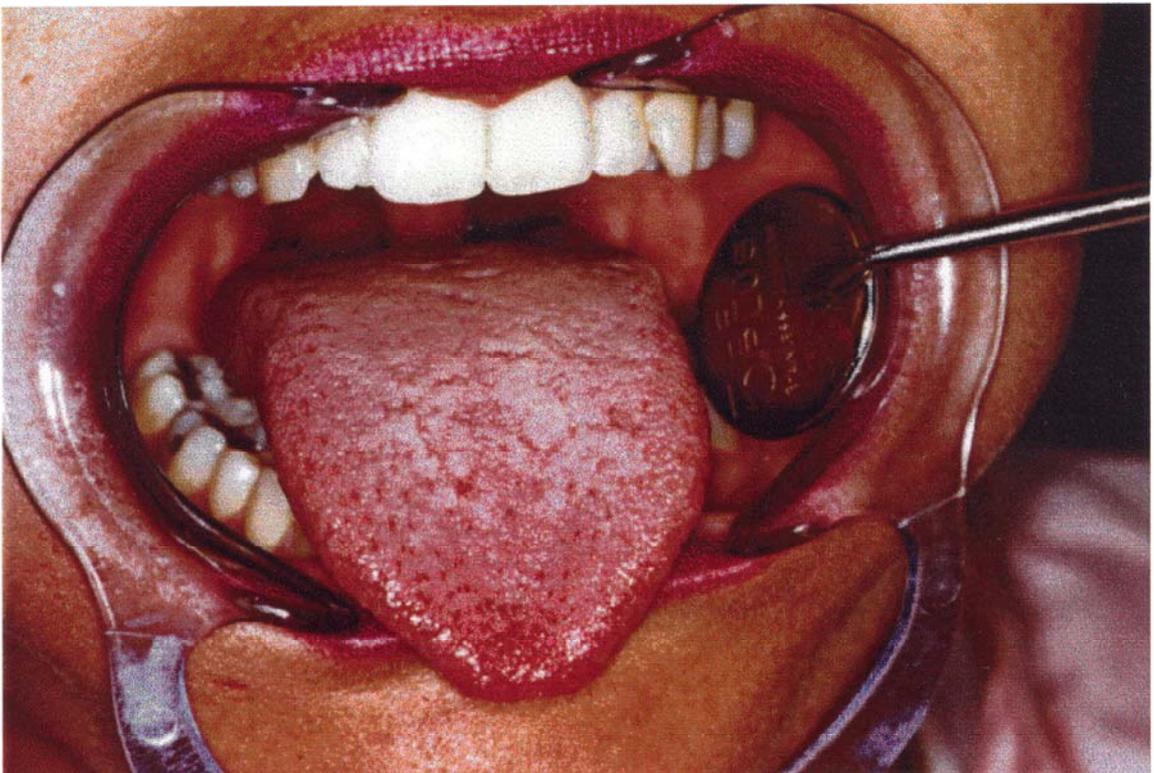


Figura 4. Aspecto de la superficie dorsal de la lengua.

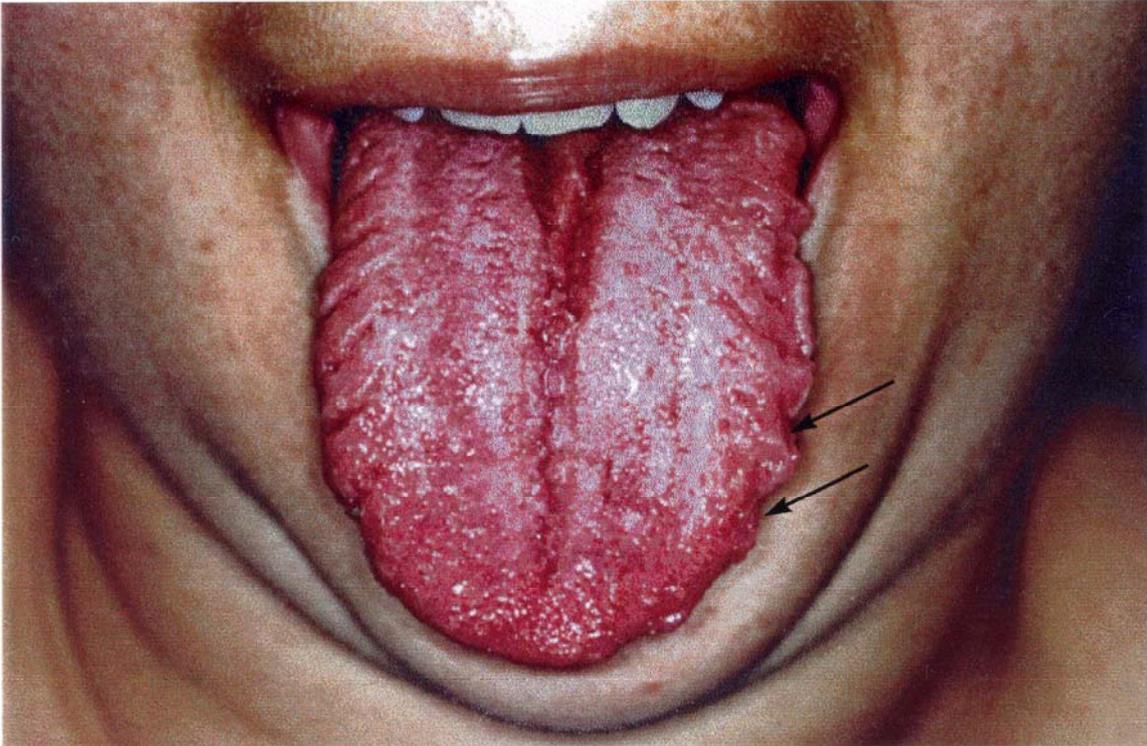


Figura 5. Lengua fisurada en la que marcamos el aspecto festoneado característico de la indentación.

1-3 mm, con pequeñísimos orificios abiertos en la cavidad oral. Estas glándulas segregan saliva continuamente, lo cual puede comprobarse en los orificios glandulares en el momento de secar la superficie.

Junto con las glándulas salivares menores, las glándulas sebáceas se encuentran en el tejido conectivo submucoso en la mayoría de los individuos; clínicamente pueden reconocerse como pequeñas manchas amarillas, denominadas manchas o gránulos de Fordyce. Los orificios de salida de la glándula parótida se localizan en la mucosa bucal protruyendo en forma de papila entre el primer y segundo molar superior de forma bilateral. Como la secreción parotídea es episódica, la localización del conducto de salida puede facilitarse ordeñando la glándula extraoralmente, mientras observamos la mucosa bucal seca dentro de la boca para evidenciar el flujo de saliva.

La *mucosa labial* es esa porción de recubrimiento mucoso que se apoya sobre los dientes anteriores, tanto superiores como inferiores, extendiéndose desde el límite

labial por todo el vestíbulo hasta llegar al proceso alveolar en la *unión mucogingival* e incorporando el frenillo en la línea media (Figura 1).

La *mucosa bucal* es la continuación en ambos lados de la mucosa labial, desde las comisuras hasta el rafe pterigomandibular abarcando la zona de premolares y molares cubriendo al músculo buccinador, cuyas fibras contribuyen a la formación de los frenillos bucales superior e inferior (Figura 1). En la zona en la que los dientes ocluyen a lo largo de la mucosa bucal se extiende desde la comisura labial hacia la región molar una delicada y ligera marca blanca , a menudo con señales de indentaciones , que se conoce como *línea alba o línea oclusal* (Figura 2). El color de la mucosa es rosa en la que se puede observar una fina red capilar más evidente en las zonas en las que la mucosa es más laxa (Figura 1).

3. SUELO DE BOCA.- El suelo de la boca es asimismo otro área de la cubierta mucosa , con textura suave y flexible , extendiéndose desde la vertiente lingual de la encía mandibular hasta la raíz ventral de la lengua , en donde forma un estrecho vestíbulo (Figura 3).

4. LENGUA.- El *frenillo lingual* se erige en la línea media desde la mandíbula , cruzando el suelo de la boca hasta llegar a la *superficie ventral de la lengua* insertándose cerca de la punta (Figura 3). Normalmente se encuentra bien protegido, puesto que la lengua descansa en esta zona. Esta superficie ventral no es más que la continuación de la cubierta mucosa de los bordes de la lengua; pudiéndose observar vénulas prominentes, que pueden llegar a hacerse más evidentes con la edad o con algunas afecciones cardiovasculares .

El *dorso de la lengua* está recubierto por un tipo especializado de mucosa distinto del resto de áreas de la boca (Figura 4); así por ejemplo los dos tercios anteriores son rugosos y están cubiertos por las papilas, que pueden ser de tres tipos: *filiformes* (las más numerosas y distribuidas por toda la superficie), *fungiformes* (entre 150 y 400



Figura 6. Característica pigmentación melánica (flechas) a nivel de encía adherida.

y concentradas entre la punta y los lados) y las *caliciformes* (entre 6 y 15 a lo largo de la V lingual) .

La *base de la lengua* está cubierta por una mucosa lisa en la que existen botones con numerosos agregados de tejido linfóide que contribuyen a la formación del denominado *anillo linfático de Waldeyer*. El *borde lateral de la lengua* tiene con frecuencia un aspecto festoneado por la marca que le deja el íntimo contacto con la dentición (Figura 5); en su borde posterior, cerca de las papilas caliciformes se presentan unas masas suaves, irregulares y pedunculadas que constituyen las papilas foliadas, las cuales también están constituidas por tejido linfóide.

5. PALADAR.- El paladar se divide en dos regiones, paladar duro y blando en función de su relación con las estructuras óseas adyacentes. La mucosa del *paladar duro*, al igual que la encía adherida, está firmemente unida al hueso subyacente y como está sometida al estrés masticatorio suele denominarse *mucosa masticatoria*, mezclándose imperceptiblemente con la encía palatina alrededor de los dientes. A lo largo de la línea media ante-

roposterior, se encuentra una zona elevada, denominada rafe palatino. De igual manera, en el 1/3 anterior hay un cierto número de irregularidades en forma radial que salen del rafe palatino y que se denomina ruguet o rugosidades palatinas. El *paladar blando o velo palatino* es una extensión muscular por detrás del paladar duro, que en su porción mas posterior forma un pedículo en la línea media, de tamaño variable denominado *úvula*. Al no tener soporte óseo se mueve libremente, separándose clinicamente del paladar duro por la denominada “línea de vibración” que puede visualizarse cuando el paciente dice “ah”.

6. ENCÍA. La encía es el tejido blando que rodea el cuello de los dientes. Está formada por mucosa, que al igual que la del paladar duro está íntimamente adaptada al proceso alveolar alrededor de los dientes y sometida constantemente a las fuerzas masticatorias. Su especialización para resistir el stress de la masticación hace que se le denomine mucosa masticatoria. La línea de demarcación entre la mucosa alveolar y la mucosa masticatoria está bien definida, y se le denomina *línea o unión mucogingival*.

La encía está firmemente unida al periostio subyacente por un sistema de fibras de tejido conectivo. Estas uniones, en condiciones de salud tisular son visibles como pequeñas depresiones que producen una apariencia denominada en “*piel de naranja*”.

La red de tejido conectivo denso en la lámina propia, junto con el mayor grosor del epitelio hacen que la encía sana tenga un color rosa más pálido. La pigmentación melánica de la encía es un hallazgo frecuente, más evidente en los individuos de piel oscura (Figura 6).

Cuando los dientes estan normalmente colocados, los dientes adyacentes contactan unos con otros, quedando unos espacios ocupados por tejidos blandos que aparecen como proyecciones de la encía, denominadas *papilas interproximales o interdetales* con el mismo color y textura que el resto del tejido gingival. Por detrás del último dien-

te en cada final de la arcada dentaria, la encía forma una superficie lisa, que en la arcada inferior se denomina *trígono retromolar* y en la superior *tuberosidad del maxilar*.

Alrededor del cuello del diente, la encía y la papila interdental crean una barrera fisiológica entre el medio ambiente oral y el tejido conectivo del ligamento periodontal, que a su vez es el encargado de unir el diente al hueso alveolar. La unión se localiza en un nivel ligeramente por debajo de la línea visible de su contorno, formando un surco alrededor de cada diente de 1-2 mm de profundidad.

– HISTOPATOLOGÍA

El epitelio oral se diferencia de la piel en principio por el grosor y por la ausencia de anejos, pero también existen otras importantes variaciones que caracterizan las diferentes regiones de la cavidad oral. Para su descripción seguiremos haciendo la distinción entre mucosa de revestimiento, masticatoria y especializada.

La mucosa oral está formada por un epitelio escamoso estratificado dispuesto sobre un estroma de tejido conectivo, la lámina propia; y excepto en la encía y en el paladar duro anterior, un lecho de tejido conectivo, la submucosa. La lámina propia consta de zonas papilares y reticulares, con redes de capilares, fibras elásticas y colágenas. Las fibras elásticas son especialmente numerosas en las áreas de mucosa móvil, tanto bucal como palatina y en el suelo de la boca.

El epitelio escamoso estratificado situado a nivel del *revestimiento mucoso* normalmente no está queratinizado. El grosor varía 100 micras en el suelo de la boca y 500 en la mucosa bucal. Se compone de un estrato germinativo o membrana basal formado por células cúbicas o cilíndricas bajas, de grandes núcleos con una tonalidad más oscura y un estrato de células espinosas de forma poliédrica con núcleos alargados de color más pálido. Este estrato espinoso, a veces se diferencia en un estrato inferior y en uno superior más superficial.

A nivel de la mucosa, este estrato espinoso normalmente no produce queratina,

aunque no obstante, ciertas áreas de mucosa bucal pueden tener una o dos capas de células aplastadas, con estructura y color alteradas en los que el material nuclear puede persistir o no, denominándose entonces epitelio paraqueratinizado (244).

La ausencia de este plano queratinizado hace que se transparente la red vascular por debajo del tejido conectivo, dando la típica tonalidad rojiza y sonrosada de la mucosa oral (Figura 1).

La mucosa masticatoria, con un grosor medio de 250 micras recubre regiones expuestas al estrés del movimiento de la comida y de los pequeños traumatismos de la masticación. En este tipo de mucosa, el estrato basal y el espinoso son semejantes a los que se encuentran en la mucosa de revestimiento, pero adicionalmente se compone de un delgado estrato granuloso con granulos de queratohialina junto con un fino estrato córneo. Al contrario que en el epitelio de revestimiento, en la mucosa masticatoria existen pequeñas cantidades de glicógeno a nivel del estrato espinoso. Precisamente por este contenido de glicógeno, las células epiteliales en su migración desde la capa basal hasta la superficie, primero sufren vacuolización, luego se retraen y por último se descaman. (175). A este nivel del estrato espinoso, el tejido conectivo subyacente es considerablemente más denso y la interfase epitelio-tejido conectivo, en virtud de numerosos puentes de unión, está mucho más desarrollada que en la mucosa de revestimiento. Existen por tanto fibras en continuidad con el periostio subyacente.

La lámina propia puede reconocerse a nivel de la mucosa oral como una delgada capa de mayor o menor densidad, con tejido colágeno asociado con fibroblastos; también encontramos fibras elásticas, vasos sanguíneos y linfáticos, receptores sensoriales y fibras nerviosas, pero las fibras elásticas son escasas en los lugares de asiento de la mucosa masticatoria. La capa de tejido conectivo tiende numerosos puentes y papilas en forma de dedos de guante, más numerosos en la mucosa masticatoria que en la de revestimiento, gracias a lo cual, se consigue un considerable incremento del área de contacto

entre el epitelio y el estroma subyacente.

La submucosa es un lecho de tejido conectivo con movilidad variable que sirve de conexión a las estructuras subyacentes favoreciendo la gran distensibilidad que se precisa para el manejo del bolo alimenticio, así como provee la red vascular y nerviosa que alimenta la delicada arborización que puede verse en la lámina propia. La mayoría de las glándulas salivares menores se encuentran aquí, junto con cantidades variables de tejido adiposo. La submucosa no existe en la zona de encía adherida, en el paladar duro ni en las áreas en donde la mucosa de revestimiento cubre íntimamente a los músculos. En la submucosa de la zona alveolar, a nivel de la unión muco-gingival hay un marcado incremento en el número de fibras elásticas, constituyendo la característica diferencial de la encía insertada en esta región.

La región oral contiene numerosos neurorreceptores que varían en tamaño, forma y número según la región específica de la que se trate; de tal forma que se encuentran en mayor número en la zona anterior de la mucosa oral comparándolo con la zona posterior, especialmente en los labios, lengua y paladar duro. Las terminaciones son más numerosas en la cara dorsal que en la cara ventral de la lengua. El labio está ricamente provisto con inervación sensorial, la mayor concentración se localiza en la unión entre la porción húmeda y la seca de los labios. A nivel de la encía, son más comunes en la papila interdental, mientras que en el paladar duro lo son más en el epitelio de las crestas de las rugosidades que en los surcos entre los puentes.

La distribución de las terminaciones nerviosas sensitivas en el paladar blando están relacionadas con la disminución en el número de papilas desde delante hacia atrás; una situación similar la encontramos en la cara ventral de la lengua y de la mucosa bucal. El suelo de la boca no contiene tanta inervación sensorial como la superficie ventral de la lengua.

Existen neurorreceptores en la mucosa oral que no se encuentran en las superfi-

cies cutáneas, concretamente se trata de las terminaciones nerviosas libres intraepiteliales, situadas principalmente en el bermellón labial, la encía y el paladar duro, pero que pueden encontrarse más o menos en toda la mucosa oral, considerándoseles como receptores de bajo nivel de sensación. Otras terminaciones nerviosas pueden organizarse a nivel subpapilar, papilar, fibrilar y por último de forma reticular.

Los vasos sanguíneos, junto con los linfáticos transcurren a través de la submucosa, dividiéndose en pequeños ramos. Estas arteriolas formadas, se introducen después en la lámina propia donde se ramifican y van formando una red capilar subepitelial a nivel de las papilas; las vénulas formadas en las redes capilares retornan en sentido opuesto al de las arteriolas. De igual forma, una rica red linfática recorre toda la mucosa oral, generalmente junto con los vasos linfáticos y nervios.

Los ganglios linfáticos pueden ser solitarios o agrupados, recogiendo linfa de otras regiones y a su vez, convergiendo en otros sistemas linfáticos regionales. Estos ganglios linfáticos tienen una importancia capital en el diagnóstico tanto de reacciones inflamatorias como de procesos neoplásicos a nivel de la cavidad oral, puesto que pueden encontrarse en casi toda la mucosa, hasta el punto que es relativamente frecuente objetivarlos en preparaciones de paladar blando, suelo de boca y lengua.

Las glándulas de la cavidad oral son casi exclusivamente de las de tipo salivar excepto algunas glándulas sebáceas denominadas “granulos de Fordyce”. Las glándulas salivares de tipo merocrino se clasifican de acuerdo con el tamaño (mayores o menores), localización (Ej. mucosa bucal, paladar, lengua, suelo de boca, etc.) o por el tipo celular (serosa, mucinosa o mixta). Las glándulas salivares mayores (parótida, submandibular y sublingual) son pares y simétricas, mientras que las menores son alrededor de quinientas, diseminadas por toda la mucosa oral a excepción del paladar duro anterior y encía adherida, aunque pueden en ocasiones presentarse en dichas localizaciones.

Los dos elementos principales de las glándulas salivares son el sistema de con-

ductos y la porción terminal de los acinis. Progresando desde la superficie mucosa, los conductos pueden reconocerse como conductos primarios, lobares, interlobares e intra-lobulares.

Las diferentes glándulas salivares varían en el grado de desarrollo de sus componentes: las células acinares son las células secretorias terminales que rodean el pequeño lumen por el que drenan en el sistema ductal. Las células mucosas y serosas, por sí solas o en combinación, forman la estructura acinar de los diferentes tipos de glándulas. Las células basales, de configuración estrellada, se encuentran alrededor de las células glandulares y se consideran que pueden actuar a modo de elementos celulares de musculatura lisa, contribuyendo a la expulsión del contenido glandular; es por ello por lo que se le ha denominado células mioepiteliales de forma semejante a las existentes en las glándulas sudoríparas. En el estroma glandular se encuentran con frecuencia agregados linfocitarios acompañándose en diferente proporción de tejido conectivo fibroso alrededor de las estructuras acinares, lobulares y ductales. En los procesos que cursan con destrucción de estas glándulas, tanto el tejido conectivo como los elementos linfocitarios aumentan en número llegando incluso a reemplazar por completo la estructura glandular; las células acinares son las primeras en ser destruidas, mientras que las estructuras ductales son las que más tiempo sobreviven.

La mucosa oral contiene la misma población de células dendríticas que la piel: melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. (141)

Los *melanocitos* se encuentran en el epitelio oral en número variable, en grupo o en forma aislada a nivel de la capa basal. Estos melanocitos pueden verse en el epitelio de la cavidad oral del feto a partir de la 12ª semana de vida. Son más numerosos y tienden a localizarse selectivamente en la mucosa adyacente a la lámina dental. En general, la mucosa masticatoria, especialmente la encía adherida, es mucho más susceptible de pigmentación melánica que la mucosa de revestimiento o la lengua (fig. 6). El grado de

pigmentación clínica es directamente proporcional al color de la piel: En la raza negra, las concentraciones locales de melanina en la mucosa oral son especialmente prominentes a nivel de las papilas fungiformes situadas en la superficie dorsal anterior de la lengua.

Las *células de Langerhans* forman una red por encima de la capa basal, en el estrato espinoso, a nivel del epitelio gingival; siendo muy abundante en el epitelio del dorso de la lengua, paladar duro y la encía y menos abundante en superficie ventral de la lengua y de la mejilla. Derivan de la médula ósea y su actividad se circunscribe a la presentación del antígeno a las otras células del sistema inmune. Se encuentran en número variable según la localización. La cara dorsal de la lengua tiene la mayor densidad de células de Langerhans, teniendo un menor número a nivel del borde lateral de la lengua, paladar duro y suelo de la boca.

Las *células de Merkel*, de estirpe neuroendocrina, tienen como función traducir la sensación de tacto, al igual que ocurre en la piel.

En la organización ultraestructural del epitelio oral se distinguen una capa de células basales, un estrato espinoso y varias capas de células superficiales superpuestas. En la mucosa masticatoria, estas células superficiales están queratinizadas, mientras que en la mucosa de revestimiento no.

Las *células basales* tienen una forma alargada, de 15 a 20 micras de longitud, que además de los organelos normales contiene haces de tonofibrillas.

Las *células espinosas*, formadas por la migración de células desde la capa basal son más grandes con forma más irregular, conteniendo acúmulos más evidentes de tonofibrillas. En la zona en inmediata vecindad con las células basales, se pueden objetivar algunos queratocitos binucleados y mitosis esporádicas.

En capas algo más superficiales, las células espinosas progresivamente adoptan una forma aplastada y las tonofibrillas son más densas, especialmente en el epitelio que-

ratinado.

La delgada *capa queratinizada* está formada por células amorfas, aplastadas, generalmente desprovistas de núcleos, en las que los tonofilamentos constituyen el único material citoplasmático que puede identificarse. Sin embargo, a menudo puede observarse incluso con microscopio luminoso, material nuclear residual, lo cual le da una zona de apariencia paraqueratinizada a ciertas áreas de encía y paladar duro; esto se considera dentro de lo normal, incluso en zonas de mucosa queratinizada.

En el epitelio oral, los desmosomas constituyen el más frecuente e importante puente de unión intercelular, siendo especialmente importante en la zona basal y espino-
sa, donde los tonofilamentos se insertan en estas placas de unión. Los hemidesmosomas se disponen a lo largo de la lámina basal constituyendo fibras de anclaje que se entrelazan con las fibras de colágeno situadas por debajo; siendo más frecuentes y mejor desarrolladas en la mucosa no queratinizada que en los tegumentos mucosos queratinizados. Estos nexos de unión están presentes en el epitelio oral pero principalmente se sitúan en el estrato basal y en el de células espinosas, configurándose en forma de bucles .

La ultraestructura de los melanocitos a nivel gingival ha sido muy estudiada. Los melanocitos se localizan en forma de parches de distribución aleatoria; los melanocitos activos se diferencian de los inactivos en función de la presencia o ausencia de melanosomas. En el citoplasma de los queratinocitos tanto basales como suprabasales, se pueden observar premelanosomas y melanosomas maduros. Estos organelos van disminuyendo en número conforme se van alejando de los queratinocitos de la capa basal; sin embargo no es raro encontrarlos en la zona superior del estrato espinoso. La diferencia en la pigmentación racial a nivel gingival, radica más en la densidad y el número de los melanosomas, que en su forma o tamaño (179)

Las *células de Langerhans*, con sus característicos gránulos se ven predominantemente, a nivel del epitelio oral, en una localización suprabasal, existiendo diferencias

cuantitativas y cualitativas entre las diferentes regiones bucales. Tienden a localizarse en la parte más superior de los puentes de unión en el paladar y en la encía. Por otra parte, parecen tener un papel importante en el sistema inmune, en conjunción con los macrófagos, como células de superficie.

Las *células de Merkel* también se encuentran en el epitelio oral pero siempre en la capa basal. Microscópicamente, poseen pocos desmosomas y tonofilamentos, pero numerosos pequeños gránulos en los límites de la membrana. Con frecuencia, pero no siempre, permanecen en contacto directo con un nervio intraepitelial. Su función no está clara, pero se ha sugerido que es una célula de estirpe nerviosa, probablemente emigrada desde la cresta neural, que actuaría como receptor de contacto o con una función parecida a otras células neuroepiteliales que se encuentran normalmente en el aparato gastrointestinal, pulmón, tiroides, etc.

Las aftas, tanto las menores como las mayores, muestran las mismas características histopatológicas típicas de una ulceración inespecífica, que son: pérdida brusca de un sector del epitelio con necrosis, corion con hiperemia e infiltrado linfocitario. Las glándulas salivales accesorias se encuentran afectadas con una característica fibrosis periductal y perialveolar, ectasia ductal e inflamación crónica moderada. En la luz de la ulceración aparecen gran cantidad de neutrófilos, linfocitos y monocitos, pudiendo encontrarse proliferaciones de microorganismos. Por último, en los bordes de la ulceración existe una proliferación endotelial y fibroblástica (tejido de granulación) (112,199,238,280,292).

– FISILOGIA

En un medio ambiente, con una compleja interacción de factores físicos, químicos y biológicos, tal y como ocurre en la cavidad oral, la función principal de la mucosa oral es necesariamente la de *protección*, además de la formación de un tejido flexible y

adaptable, con capacidad para un recambio y cicatrización rápidos. Además, las cualidades protectoras de la saliva aumentan la efectividad de la mucosa, ya que provee de una barrera continuamente renovable que protege la mucosa de numerosos irritantes físicos, químicos y biológicos y en las áreas desprovistas de queratinización, como por ejemplo en la mucosa de recubrimiento, puede funcionar de forma análoga a la barrera proporcionada por la piel, obviando el grosor, menor flexibilidad, la relativa impermeabilidad y la capa queratinizada.

La rica red vascular y el abundante tejido linforreticular en el seno de la membrana mucosa oral potencia el papel protector para neutralizar los agentes tóxicos o alergénicos que son capaces de atravesar la barrera mucosa. Además, la mucosa oral posee receptores neurosensoriales y una permeabilidad con capacidad para una considerable absorción.

Incluida en su función protectora, debe considerarse su *capacidad reparativa*. Así, la mayoría de los pequeños cortes y úlceras de la mucosa cicatrizan en el transcurso de 1 a 2 semanas; sin embargo heridas de mayor tamaño que precisen cicatrización por segunda intención requerirán mayores períodos de tiempo. Después de una gingivectomía, la epitelización se completa normalmente en dos semanas; y de igual forma, tras una extracción dentaria (que en el fondo no es más que una forma compuesta de fractura), la superficie de la herida se epiteliza completamente en la 3ª semana.

Las ulceraciones secundarias a la quimioterapia oncológica desaparecen a la 2ª semana después de la finalización del tratamiento.

En el epitelio oral normal de una región dada, el índice de células en formación en el *compartimento de células basales* está en equilibrio con la cantidad de células dispersas en la zona más superficial o compartimento funcional. Estos dos compartimentos están separados por una zona suprabasal de células de diferenciación intermedia (179).

Diversos estudios han revelado un tiempo de recambio celular de dos días a nivel

de la mucosa duodenal humana y de una semana para la mucosa rectal (26). En ratas, en los que para estas localizaciones se obtienen valores similares, hay una oscilación en el tiempo de recambio de 4,3 a 14,7 días en el epitelio del labio, lengua, mucosa bucal y esófago (52). El tiempo de recambio de la mucosa bucal clínicamente normal en pacientes psoriásicos es de 4 días (291). El epitelio gingival se renueva en función de la especie y la localización; en el ratón, el epitelio se renueva cada 4-5 días a nivel del sulcus crevicular, mientras que en los monos, en la misma región se requieren 1-2 semanas.

Unas capas celulares más en profundidad, en la zona de epitelio de unión a nivel del cuello dentario de los monos, el epitelio puede persistir durante más de 3 años.

El hecho más prominente en cuanto al medio ambiente oral es la presencia de *saliva*, la cual constituye el factor más significativo en la regulación de la microbiología oral y en el control de los factores físicos y químicos que actúan sobre las estructuras orales (120).

La saliva tiene muchas funciones y beneficios que los individuos con disfunción salival no pueden disfrutar. La saliva lubrica y limpia el epitelio de la mucosa oral, faríngea y esofágica.(181,290), limpia las partículas de alimento de la boca, posee propiedades antibacterianas, antivirales y antifúngicas, tampona el pH, ayuda a la masticación, deglución, digestión, promueve el gusto y, además, ayuda al mantenimiento y remineralización de los dientes.(181,186,276)

La tradicional visión de la saliva es que se trata fundamentalmente de un líquido digestivo, que inicia la digestión del almidón por medio de la secreción de amilasa. La descomposición del almidón a maltosa ocurre realmente en la boca, pero el alimento es rápidamente aclarado a través de la cavidad oral. La mayor parte de la digestión del almidón es el resultado de la acción de la amilasa pancreática y no de la salival.(105) El principal papel o función de la saliva es proteger y mantener el tracto gastrointestinal superior e, indirectamente, el bienestar del tracto digestivo. Por tanto, muchas facetas de

la homeostasis estan influidas por el flujo y la función salival. Diariamente se producen un total de 1-1,5 litros de saliva, variando en calidad y cantidad en función de estímulos sobre la actividad secretora. Los 3 pares de glándulas salivares mayores producen casi el 90% de la saliva total, siendo el resto procedente de las glándulas salivares menores (61). La saliva no es simplemente un ultrafiltrado de la sangre, sino que es un producto de una serie de procesos dinámicos de secreción asociados a procesos selectivos de reabsorción, que ocurren en el sistema de conductos (148).

En la saliva se encuentran una extensa variedad de constituyentes orgánicos e inorgánicos y ante algunas situaciones fisiológicas puede variar su actividad o concentración, aumentando o disminuyendo las propiedades protectoras de la saliva. Así por ejemplo, el rango de pH de la saliva no estimulada oscila entre 5,6 y 7,6 pero tiende a incrementarse con el flujo salival o durante las comidas, mientras que cae durante el sueño o después de las comidas. El bicarbonato, fosfato y ciertos péptidos ricos en histidina pueden actuar tanto como reguladores del pH como agentes antibacterianos (131). Estos componentes salivales pueden difundir al interior de la placa bacteriana y actuar directamente neutralizando el ácido producido. También la urea de la saliva es activada por las ureasas bacterianas para formar amoniaco, que también neutraliza el ácido.

El mantenimiento de un adecuado flujo salival, y por tanto de un pH neutro, es esencial para protegerse de la desmineralización dentaria debida al ácido cítrico, alimentos líquidos, reflujo gástrico y bebidas ácidas, así como para proteger la mucosa oral y esofágica.

El incremento de flujo salivar aumenta el pH, porque se produce un aumento correspondiente en los tampones, como son el bicarbonato y el fosfato. De igual forma, la viscosidad de la saliva es mayor en los estados de reposo y varía de acuerdo con su origen. La secreción sublingual es la más viscosa mientras que la parótida la menos. La amilasa salivar, que es la encargada de iniciar la actividad digestiva, es bien conocida por

ser la principal y más prevalente enzima de la saliva. Sin embargo, también pueden identificarse la lisozima y las esterasas inespecíficas, entre otras muchas. La lisozima se encuentra en concentraciones del 0,01% en la saliva a diferencia por ejemplo del 1% que se encuentra en la secreción lagrimal y actúa de forma sinérgica con proteasas salivares, esterasas y otros aniones inorgánicos en la lisis de las bacterias cariogénicas.

Los sistemas inmunológicos y circulatorios proveen de una importante línea de defensa en aquellos lugares donde los agentes medioambientales penetran en la mucosa oral. El patrón vascular de la mucosa oral y de la encía está mejor desarrollado que el de la piel; así, las arterias submucosas se elevan, formando una fina red capilar en la lámina propia subpapilar, desde donde se emiten bucles hacia el tejido conectivo papilar. La lengua y sus papilas están provistas de una red capilar muy rica, con escasas anastomosis arteriovenosas. Los sistema venoso y linfático drenan a lo largo del curso de los vasos capilares y arteriales. La mucosa oral es un lugar significativo de asiento de la defensa inmunológica, como queda evidenciado por la rica red linfática, especialmente a nivel de la cavidad oral posterior, con el *anillo linfático de Waldeyer*. Con respecto a los procesos inmunorreactivos, se le ha prestado una considerable atención, no solamente a los tejidos de la cavidad oral sino también a la actividad inmunosecretoria de las glándulas salivares. La IgG es la inmunoglobulina predominante en el tejido conectivo de la mucosa oral, aunque también están presentes la IgA e IgM. Las inmunoglobulinas, principalmente la IgG y en menor cantidad la IgA, se pueden objetivar en el citoplasma de las células que se agrupan en la porción más superficial del epitelio oral; se cree que puede difundir hacia el exterior de célula a célula o bien como una transferencia pasiva gracias al recambio epitelial. A nivel de la encía, son particularmente inmunorreactivas las células epiteliales que cierran el surco periodontal.

Tan importante es esta actividad inmunosecretora de las glándulas salivares que se ha llegado a denominar "*primera línea de defensa mucosa*". La respuesta a nivel local

de la IgG tisular constituye la denominada “segunda línea de defensa mucosa” La inmunoglobulina predominante en la saliva es la IgA; precisamente por medio de la secreción de IgA, la saliva puede tener una influencia moduladora sobre los virus (101,105).

Las células acinares de las glándulas parótida y submandibular producen una glucoproteína conocida como “*componente secretorio*”. Esta glucoproteína, junto con la IgA, forma la “*IgA secretora*”, que es activa sobre las superficies mucosas. Mas del 90% de la IgA de la saliva es de naturaleza secretoria. La IgA secretora neutraliza a los virus y puede actuar como anticuerpo frente a los antígenos alimentarios y bacterianos. La IgA secretora es relativamente resistente a las enzimas proteolíticas y, por lo tanto, pueden sobrevivir en la cavidad oral y el tracto gastrointestinal (105). Las mucinas también realizan una batalla efectiva contra los virus, y se ha demostrado que bloquean la adhesión del virus influenza a las células del huésped. La saliva, con su contenido en mucina, ofrece también una protección no inmunitaria específica frente al virus herpes simplex (VHS)(181).

Tan importante como sus propiedades protectoras, quizá la mucosa tenga una propiedad igualmente significativa de tipo neurosensorial. Además de la función gustatoria de las papilas gustativas, existen otros receptores para el tacto, dolor, presión, calor y frío que proveen los necesarios estímulos sensoriales que llevan a cabo. La totalidad de funciones orales, fonación, articulación, prehensión, masticación y deglución.

Las papilas se encuentran principalmente en la lengua pero son suplementadas por otras a nivel de paladar blando, pilar de las fauces, faringe, laringe y epiglotis, siendo inervadas como ya hemos comentado por el facial, glossofaríngeo y nervio vago, mientras que la inervación mucosa sensorial procede principalmente del nervio trigémino así como por algunas fibras aferentes de esos otros tres pares craneales.

La riqueza y variedad de receptores que se encuentran en la mucosa oral nos

hablan del importante papel que juegan los tejidos orales en la mayoría de las experiencias humanas; aunque no se conoce con detalle la relación entre las diferentes percepciones sensoriales y las terminaciones nerviosas.

Todas estas estructuras tienen un significado considerable en el desarrollo emocional y maduración del individuo. Los procesos sensoriales orales se encuentran en vanguardia en la relación con los instintos primarios y necesidad vitales desde la edad más temprana hasta el adulto con respecto a la comida, bebida, tabaco, comportamientos sexuales, etc. De igual manera, en esta zona, el dolor es una sensación altamente significativa. La ansiedad puede influir nuestro patrones de comportamiento en cuanto al cuidado de los dientes y a los hábitos alimenticios y puede producir síntomas orales y dentales de varias formas como pueden ser síntomas subjetivos sin ningún daño físico o con disfunción del sistema nervioso autónomo que a su vez de lugar a cambios patológicos o por último por persistencia de cambios orales perniciosos como puede ser la succión o el bruxismo, que pueden dañar estructuras orales o provocar dolor persistente.

La mucosa oral posee una capacidad importante de absorción de múltiples sustancias, mientras que la saliva actúa como un solvente, imprescindible en el proceso en el que la forma química de la droga y el vehículo empleado tienen un importante efecto en la tasa de absorción.

Existen tres formas de atravesar el epitelio:

A) Las sustancias con suficiente gradiente de concentración pueden atravesar las membranas epiteliales por *difusión*.

B) Puede facilitarse combinándose con una molécula que sirva de vehículo y que puede llevar a cabo un transporte activo en contra de gradiente de concentración o simplemente un proceso de "*difusión facilitada*".

C) Transporte por *pinocitosis y fagocitosis*. La difusión simple es la responsa-

ble de la mayoría de los procesos de absorción; las zonas de elección para la absorción oral de medicamentos son las regiones sublingual y vestíbulo bucal, que corresponden a áreas de epitelio no queratinizado. De esta forma hay multitud de medicamentos que son capaces de producir efectos sistémicos por la simple absorción a través de la mucosa oral (fármacos cardiovasculares, esteroides, barbitúricos, heparina, atropina, histamina, etc.).

La dosis requerida por algunas drogas pueden ser incluso menor que cuando se administran por otras vías.

El medio ambiente oral consiste en un abigarrado conjunto de factores físicos, químicos y biológicos, que influyen en la fisiología y morfología normal de los tejidos orales pero no son independientes entre sí sino que constituyen un único ecosistema. Precisamente este delicado balance hace que diferentes factores endógenos o exógenos puedan alterarlo, por lo que en la mucosa oral pueden observarse multitud de enfermedades locales o sistémicas.

– FISIOPATOLOGIA DE LA MUCOSA ORAL

Las enfermedades de la mucosa oral se caracterizan por provocar la aparición en la mucosa de varios tipos de “*lesiones*” que tienen diferentes características y morfología (96). Estas lesiones elementales son comparadas por Brocq con las letras de un alfabeto, porque la interpretación y el estudio de sus características principales (localizaciones preferentes, forma de evolucionar, asociación de distintos tipos entre sí, etc.) permiten llegar al diagnóstico nosológico (102,115).

Las *lesiones elementales* pueden ser primarias o secundarias. Las lesiones elementales primarias o eflorescencias son las que brotan en la mucosa y semimucosa hasta entonces normal, que al evolucionar y transformarse, ya sea espontáneamente o por acción de causas accidentales (traumatismos), dan origen a las lesiones elementales secundarias. No existe absoluta unanimidad entre los diversos autores al definir las distintas lesiones elementales, porque unos consideran como lesiones elementales diferen-



tes las que otros describen como simple variedad de las mismas. A continuación se describen las que se manifiestan con mayor frecuencia y la histología que las define (lesiones elementales histopatológicas). En la Tabla I exponemos la clasificación según la evolución(96).

1. LESIONES ELEMENTALES O PRIMARIAS

a. Alteraciones de la coloración. Estas pueden ser:

– **Manchas.** Las primeras lesiones elementales primarias que vamos a describir son las que identifican o reflejan un cambio de la coloración de la piel y la mucosa. Nos referimos a las manchas. Las manchas son los cambios de la mucosa que no producen ningún relieve ni cambio de la consistencia y, por consiguiente, no son apreciables a la palpa-

TABLA I. CLASIFICACION DE LAS LESIONES ELEMENTALES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS		
	LESION PRIMARIA	LESION SECUNDARIA
ALTERACION DE LA COLORACION	mancha	mácula
CONTENIDO LIQUIDO	vesícula, ampolla, pústula	costra, erosión
CONTENIDO SOLIDO	UNICO pápula, tubérculo, nódulo papiloma MULTIPLE vegetación, verrugosidad GENERALIZADA hipertrofia OTRAS tumor	úlceras, perforación, cicatriz
ALTERACION DE LA CAPA CORNEA	escama, queratosis	
PERDIDA DE MUCOSA	CONSISTENCIA atrofia SOLUCIÓN DE CONTINUIDAD necrobiosis necrosis	erosión, ulceración, escara esfacelo, úlcera, perforación
INFLAMACION	eritema, absceso, flemón, celulitis	fístula, cavidad

ción. Cuando estos cambios de la coloración son secundarios, se denominan *máculas*.

Esta denominación difiere del concepto dermatológico clásico (que depende de la extensión de la alteración coloración), que define las máculas como zonas de cambio de coloración de la piel con diámetro menor de 1 cm, circunscritas y planas, y las manchas como las zonas de cambio de color de la piel con diámetro mayor de 1 cm. Otros autores consideran que la mácula puede tener cualquier tamaño, desde la cabeza de un alfiler a varios centímetros de diámetro (188). Corroborando a Grinspan consideraremos manchas a las lesiones primarias y máculas a las secundarias, independientemente de su extensión (115).

Los cambios de la coloración de la mucosa se originan por la alteración de los elementos que normalmente intervienen en su coloración, es decir, el epitelio y el corion, las células melánicas, los vasos y su contenido. Consideramos que los cambios que se producen en el epitelio y el corion son a expensas de su espesor, por lo que ya no serían manchas propiamente dichas.

La mucosa puede cambiar su coloración por aumento del pigmento melánico: hiper Cromías, o por disminución: hipocromías. El vitíligo puede citarse como mancha hipocromática y se observa en la semimucosa del labio.

Manchas hiper Cromáticas son las que ofrecen algunas entidades con características raciales, capaces de establecer diferencias entre las mucosas de distintos individuos (raza gitana, india, etc.). Hay otras hiper Cromáticas de origen externo (radiaciones, medicamentos: antisépticos, cáusticos, etc.); displásicas (nevus pigmentados, enfermedad de Von Recklinghausen, síndrome de Albright, nevus de Ota); metabólicas (porfirias, hemocromatosis, síndrome de Whipple); endocrinas (enfermedad de Addison, enfermedad de Basedow, tumores hipofisarios); hipovitaminosis (A, C), y otras de origen desconocido (enfermedad de Peutz-Jeghers) (21).

El diagnóstico histopatológico que confirma la etiología de una mancha sólo se

puede establecer cuando ésta es debida a una entidad displásica (nevus), pues cuando su causa es por condicionamiento racial, una enfermedad o un síndrome, los hallazgos histológicos que aparecen son similares y consisten en la presencia de un mayor número de melanocitos, o melanocitos con mayor contenido de melanina, distribuidos de una manera uniforme, siendo necesarios para concretar el diagnóstico los signos clínicos semiológicos que acompañan a estas descripciones.

Otro grupo de manchas se debe a alteraciones de los pigmentos hemáticos y estructuras vasculares. Éstos son fundamentalmente los *eritemas* y las *púrpuras*.

En los eritemas, o mejor dicho *enantemas*, pues son intraorales (21), la coloración rosada es debida a una dilatación local de los capilares. Puede hacerse desaparecer la lesión si por compresión digital se isquemia el territorio mucoso correspondiente. Los eritemas más característicos son los eritemas inflamatorios y el eritema exudativo multiforme.

En las púrpuras la mancha es provocada por extravasación sanguínea y depósito en la dermis de pigmento hemático. La lesión persiste aunque a su nivel se produzca una isquemia por compresión. Es consecuencia de hemorragias espontáneas o microtraumatismos. Dependiendo del tamaño, las púrpuras pueden ser: petequias, víbices y equimosis. *Petequias*: lesiones múltiples, pequeñas y redondeadas. *Víbices*: lesiones lineales (más frecuentes en la piel). *Equimosis*: lesiones de mayor tamaño que las petequias, generalmente de origen traumático (34).

El contenido hemático también puede provocar en la mucosa una mayor coloración rojiza por un aumento de la cantidad de hematíes, tal como sucede en las poliglobulias y en las hiperplasias vasculares o ectasias vasculares, como en los angiomas planos.

Por el contrario, empalidece la coloración de la mucosa en las situaciones en las que hay disminución de hemoglobina, como ocurre en las anemias, en las aplasias vas-

culares o en las isquemias por vasoconstricción.

– **Máculas.** Las hipocromías secundarias proceden fundamentalmente de secuelas de procesos inflamatorios degenerativos. Las hiperchromías secundarias suelen corresponder a la cicatrización de liquen (liquen plano pigmentado) .

b. Lesiones elevadas de contenido líquido. En segundo lugar describiremos las lesiones elementales elevadas circunscritas y de contenido líquido, alojadas en el espesor del epitelio o justamente por debajo de él. Son las flictenas, vesículas, ampollas y pústulas, y que a continuación pasamos a detallar (115,236).

– **Vesículas.** Denominaremos vesículas a las lesiones menores de 3 mm y que histológicamente son multicamerales (vg las lesiones del herpes simplex, herpes varicela, etc.). En la formación de las vesículas intervienen fenómenos como el de la espongirosis, consistente en una alteración producida por edema intercelular, debido a la presencia de plasma exudado por la dermis, que penetra en los intersticios intercelulares, estira y rompe los nexos de unión intercelular, y forma múltiples cavidades.

Por la acción viriásica las células epiteliales sufren la denominada degeneración balonizante. Esta consiste en un edema intracelular. Las células malpighianas se hinchan, sus núcleos se multiplican, se agrandan y constituyen verdaderos «balones» que acaban por estallar, formando vesículas más o menos grandes. El edema intracelular puede hacer estallar las células dejando amplias cavidades donde flotan los restos de membranas celulares que dan lugar a la degeneración reticular (no hay pérdida de los puentes intercelulares) (189).

– **Ampollas.** Utilizamos el término ampolla cuando estas lesiones elevadas de contenido líquido sobrepasan ese tamaño y son uniloculares (pénfigo vulgar, penfigoides, etc.) (115). Semiológicamente la distinción es muy difícil de establecer. Ambas, las vesículas y las ampollas, contienen un líquido transparente, seroso o hemorrágico en una segunda fase. Es muy difícil observarlas íntegramente en la mucosa oral, pues se rompen fácil-

mente.

En la formación de las ampollas pueden intervenir diferentes procesos dependiendo de su ubicación:

1. Por separación entre el epitelio y el corion (ampolla subepitelial). Las lesiones predominantes se deben a un edema fibrinoso en el corion papilar, muchas veces con escaso infiltrado inflamatorio variable (penfigoide ampollar, epidermólisis); fenómenos necrobióticos o necróticos del epitelio mucoso, que se retrae y se desprende del corion (p. ej., quemaduras, eritema polimorfo); un infiltrado celular subepitelial (como en la *enfermedad de Dering* y más intensamente en el *penfigoide benigno* de las mucosas); alteración de las células basales por degeneración vacuolar e hidrópica de la capa basal (de origen traumático, quemaduras de segundo grado, *liquen plano*, *lupus eritematoso*), y coalescencia de varias vesículas (100,236).

2. Intraepiteliales: las más frecuentes se localizan entre las capas del estrato malpighiano. Fundamentalmente se forman por el fenómeno de acantolisis. Se define la acantolisis como la desestructuración del estrato espinoso. Se produce un edema intercelular y las células libres flotan en el interior de la ampolla. La alteración se localiza a nivel de los desmosomas. Si esto ocurre en las capas próximas a las células basales, la ampolla que se forma es suprabasal (*pénfigo*). Si sucede entre los estratos superficiales, la ampolla es subcórnea (*impétigo*). Las células liberadas por la lisis de los puentes intercelulares sufren fenómenos necrobióticos.

– **Flictena.** Para Borghelli, cuando la causa de la ampolla es un agente físico (calor, p. ej.), se denomina flictena. Para otros autores la flictena es la elevación de la mucosa con contenido líquido de un tamaño entre 1 y 3 mm. Para este mismo autor la lesión de contenido líquido de 3 a 5 mm sería la vesícula y la superior a 5 mm sería la ampolla (25,34).

– **Pústulas.** Son elevaciones circunscritas de la epidermis cuyo contenido es purulento. Este es un líquido más o menos espeso, por lo general amarillento, pero de color varia-

ble, constituido por una parte de líquido o suero y otra sólida formada por leucocitos alterados (piocitos), microorganismos (no siempre presentes) y restos orgánicos. Las pústulas unas veces son primarias (algunas piodermitis) y otras se originan al transformarse en purulento el líquido de una vesícula o ampolla.

Las pústulas histológicas son cavidades purulentas o colección de células inflamatorias ubicadas en el epitelio. Las pústulas microscópicas no suelen dar pústulas clínicas. Estas lesiones definen enfermedades como *impétigo estafilocócico*, *queilitis apostematosa de Volkmann* y *acrodermatitis de Hallopeou* (115,188).

Histológicamente se forman cuando las células inflamatorias (que incluyen neutrófilos, polimorfonucleares, eosinófilos y también linfocitos) rompen temporalmente la membrana basal y migran hacia los espacios intercelulares epiteliales o se acumulan también en las vesículas cuando éstas están presentes. Cuando la acumulación de polimorfonucleares es suprapapilar, se denomina *pústula esponjiforme de Kogoj*, que consiste en una pústula superficial del epitelio originada por exocitosis de polimorfonucleares neutrófilos, que, al llegar a estratos superficiales, se introducen en el interior de las células epiteliales y destruyen al núcleo, al que reemplazan. Cuando los leucocitos se encuentran en las capas más superficiales constituyen los *microabscesos de Munro* (189).

Estas lesiones elevadas de contenido líquido pueden evolucionar también hacia la erosión debido a la pérdida del techo superficial de la lesión con contenido líquido. La erosión o exulceración es la pérdida de sustancia superficial (desprendimiento epitelial) y no llegan a dejar cicatriz tras su reparación. A veces dejan como secuela un cambio de la coloración que se denomina mácula.

Como en las lesiones anteriores, las pústulas evolucionan hacia la desecación del contenido cuando se localizan en la semimucosa labial. La costra es la desecación de una secreción patológica o de un líquido (serosidad, pus, sangre, detritos).

c. lesiones elevadas de contenido sólido. Dentro de estas destacan:

– **Pápula.** Es una elevación circunscrita sólida, de consistencia compacta, que involucre espontáneamente y no deja cicatriz al desaparecer. Su tamaño oscila entre 2 y 5 mm. Las pápulas unas veces aparecen aisladas, en otras ocasiones confluyen formando placas de dimensiones variables (mayor de 1 cm.) que pueden alcanzar gran extensión. Anatómicamente se deben: a engrosamientos epidérmicos como las verrugas planas (pápulas epidérmicas); a infiltración del corion como algunas pápulas sifilíticas (pápulas coriónicas), o a la asociación de ambos procesos como el liquen plano (pápulas mixtas).

– **Tubérculo.** Constituye pequeños elementos circunscritos sólidos, de consistencia compacta, habitualmente prominentes, de forma redondeada, que invaden los planos profundos (corion) y dejan una cicatriz, aunque no se ulceren. Se diferencia de las pápulas en que éstas no dejan cicatriz, y de los nódulos en que estos últimos son submucosos (115). Microscópicamente, los tubérculos están constituidos por granulomas inflamatorios crónicos específicos, que están formados por una infiltración circunscrita que desorganiza y destruye los elementos normales de la mucosa. Se pueden originar los tubérculos a partir de procesos infecciosos (sífilis, tuberculosis, micosis) y de las reticulosis (linfomas, sarcoidosis de Boeck, histiocitosis X).

– **Nódulo.** Consiste en formaciones circunscritas localizadas en la submucosa. Pueden estar cubiertos por piel o mucosa de apariencia completamente normal, siendo entonces únicamente apreciables por palpación.

* *Agudos.* Un ejemplo es la periadenitis mucosa necrótica recurrente, en la que puede verse como lesión inicial un nódulo que corresponde a la inflamación glandular y que posteriormente se necrosa.

* *Subagudos.* Pueden reblandecerse y dejar una ulceración. Los nódulos gomosos o gomas se deben a la inflamación específica en la sífilis terciaria.

* *Crónicos.* Son exclusivamente cutáneos (no mucosos). Después del tratamien

to con radioterapia pueden verse nódulos fibrosos (115).

Tanto los tubérculos como los nódulos pueden evolucionar hacia la *úlcer*a. Las úlceras son pérdidas de sustancias profundas y crónicas que no tienden a cicatrizar. Estas úlceras van a ser clínica y morfológicamente diferentes dependiendo de su procedencia: infecciosa como la úlcera tuberculosa y la úlcera sifilítica, o carcinomatosa como la úlcera maligna. La evolución de tubérculo o nódulo puede detenerse y repararse por reabsorción de las células inflamatorias, mediante la sustitución del tejido destruido por una cicatriz esclerosa.

– **Papiloma.** Es una lesión que eleva la mucosa a la manera de dedo de guante, como una hernia. Está cubierto por un epitelio prácticamente normal o poco modificado. La base del papiloma ocasionalmente presenta una estrangulación o esbozo de cuello. La mayoría de las veces tiene un eje vertical de mayor longitud que el horizontal. Su tamaño y consistencia son variables, dependiendo del mayor o menor contenido del tejido conjuntivo. Nunca se malignizan. En su sentido etiopatogénico pueden ser provocados por causas mecánicas (mordeduras repetidas), succión (diastema), etc.

La histopatología es la de un tejido conjuntivo recubierto por el epitelio pavimentoso estratificado correspondiente a la región topográfica donde se localiza la lesión.

– **Vegetación.** Es una lesión primaria, elevada, constituida por múltiples elementos agrupados, cónicos o filiformes, cilíndricos o lobulados. Microscópicamente hay acantosis y/o papilomatosis. Se denomina acantosis el engrosamiento del estrato espinoso por aumento del número de capas celulares que entran en su composición. La vegetación puede ser suprapapilar si la multiplicación de estratos celulares ocurre en la zona malpighiana, situada encima de los vértices papilares como en las verrugas; interpapilar si se hipertrofia la epidermis situada entre las papilas, que suele coincidir con el alargamiento de éstas, denominado papilomatosis, y mixta si la hipertrofia abarca todo el cuerpo mucoso de Malpigio.

– **Verrugosidad.** Cuando la vegetación está cornificada y es blanquecina, con aspecto de coliflor, se llama verrugosidad. Es una papilomatosis asociada a hiperqueratosis. Las causas de vegetaciones y verrugosidades son: traumáticas (originadas por prótesis mal adaptadas); infecciosas (micóticas); carcinomas verrugosos, etc.

– **Hipertrofia o elefantiasis.** Es el aumento de tamaño de una región o de todo un sector topográfico, como, por ejemplo, labio (macroqueilia), lengua (macroglosia), encía (macrulia). El término «elefantiasis» es usado habitualmente para referirse a las lesiones de tipo crónico. Tampoco la denominación “hipertrofia” se emplea clínicamente, sino que es más bien un término histológico.

El origen de las hipertrofias está en relación con los siguientes procesos: malformaciones: macroglosia congénita, hiperplasia fibrosa (de la tuberosidad, difusas); fármacos: hidantoínas, ciclosporinas, nifedipina; hematopoyéticos: gingivitis hipertróficas de la leucemia y linfomas; metabólicos; amiloidosis; endocrinos: hipotiroidismo, acromegalia; alérgicos: edema de Quincke, etc.

Entre los mecanismos de formación está el edema crónico, que se organiza con nuevo tejido conectivo intersticial y alteración de la arquitectura del corion y submucosa con producción final de fibrosis cicatrizal difusa. En otros procesos hay signos inflamatorios que dan hipertrofias circunscritas, de evolución crónica, como, por ejemplo, el *síndrome de Melkersson-Rosenthal*. Como la elefantiasis es el aumento agudo o crónico de todo un sector topográfico, puede tener cualquier patrón histológico. Fundamentalmente hablaríamos de hipertrofia e hiperplasia. *Hipertrofia* es el aumento del volumen celular. La *hiperplasia* es el aumento del número de células.

– **Tumor.** Es una lesión de consistencia sólida, de forma y tamaño variables, con tendencia a persistir y crecer indefinidamente. Desde el punto de vista histopatológico pueden tratarse de: verdaderos tumores (blastomas), falsos tumores (hiperplasias simples y malformativas) y procesos inflamatorios (tumefacción o tumores inflamatorios).

Microscópicamente no hay poiquilocitosis (distintos tamaño y forma de la célula) ni poiquilocarinosis (diferentes tamaño y forma del núcleo de las células), y las mitosis son normales.

d. Alteración de la capa córnea. Las lesiones de este compartimento son:

– **Escamas.** Son laminillas secas que tienden a desprenderse de la semimucosa. Existe un proceso fisiológico de descamación por el cual se desprenden continuamente aquellas células córneas que han terminado su proceso de queratinización. La exageración de la descamación fisiológica, perceptible con facilidad a simple vista, es ya un proceso patológico. La escama puede ser paraqueratósica u ortoqueratósica. Por lo general son consecuencia de procesos inflamatorios en el corion que determinan alteraciones del epitelio. También se deben a procesos malpighianos.

Son ejemplos de escamas la queilitis exfoliativa de múltiple etiopatogenia, las escamas de origen mecánico, físico, químico e infeccioso, los eccemas, el mordisqueo de la mucosa yugal, etc.

– **Queratosis.** Cuando las escamas se acumulan estratificándose sin desplazarse, se constituye la denominada queratosis. Se observa como una mucosa blanca y engrosada. Histológicamente es sinónimo de queratinización. Son queratosis las leucoplasias de segundo grado o verrugosas. Esta queratinización puede ser (164):

* *Hiperqueratosis.* Es el aumento de espesor de la capa córnea. Se debe a una multiplicación excesiva de las células superficiales y a una adherencia anormal de las células queratinizadas entre sí.

* *Ortoqueratosis.* Cornificación del epitelio cuya estructura es similar a la cornificación de la piel normal. Se acompaña de capa granulosa y células córneas sin núcleo.

* *Paraqueratosis.* Es una queratinización anómala, por la cual conservan el núcleo las células epidérmicas más superficiales, que, en vez de exfoliarse normalmente, muestran tendencia a mantenerse adheridas. Falta también en este proceso la capa

granulosa.

* *Disqueratosis*. Este término fue creado por Darier en 1900 para designar un grupo de dermatosis en las cuales cierto número de células malpighianas sufren una diferenciación hacia la queratinización (21).

e. Pérdida de mucosa. Las lesiones por pérdida mucosa son:

– **Atrofia.** Es la disminución de espesor y consistencia de la mucosa. La lesión primaria se observa con más frecuencia en la lengua por la anemia perniciosa y la parálisis del hipogloso. Cuando es simple se debe a la reducción del número y volumen de sus elementos constituyentes. Puede combinarse con alteraciones cualitativas del tejido conectivo del corion (esclerodermia) o con alteraciones inflamatorias. La mayor parte son de tipo cicatrizal secundario.

La atrofia histológica consiste en un adelgazamiento marcado de la epidermis, en la cual faltan las ondulaciones normales correspondientes a las papilas dérmicas (159). Coincide casi constantemente con atrofia o inflamación dérmica. (115)

– **Esclerosis.** Es el aumento de consistencia de mucosa; ésta se torna dura y fibrosa dificultando su plegamiento.

Una forma primaria es la esclerodermia. La fibrosis que se produce es excesiva, lo que provoca que el orificio oral, por ejemplo, se haga estrecho, rígido o se forme la lesión en sablazo (coup de sabre). Hay una degeneración hialina del tejido conectivo del corion reticular. La lesión secundaria es la cicatriz fibrosa.

- **Necrobiosis.** Es la muerte hística lenta y parcial. El tejido lesionado está constituido por una mezcla de elementos sanos, otros sin vida y algunos alterados. Las etapas de eliminación del tejido se hacen sin surco de eliminación y se producen por lisis a base de enzimas hísticas o microbianas. Serían un ejemplo de necrobiosis las ulceraciones sobre el borde lingual por acción dentaria o protésica. También la *histiocitosis X*.

– **Necrosis.** Es la muerte hística brusca y masiva. El tejido aparece sin vida. El tejido

necrosado se encuentra aislado del sano que lo rodea y sólo mantiene relaciones vasculares con el resto del organismo. Por lo general puede verse una zona nítida de separación entre lo sano y lo necrótico (surco de eliminación). La necrosis adquiere un color negruzco, amarillo grisáceo o violáceo sanguíneo. El tejido ya necrosado se denomina *escara* y su desprendimiento *esfacelo*, dejando al eliminarse una solución de continuidad (*ulceración, cavidad, perforación, etc.*) que el organismo no siempre puede reparar.

Son ejemplo de necrosis: necrosis del paladar en el coma diabético, necrosis químicas por radiaciones, gingivitis de Vincent, neutropenia cíclica, inmunodeficiencias.

Una variante es la *gangrena*. Biológicamente se trata de una muerte brusca (necrosis) a la que se agrega putrefacción microbiana. Estos microorganismos del género *Clostridium* son los que originan sustancias aromáticas tóxicas y de olor desagradable (201). La necrosis y necrobiosis evolucionan hacia la perforación y la cavidad.

f. Inflamación. Estudiaremos la inflamación como lesión elemental primaria. La inflamación aguda (lesión semiológica) se exterioriza con los síntomas de Celso: rubor, calor, tumor y dolor. En ocasiones la inflamación aguda se presenta sólo como eritema o enantema inflamatorio. En otros casos de inflamaciones agudas, subagudas o crónicas aparece la inflamación como un tumor o tumefacción.

La inflamación aguda comienza en el corion con un fenómeno vascular de vasodilatación, de congestión activa que se revela clínicamente por un eritema y a veces con aumento de temperatura local. Poco después se produce una diapédesis leucocitaria y una exudación plasmática, que agrega al eritema activo la infiltración semiológica (tumor) y en ocasiones el dolor por fenómenos mecánicos de compresión. En ocasiones hay una restitución total de los tejidos. En otros la degeneración de los elementos fagocitarios es intensa y se produce pus, visible en la forma de *absceso* (colección purulenta circunscrita, fluctuante) o de *flemón* (colección purulenta difusa). Se denomina *celulitis* la inflamación del tejido subcutáneo laxo previa o no a la formación de un flemón. Si los

abscesos o flemones son profundos y tienen dificultad en abrirse paso al exterior, se constituye una *fistula*, que es un trayecto estrecho labrado en las partes superficiales sanas para buscar salida al pus. Según la magnitud de esa destrucción existe también la posibilidad final de originar una cicatriz.

Algunas *celulitis agudas* no son en principio infecciosas como las celulitis traumáticas o las debidas a inyecciones. El *flemón* puede ser consecuencia de infecciones primarias del tejido celular, como sucede en fracturas, traumatismos quirúrgicos etc.. o por invasión de una lesión ósea (*osteoflemón*) o de una lesión ganglionar (*adenoflemón*). Otras veces tiene tendencia a mayor difusión y necrosis, con escasa y a veces mala supuración, constituyendo los flemones gangrenosos.

2. LESIONES SECUNDARIAS

– **Costra.** Ya quedó previamente definida como una masa sólida de consistencia variable, formada por la desecación de una secreción patológica o de exudados (serosidad, pus, sangre, detritos). Los más frecuentes son de origen: *hemático*; *seroso* (eccema); *serohemático* (eritema polimorfo y eccema); *purulento*; *necrobióticas* (necrobiosis), y *melicéricas* (impétigo estreptocócico) (201).

– **Grieta o fisura.** Es la pérdida de sustancia lineal, sobre todo a nivel de los pliegues cutaneomucosos como son las comisuras labiales, en engrosamientos córneos y en situaciones de pérdida de elasticidad (queilitis exfoliativa, sífilis, etc.). La diferencia entre grieta y surco es que este último no es una solución de continuidad, ya que el fondo de la lesión lo constituye mucosa sana. Para algunos autores pueden profundizar al corion.(41,279)

– **Erosión.** Es la solución de continuidad de la mucosa, generalmente de carácter muy superficial(188), y que no llega a dejar cicatriz. Las lesiones que la preceden son: vesículas, ampollas, pústulas, necrosis, necrobiosis, inflamaciones. A las erosiones traumáticas se les llama *laceraciones* (34).

– **Ulceración.** Es una pérdida de sustancia secundaria más profunda y más persistente que la erosión. A veces es ocultada por la inflamación que la acompaña. Ejemplos son las originadas por prótesis, dientes que rozan sobre la lengua, etc.

– **Úlcera.** Quedó definida previamente como una ulceración más profunda, que no tiende a cicatrizar. Son de pronóstico serio y obedecen a causas infecciosas crónicas (tuberculosis, sífilis) o carcinomatosas.

– **Perforación.** Es la pérdida de sustancia en forma de ojal, que abarca todas las capas del sector topográfico determinado. Se observa casi exclusivamente en el paladar. Es secundaria al nódulo sífilítico, mal perforante tábico, granuloma medio facial, granuloma gangrenoso, granuloma eosinófilo, o a otras necrosis.

– **Cavidad.** Se considera así cuando la pérdida de sustancia es grande y alcanza los maxilares, pero no llega a comunicar boca y seno maxilar y/o fosas nasales. La boca comunica en estos casos ampliamente con la cavidad por necrosis o necrobiosis de diferentes causas. Por ejemplo, el granuloma eosinófilo del hueso.

La cavidad tiene en su parte más superficial un orificio. Se diferencia de la fístula por el diámetro mayor de su orificio de salida y por falta del estrecho trayecto que se labra en los tejidos y que comunica con la lesión en el orificio fistuloso.

– **Cicatriz.** Es la sustitución por tejido conectivo de una destrucción dérmica o epidérmica por un proceso ulceroso o inflamatorio. Subsigue por lo general a una ulceración, úlcera, fístula, etc. Anatómicamente está formada por tejido conectivo fibroso. Las fibras elásticas y los anexos glandulares desaparecen o disminuyen.

Pueden ser: *estéticas* (lisas o adheridas): *viciosas o inestéticas; irregulares, retráctiles, queloides, hipertróficas, atróficas y anetodérmicas*. Otros ejemplos son las cicatrices radiadas periorales (*ragadias*), las cicatrices de la esclerodermia, y las sinequias palpebrales y orales en la dermatitis ampollar mucosinequante (115, 201).

B. ESTOMATITIS AFTOSA RECIDIVANTE

– DEFINICIÓN

La estomatitis aftosa recidivante (EAR) es la más frecuente de las enfermedades ulcerativas de la mucosa oral y sin embargo es una de las menos comprendidas de las de la cavidad oral. Aunque el término *afta* se refiere simplemente a la presencia de una úlcera inespecífica, la EAR puede aparecer como lesiones localizadas de la mucosa oral o formando parte de enfermedades vesiculo-ulcerativas de implicación sistémica. Parece ser que fué Hipócrates (460-370 A. C.) el primero que utilizó el término *afta* (en griego, “arder, quemar”) en relación con enfermedades de la boca, aunque podría deberse a otras enfermedades. La dificultad para establecer la naturaleza exacta de la EAR se debe en parte a los hallazgos histopatológicos inespecíficos de las úlceras y a la imposibilidad de identificar una causa reproducible, endógena o exógena (295).

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la EAR está presente en un 2% de los adultos suecos examinados (9), aunque una historia compatible con la EAR es mucho más común. La EAR afecta en cierto grado entre un 5 y un 66 % de la población, dependiendo del grupo estudiado. La EAR parece ser infrecuente en los beduinos árabes (83), pero es especialmente frecuente en Norteamérica (79).

– ETIOPATOGENIA

La EAR ha sido estudiada durante muchos años por numerosos investigadores y aunque se han identificado muchos de los factores desencadenantes, el factor causal aún se desconoce.

Los pacientes con una *historia familiar* positiva de EAR pueden desarrollarla en una edad anterior y presentar síntomas más severos que los individuos afectados que no presentan historia familiar de ulceración oral (273). La probabilidad de que un familiar

desarrolle EAR está influenciado por el estado de EAR de los padres (274); y existe una elevada relación de EAR en gemelos idénticos, pero no en gemelos no idénticos (198).

Los estudios HLA no han podido demostrar la asociación con respecto a EAR (66, 229) y estudios más recientes encontraron una elevación no significativa en las frecuencias de HLA-A2 y AW-29 en pacientes con EAR (54). Se ha sugerido una asociación con el HLA-B12 (166, 180), aunque esta asociación no ha sido confirmada por otros investigadores. Se ha observado una asociación significativa entre HLA-DR2 y la EAR pero el grupo de estudio únicamente incluyó 17 pacientes (166). En un estudio turco sobre pacientes con EAR, la frecuencia de individuos con HLA-DR4 estaba elevada, aunque no significativamente, en comparación con su frecuencia en sujetos control sanos (217).

Varios investigadores han publicado trabajos que enfocaban una *posible causa viral* (247, 248). Eglin y cols. (75) detectaron RNA complementario a virus herpes simple tipo I (VHS) en las células mononucleares circulantes de pacientes con EAR de tipo minor (EARMi), pero estos resultados deben ser confirmados. Por el contrario, el tratamiento con aciclovir no influye en la mejoría de las recurrencias, lo cual es una evidencia indirecta en contra del virus herpes simplex como entidad causal de la EAR (303).

Se ha sugerido asimismo una *etiología microbiana* en la EAR. Muchos investigadores han emprendido experimentos para dilucidar el papel de los estreptococos orales en la patogénesis de la EAR, bien como patógenos directos o como un estímulo antigénico que culmina en la génesis de anticuerpos que puedan reaccionar de forma cruzada con determinantes antigénicos de los queratinocitos (176, 183).

Los estudios se han encaminado a demostrar una posible conexión entre *diferentes subtipos de estreptococos*, concretamente *S. Sanguis* y *S. Mittis* y la EAR (19, 135). Mientras que unos estudios han descubierto unos títulos de anticuerpos séricos ele-

vados al *S. Viridans* entre los pacientes con EAR otras investigaciones han producido resultados contradictorios (66, 136). Además, la respuesta mitogénica linfocitaria al *S. Sanguis* y al *S. Mittis* en los pacientes con EAR no son significativamente diferentes de las que se observan en sujetos control (93, 109, 136).

Varias investigaciones han relacionado los *déficits de vitamina B12, ácido fólico e hierro sérico*, con un incremento en la aparición de aftas orales con una frecuencia doble con respecto a los pacientes control (55, 56, 88, 142, 231, 242, 287, 304). Field y cols. En 1995 (89) estudiaron 14 pacientes con un déficit de vitamina B12 previamente no diagnosticado, observando como el 43 % de ellos tenían una historia amplia de EARMi y el 35 % padecían síndrome de boca quemante. Incluso se ha puesto en evidencia que anomalías en la mucosa del intestino delgado pueden provocar como resultado de los déficits hematológicos causados por la disminución de la absorción (294). Otros autores han publicado el efecto terapéutico de la dieta libre de glúten incluso cuando no hay evidencia histológica de enfermedad a nivel de intestino delgado (307).

Por el contrario, otros estudios han revelado que no existe una mayor incidencia en déficits de vitamina B12, ácido fólico e hierro sérico en pacientes con aftosis recurrente severa cuando se comparan con pacientes control (55). Olson y cols (208), en 1982 compararon 90 pacientes con EAR y pacientes control y no encontraron diferencias significativas en los ensayos, con respecto a los niveles de vitamina B12 o folato sérico. Asimismo, no encontraron antecedentes personales sugestivos de anemia ferropénica y/o enfermedad gastrointestinal.

Existen evidencias significativas a favor de un *mecanismo inmunológico* como causa de EAR; de hecho, existe un mayor número de atópias en pacientes con EAR (301).

Los linfocitos de pacientes con EAR han mostrado citotoxicidad directa contra

las células del epitelio oral; habiéndose estudiado la posibilidad de que existan antígenos aun no identificados que provoquen cambios en las subpoblaciones linfocitarias a nivel local, dando lugar a una reacción autoinmune (263, 264).

Savage y cols. En 1985 (252) demostraron como las poblaciones de linfocitos en la "fase ulcerativa" de las aftas cambian de ser predominantemente células tipo T4 supresoras a linfocitos T8 citotóxicos. Comparando pacientes control con pacientes que padecen EAR se ha comunicado un aumento en el número de *anticuerpos dependientes de citotoxicidad celular* en estos últimos (110). Sin embargo, otros estudios no apoyan como primera causa de EAR la citotoxicidad mediada por células como respuesta a un antígeno desconocido (109, 219).

Otros estudios (23, 170, 260) han encaminado la etiopatogenia hacia una *respuesta inmune de tipo humoral*, al asociar la EAR con un incremento en los niveles de inmunoglobulinas (Ig) séricas. Por el contrario, otras investigaciones demuestran como los niveles séricos de Ig , interferón, complemento y los títulos de anticuerpos antinucleares se encuentran dentro de los límites normales en los pacientes con EAR (134, 169, 170). Cohen en 1978 (43) sugiere que la existencia de estos datos contradictorios se deberían a la existencia de respuestas locales contra la mucosa antigénicamente alterada, en lugar de mecanismos de inmunidad central. Una evidencia indirecta de que las aftas son el resultado de una respuesta inflamatoria no infecciosa se deduce de los efectos clínicos de la administración tópica y sistémica de los esteroides.

La deficiencia de Ig A es la inmunodeficiencia primaria más frecuente; aunque las manifestaciones orales de tal déficit no se han publicado, parece ser que está aumentada la incidencia de caries. En un estudio de 39 niños con deficiencia de Ig A con cifras séricas inferiores a 5 mgr/dl (230), el 91 % tenían lesiones orales. El 61 % tenía úlceras aftosas en la mucosa no queratinizada.

Algunas investigaciones se han encaminado al estudio de posibles *reacciones*

alérgicas a ciertos alimentos como causa de aftas, habiéndose dado igualmente resultados contradictorios (82, 306). Algunos pacientes relacionan la instauración de úlceras con la exposición a ciertos alimentos, pero los estudios controlados no han podido demostrar un papel causal a pesar de que ciertos alimentos causan reacciones cutáneas positivas o causan dolor cuando se aplican tópicamente a úlceras aftosas (301). Sin embargo, la manipulación dietética raramente mejora de forma significativa la EAR (127, 306).

Otro aspecto histórico que la mayoría de los estudios aportan es la asociación de *traumas mucosos orales* con aftosis en personas susceptibles (305); de tal forma que en ciertas personas, un trauma puede iniciar la aparición de aftas (245).

Un hecho adicional interesante es la relación inversa entre el *tabaco* y la EAR (10, 269), siendo infrecuente la EAR cuando existe queratinización mucosa (18, 249) o en pacientes fumadores (36, 72).

Una minoría de mujeres con EAR presentan *ulceraciones orales cíclicas relacionadas con la fase luteínica del ciclo menstrual*, presumiblemente modulado por niveles cambiantes de progestágenos (67, 86, 266), dado que en estos casos la incidencia de EAR parece no estar relacionada con *factores psicológicos* (86) a pesar de algunas evidencias de que el *estrés* puede precipitar la EAR en otras personas susceptibles (196, 272).

– CLINICA

Las características clínicas de la EAR son de importancia esencial dado que no existe ningún método de diagnóstico de laboratorio fiable. Estas características son la recurrencia de una o varias úlceras orales, dolorosas, superficiales y redondeadas a intervalos de unos pocos meses a unos pocos días.

La primera descripción clínica de EAR fue publicada por Mickulicz y Kummel

en 1898 (193), y describió la variedad que hoy conocemos como aftas menores.

Desde entonces han sido numerosos los intentos para clasificar las diferentes variedades de EAR, pero debido, generalmente, a la confusa nomenclatura empleada (aftas, aftoides, aftosis, aftas benignas, malignas, etc.) no han tenido mucho seguimiento (115, 116, 137, 214), y actualmente la clasificación más difundida y aceptada es la que propuso Lehner en 1968 (170, 171), modificada posteriormente por Cooke (50), y que ha sido utilizada por numerosos autores como referencia en posteriores trabajos (44, 234).

Según esto, las EAR se clasifican en tres variedades:

* *Aftas menores* (EARMi), que es la forma más común, aproximadamente en el 80 % de los casos. Tienen un tamaño inferior a un cm de diámetro y se agrupan de una a cinco lesiones, curando en 10-14 días sin secuelas. La EARMi generalmente aparece



Figura 7. Afta de tipo menor a nivel de mucosa labial.

en la mucosa labial y bucal y en el suelo de la boca; pero son poco frecuentes en la encía, paladar y dorso de lengua (Figura 7)

* *Aftas mayores* (EARMa), conocida por algunos autores como enfermedad de Sutton o Periadenitis mucosa necrótica recurrente, que corresponde aproximadamente al 10 % de los casos; se caracteriza por la aparición de úlceras de un tamaño superior a un cm de diámetro, que de hecho pueden acercarse a los tres cm. La EARMa tiene predilección por los labios, paladar blando e istmo de las fauces, pero puede afectar a cualquier lugar. Las úlceras de la EARMa persisten unas seis semanas y frecuentemente curan con cicatrización. Tiene su instauración después de la pubertad y tiene un curso crónico, persistiendo durante veinte años o más (Figura 8).

* *Aftas o úlceras herpetiforme* (UH), que corresponde al 10 % restante, caracterizada por la aparición de múltiples, incluso a veces más de 100 úlceras, de un diáme-

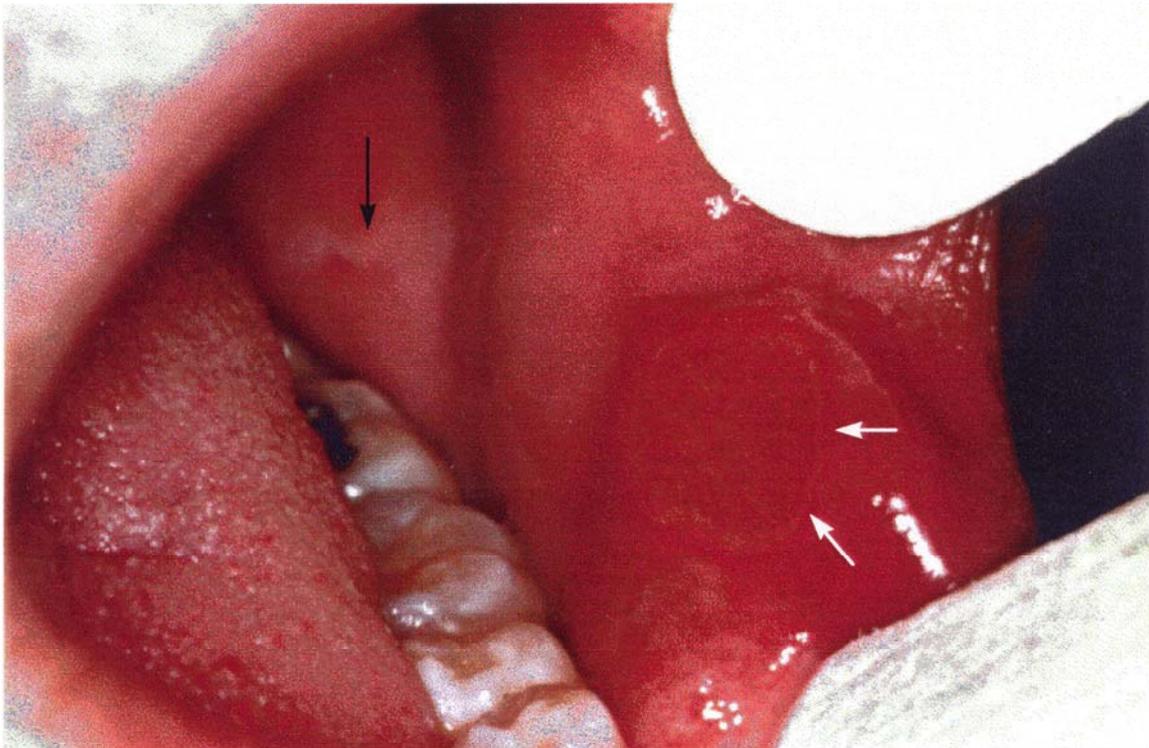


Figura 8. Afta de tipo maior a nivel rocomisural (flecha blanca). La flecha negra señala la línea de oclusión. En ocasiones, las aftas se asocian a zonas de *mordisqueo*.

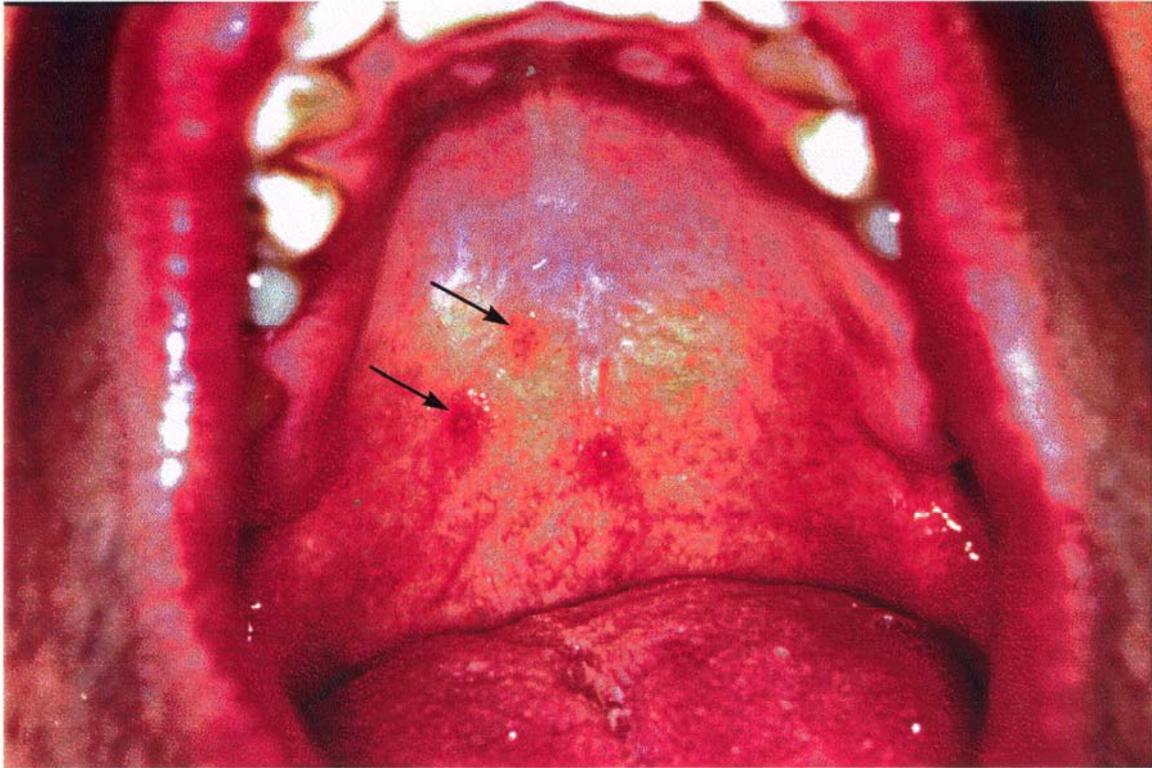


Figura 9. Aftas de tipo herpetiforme en paladar blando.

tro aproximado de 1-2 mm. El tiempo de cicatrización de las lesiones individuales oscila entre 7 y 10 días, aunque en ocasiones tiende a agruparse, con lo cual se alarga el tiempo de cicatrización. La UH tiene predilección por el sexo femenino, con una edad de instauración más posterior que los otros tipos de EAR (Figura 9).

Bagán y cols. en 1991 (14), en un estudio sobre 93 pacientes describe un 71% de EARMi, 21.5% de EARMa y 7.5% de UH. El número de recurrencias es mayor en los casos de UH, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas; si existía en cambio, significación en cuanto a la duración de las lesiones, siendo máxima en la EARMa. Las características de los diferentes tipos de EAR quedan reflejadas en la Tabla II (259).

Estas tres presentaciones clínicas pueden ser manifestaciones de una enfermedad o representar un espectro de enfermedades orales que se manifiestan con úlceras recurrentes.

TABLA II . CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES TIPOS DE EAR

	EARMi	EARMa	UH
Sexo	M = H	M = H	M > H (?)
Edad de instauración	10 - 19	10 - 19	20 - 29
Número de úlceras	1-5	1 - 10	10 - 100
Tamaño de las úlceras (mm)	<10	>10	1-2*
Duración(días)	4 - 14	>30	>30
Tasa de recidiva (meses)	1-4	< mensual	< mensual
Localización	labios, mejilla,	labios, mejilla, lengua, paladar, faringe	labio, mejilla, lengua, paladar faríngeo, suelo de boca
Cicatrices	infrecuentes	infrecuentes	pueden aparecer des- pués de la fusión de las úlceras

* Puede ser mayor si existe fusión de úlceras

Las aftas asientan sobre superficies de mucosa no queratinizada: Mucosa labial y bucal, superficies lateral y ventral de la lengua, suelo de la boca, paladar blando y mucosa orofaríngea. No obstante, ocasionalmente, pueden empezar en mucosa no queratinizada, para posteriormente extenderse a la encía, bermellón labial, dorso de la lengua o paladar duro.

Además de los casos de EAR descritos anteriormente, las aftas pueden presentarse como un signo más dentro del cuadro clínico de una enfermedad. Por este motivo, autores como Cohen en 1980 (44) propusieron añadir un cuarto grupo al cuadro general para el caso particular de las aftas que aparecen en el *síndrome de Behçet*.

Este cuadro fue descrito por el dermatólogo turco Hulusi Behçet en 1937 (22), que investigó sobre la individualidad clínica de un cuadro que había sido observado con anterioridad y que se caracterizaba por aftas bucales más frecuentemente bucogenitales, asociadas a manifestaciones sistemáticas diversas, y que él creyó producido por virus.

Tradicionalmente se ha considerado una entidad anatomoclínica compleja caracterizada por tres grupos de síntomas principales:

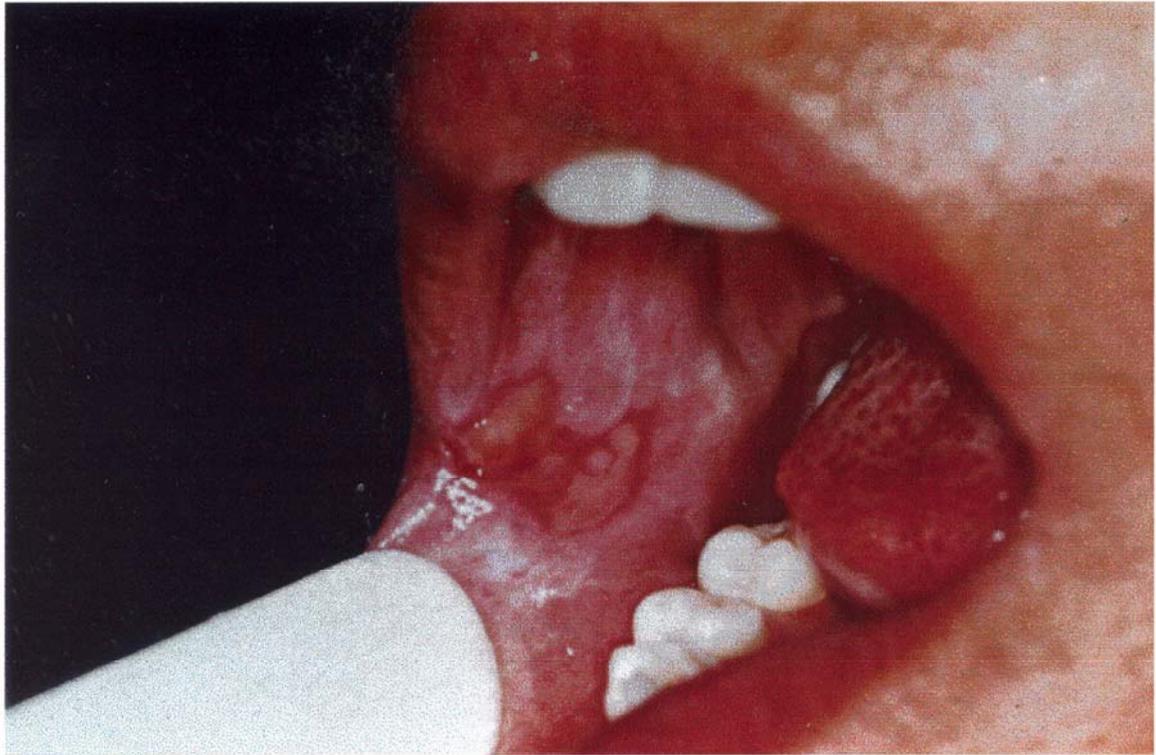


Figura 10. Lesión a nivel de mucosa bucal en el síndrome de Behçet de tipo muco-cutáneo.

* Úlceras orales, que es el hallazgo más constante y la manifestación inicial en el 60% de los casos.

* Úlceras genitales en pene, escroto, vulva, periné, cara interna de muslo, etc., y

* Lesiones oculares sobre todo uveítis recurrente con hipopion, y a veces queratitis, conjuntivitis, retinitis, etc.

Además puede tener manifestaciones cutáneas (eritema nodoso, foliculitis, etc.), vasculares (tromboflebitis), articulares (artralgias), gastrointestinales, cardiopulmonares y del sistema nervioso central.

Suele afectar entre los 10 y 45 años, más frecuente en varones y la mayoría de los casos se dan en Oriente Medio o en sujetos de raza judía (6, 24, 44, 104, 185, 202).

Actualmente para llegar al diagnóstico de síndrome de Behçet se considera que deben estar involucrados dos o más de las localizaciones principales, y se clasifica en cuatro tipos con diferente pronóstico cada uno de ellos:

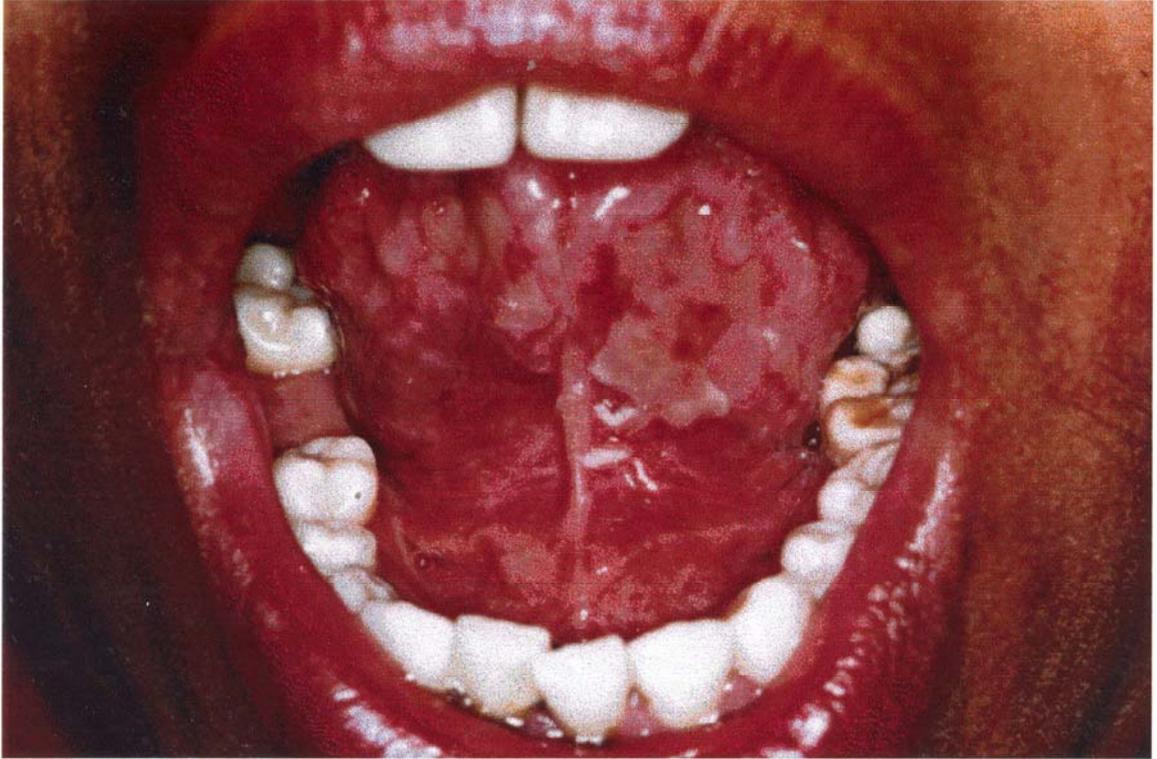


Figura 11. Lesiones en superficie ventral de lengua en el síndrome de Behçet de tipo muco-cutáneo.



Figura 12. Manifestaciones cutáneas en el síndrome de Behçet.

* Tipo muco-cutáneo, con manifestaciones orales, genitales y/o cutáneas (Figuras 10, 11 y 12).

* Tipo articular, con afectación de las articulaciones y dos o tres de las manifestaciones muco-cutáneas.

* Tipo neurológico, con afectación cerebral y alguna o todas de las lesiones encontradas en los tipos muco-cutáneo y articular.

* Tipo ocular, con uveítis y alguna o todas las manifestaciones de los tipos muco-cutáneo, articular y neurológico (151)

El sustrato anatómico del Behçet parece ser una vasculitis (24, 112). Lo que no está claro es si realmente puede considerarse a las úlceras orales del Behçet como la misma entidad que las EAR.

Hay autores como Griffin (112) o Lehner y cols. (172) que piensan que ambas están dentro del mismo espectro de enfermedad, sostenido por hechos como el que los pacientes de EAR comparten con pacientes del tipo muco-cutáneo de Behçet una frecuencia significativamente elevada del antígeno de histocompatibilidad HLA-B12,

Por el contrario, otros autores como Fine (90) y Ozbakir y cols. (217) piensan que son dos entidades diferentes y que no comparten los mismos antígenos de histocompatibilidad, siendo más frecuente el HLA-L 5 en el Behçet y el HLA-DR4 en EAR.

Recientemente Schreiner y Jorizzo (262) han descrito una entidad llamada *aftosis compleja*, y que según ellos, requiere un seguimiento muy de cerca, ya que parece que tienen riesgo de desarrollar un cuadro de Behçet.

Cohen (44) también propuso que aparte de los tres tipos principales de EAR, y de las asociadas al Behçet, podía añadirse un quinto grupo incluyendo las *aftas asociadas a neutropenia cíclica*, si bien este último añadido no ha sido muy aceptado. En 1960 Gorlin y Chaudhry (103) describieron que los pacientes con esta enfermedad cada tres semanas aproximadamente tenían un marcado descenso de neutrófilos en sangre perifé-

TABLA III. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES
528.2 ESTOMATITIS AFTOSA
528.20 Aftas menores (aftas de Mikulicz, úlcera aftosa recurrente, estomatitis aftosa)
528.21 Estomatitis herpetiforme (erupción herpetiforme de la boca)
EXCLUYE: gingivoestomatitis herpética 054.2X y dermatitis herpetiforme 694.00
528.22 Aftas mayores necrótica recurrente (aftas de Sutton, estomatitis aftosa cicatrizal)
528.23 Aftas de Bednar.
528.24 Ulceración traumática.
EXCLUYE: ulceraciones traumáticas de la lengua 529.01 y ulceraciones de la lengua 529.09
528.28 Otras.
528.29 Sin especificación.

rica y concomitantemente aparecían úlceras orales indistinguibles de las de la EAR aparte de una destrucción de estructuras de soporte que les conducía a formas especiales de enfermedad periodontal. Estos hallazgos han sido observados posteriormente por otros autores (57).

La Organización Mundial de la Salud, en su última edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades aplicada a Odontología y Estomatología* publicada en 1978, y en su versión en español, publicada en 1985 (213), incluye a las aftas orales recurrentes dentro del grupo IX: "*Enfermedades del aparato digestivo*", subtitulando "*Enfermedades de la cavidad bucal, de las glándulas salivares y de los maxilares*". Dentro de estas las incluye en el grupo 528: "*Enfermedades de los tejidos blandos de la cavidad bucal, excepto las lesiones específicas de las encías y de la lengua*" y las clasifica como se especifica en la Tabla III.

Con lo cual vemos que la OMS sigue fundamentalmente las clasificaciones propuestas por Lehner (170, 171) y Cooke (50), añadiendo otros tipos y sinonimias que, en nuestra opinión, no ayudan a aclarar la confusión existente sobre el tema.

Con todo lo visto hasta el momento nos damos cuenta de que nos encontramos

ante una enfermedad compleja que parece presentarse bajo una confusa variedad de manifestaciones clínicas; y hay autores como Samson y cols. (250) que piensan que el que las úlceras aftosas se encuentren principalmente en la cavidad oral, pero sea posible que se presenten lesiones similares en cualquier parte del organismo, está de acuerdo con la teoría unicista que postuló Touraine en 1941 (286), el cual consideraba que las aftas orales recurrentes y el síndrome de Behçet eran los dos extremos de un mismo "espectro aftoso".

– DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial habrá de establecerse con las lesiones que presentan erosiones/ulceraciones múltiples (15, 16) (Tabla IV).

1. Lesiones por agentes físicos y químicos. En ambos casos no existen grandes problemas para su diagnóstico diferencial, ya que hay una clara relación causa-efecto entre el inicio de la aplicación de estos agentes y el desarrollo de las lesiones.

TABLA IV.-DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS AFTAS
<ul style="list-style-type: none"> – <i>Lesiones por agentes físicos y químicos</i> <ul style="list-style-type: none"> Lesiones por radioterapia Lesiones por contacto directo de fármacos con la mucosa oral Lesiones por quimioterapia – <i>Infecciones víricas de la cavidad oral</i> <ul style="list-style-type: none"> Primoinfección herpética por herpes simple Herpes intraoral recurrente Herpes varicela-zoster Herpangina Enfermedad boca, mano, pie – <i>Enfermedades mucocutáneas</i> <ul style="list-style-type: none"> – Carácter crónico <ul style="list-style-type: none"> Penfigo Penfigoide benigno de las mucosas Liquen plano oral Lupus eritematoso – Carácter agudo <ul style="list-style-type: none"> Eritema exudativo multiforme

Dentro de las primeras destacaremos las erosiones o ulceraciones múltiples en la cavidad oral por las *radiaciones*. En dependencia de la dosis y del tiempo de irradiación aparece un eritema con formación de placas blandas, sobre todo en las mucosas labial y yugal y la lengua, que acaban produciendo ulceraciones. Estas son múltiples, muy dolorosas y localizadas próximas a la zona de irradiación, desapareciendo una vez finalizada ésta.

Las erosiones ocasionadas por agentes químicos se deben en particular a los *fármacos quimioterápicos* y se caracterizan por ser múltiples, profundas, grandes, necróticas y con una inflamación mínima en su base. Se originan, por un lado, por la acción directa lesiva de los citostáticos sobre las células epiteliales y, por otro, por la depresión medular que ocasionan estos medicamentos; desaparecen tras suprimir estas medicaciones.

2. Infecciones víricas de la cavidad oral. Sus lesiones características son las vesículas y posteriores ulceraciones múltiples. La más frecuente de todas es la infección por el virus del herpes simplex (VHS), que tiene dos formas de presentación clínica: la primoinfección herpética y el herpes recurrente.

La *primoinfección herpética*, que aparece en niños pequeños (1 a 5 años) y cursa con una afectación del estado general (fiebre alta, artralgias, malestar general, cefalea y aparición de adenopatías) seguida de una gingivoestomatitis en la que apreciamos unas encías rojas, tumefactas y hemorrágicas; el cuadro es muy doloroso y cura de forma espontánea en 8-10 días. Esta forma clínica no presenta problemas para diferenciarla de las aftas. sobre todo por la fiebre, las adenopatías, las vesículas y especialmente la afectación gingival de forma generalizada; ninguna de ellas aparece en la EAR (Figuras 13, 14 y 15).

El *herpes recurrente* es una reinfección que se produce en un individuo tras pasar clínica o subclínicamente un primer contacto con el VHS. Las lesiones pueden



Figura 13. Afectación labial en la primoinfección herpética.

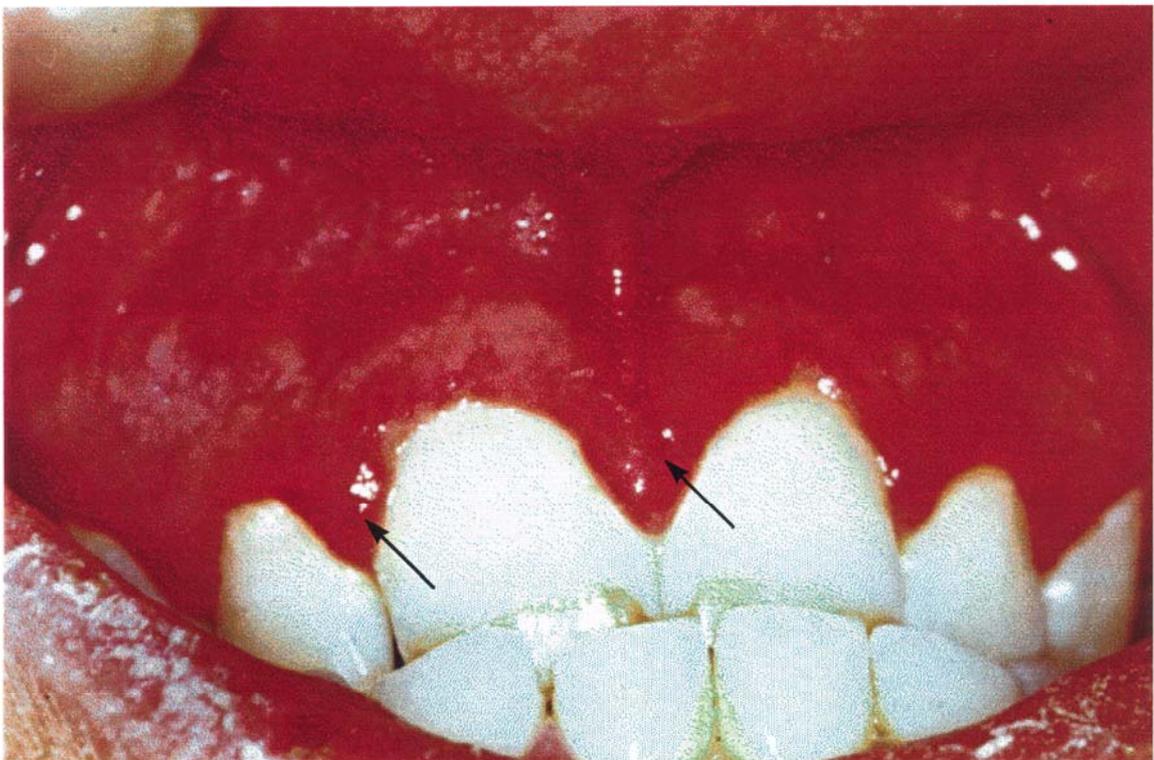


Figura 14. la gingivostomatitis herpética constituye la afectación más característica de la primoinfección herpética. Junto con la aparición de adenopatías y la afectación del estado general nos dan el diagnóstico diferencial.

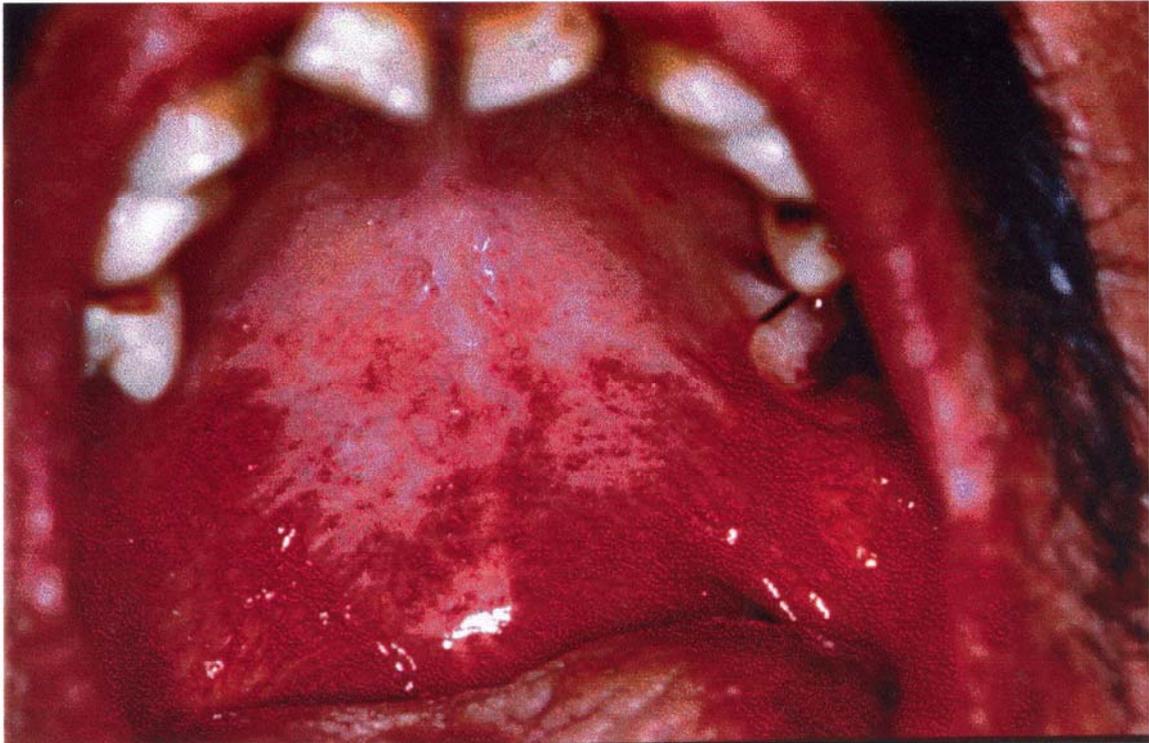


Figura 15. Las lesiones del paladar blando no pueden distinguirse clínicamente de las aftas de tipo herpético. El diagnóstico diferencial vendrá dado por la clínica acompañante.

afectar los labios (Figura 16), con formación de vesículas con un contenido seroso que al romperse forman costras, o bien aparecer de forma simultánea o aislada en el interior de la cavidad oral (Figura 17). Se forman vesículas que se rompen en las primeras horas y originan úlceras o erosiones múltiples, arracimadas y con tendencia a confluír confiriendo un aspecto circinado o irregular. Es característica la afectación de la encía masticatoria o queratinizada. El herpes recurrente intraoral es con toda seguridad el proceso que más se presta a confusión con las aftas; sin embargo, la presencia de vesículas y su morfología nos ayudarán a diferenciarlo de las aftas. En caso de duda podemos recurrir al cultivo vírico, a la citología exfoliativa o a la histopatología, si bien es imprescindible que las muestras para cultivo o estudio citológico se tomen en la fase precoz, pues de lo contrario podemos encontrar muchos resultados falsos negativos. En la citología e his-



Figura 16. Característica afectación cutánea del herpes recurrente, con la presencia de vesículas agrupadas en racimos.

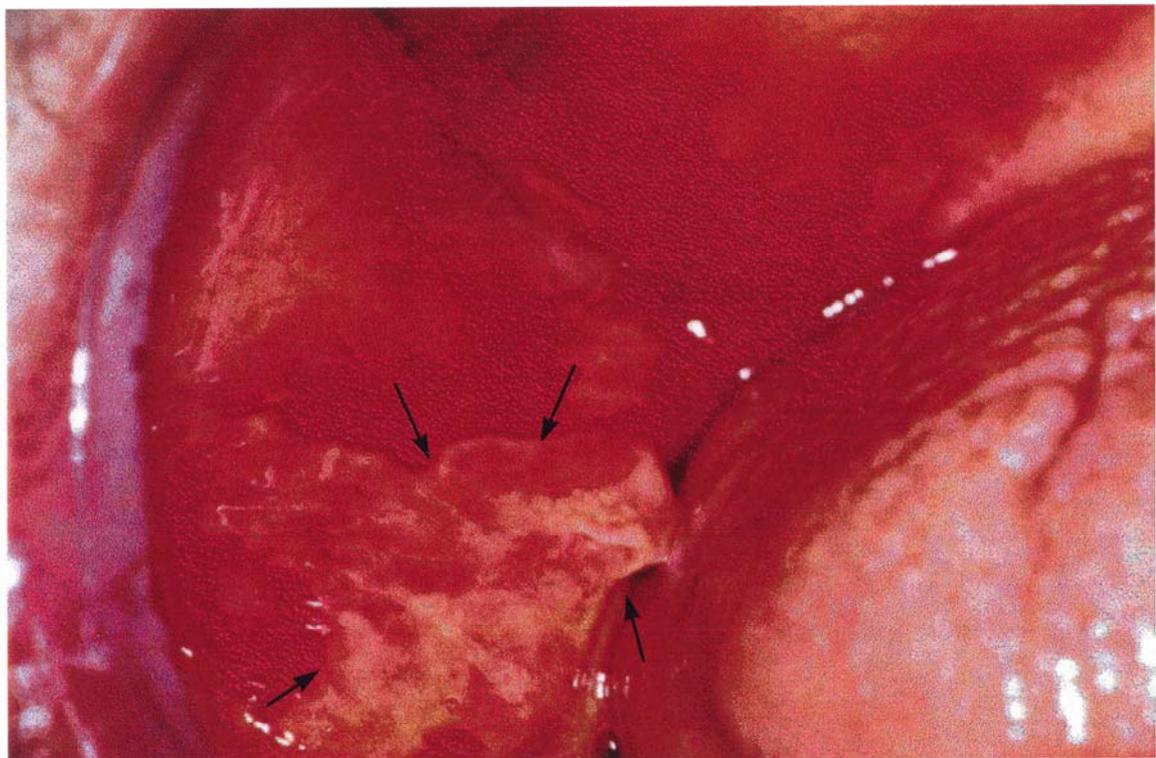


Figura 17. Las flechas señalan una lesión de herpes recurrente en mucosa bucal.

tología de los herpes se detectan células gigantes multinucleadas, hecho que no aparece en las aftas.

Las infecciones por el *virus del herpes varicela-zoster* (VVZ) son menos frecuentes que las anteriores y se observan en personas de más de 60 años y a menudo afectadas por algún tipo de enfermedad debilitante o inmunodeficiente. Sus manifestaciones clínicas intraorales son similares a las del herpes simple, destacando la unilateralidad de las lesiones, su más larga evolución y su mayor componente necrótico o agresivo, que puede llegar incluso a la necrosis del hueso alveolar con pérdida de piezas dentarias. Existen lesiones simultáneas en la boca y la piel, teniendo estas últimas forma de vesículas o ampollas; por otra parte, el paciente experimenta un dolor neurítico unilateral en esa rama trigeminal donde están localizadas las lesiones. Todo ello, como vemos, hace inconfundible este cuadro con el típico de aftas que antes definimos.

La *herpangina* es una enfermedad vírica aguda, de principio brusco, con fiebre y pequeñas lesiones papulovesiculosas grisáceas sobre una base eritematosa que dan lugar a úlceras localizadas sobre todo en el paladar blando, los pilares amigdalinos y la úvula. Es propia de niños pequeños que, además de la fiebre, pueden tener dolor de garganta. Cura de forma espontánea en el plazo de 1 semana. Las aftas son siempre erosiones recurrentes y no existe fiebre.

La *enfermedad mano-pie-boca* está producida por el virus Coxsackie, sobre todo el A 16, que se presenta en los niños con carácter epidémico y cuyas manifestaciones clínicas más importantes son febrícula, cefalea, malestar general y exantema cutáneo. El nombre de la enfermedad hace referencia a la presencia simultánea de lesiones maculopapulosas en las manos, los pies y la mucosa oral. En la boca aparecen vesículas pequeñas y múltiples que al romperse producen ulceraciones y se localizan en faringe, amígdalas, paladar duro. Encías, lengua y mucosas labiales. En las aftas, siempre que no sea un síndrome de Behçet, recordemos la ausencia de afectación cutánea.



Figura 18. La aparición de vesículas y erosiones a nivel labial en el eritema multiforme puede plantearnos dificultades en el diagnóstico diferencial en la EAR.

.3. Enfermedades mucocutáneas. Es muy fácil su distinción de aquellos procesos que tienen un carácter crónico como el liquen plano, los pénfigos, los penfigoides y el lupus eritematoso, ya que en las aftas, aunque presenten brotes de lesiones muy seguidos, siempre podemos observar que éstas al cabo de 8-10 días desaparecen como lesiones individuales, aun cuando inmediatamente vuelva a salir otra lesión muy próxima a la antigua.

Con la entidad que cabría establecer el diagnóstico diferencial es con el eritema multiforme (Figuras 18, 19 y 20). En efecto, esta entidad cursa de un modo agudo y se resuelve, como las aftas, en unos días de forma espontánea; sin embargo, las lesiones son multiformes con caracteres variables desde una presentación en forma de máculas hasta ampollas, vesículas, erosiones y costras serohemáticas, con diferentes localizaciones en el organismo. En las aftas recordemos que sólo hay erosiones. Por si existe alguna duda, en el eritema multiforme se observan histológicamente ampollas subepiteliales o intraepiteliales, así como fenómenos de necrosis epitelial, mientras que en las aftas sólo hay



Figura 19. Lesiones cutáneas características del eritema multiforme.



Figura 20. La afectación pluri-orifical nos dará el diagnóstico diferencial entre eritema exudativo multiforme y EAR.

una pérdida de epitelio sin otros signos que una profusa infiltración de células inflamatorias.

– TRATAMIENTO

Se han efectuado diferentes revisiones amplias y completas sobre la EAR (12, 58, 70, 71, 251, 259) en las que se desarrollan las diversas modalidades terapéuticas utilizadas desde hace años en las aftas. El objetivo fundamental del tratamiento consiste en evitar que vuelvan a presentar brotes o recurrencias. Si no podemos conseguir esto, por lo menos intentaremos reducir la sintomatología, disminuir el tamaño de las lesiones y su duración, y sobre todo aumentar los períodos intercrisis.

Antes de emplear el arsenal terapéutico de que disponemos, no es menos importante que efectuemos un adecuado estudio etiopatogénico (81), que proponemos realizar en el orden siguiente.

1. Comprobar si las lesiones aftosas forma parte de un síndrome o una enfermedad general.

– **Síndrome de Behçet.** En primer lugar descartaremos que las aftas sean parte de esta enfermedad sistémica, que, como sabemos, presenta como criterios mayores para realizar su diagnóstico las úlceras orales, genitales y oftalmológicas (241). Así pues, ha quedado admitido que para diagnosticar un síndrome de Behçet se precisa la existencia de úlceras orales más dos de las siguientes alteraciones: ulceraciones genitales recidivantes, lesiones oculares típicas, lesiones cutáneas y prueba de patergia positiva (145).

Por tanto, si se demuestra que las lesiones corresponden a un síndrome de Behçet, el paciente debe ser tratado de forma sistémica en base a los síntomas y signos que presente o, lo que es lo mismo, dependiendo de la afectación de órganos corporales. Por ello, es frecuente que intervenga el reumatólogo debido a la frecuencia de la artritis reumatoide, el oftalmólogo, el ginecólogo, el dermatólogo y, cómo no, el odontoestomatólogo, para el control de las ulceraciones orales.

– **Neutropenia cíclica.** Esta enfermedad cursa con lesiones orales en todo equiparables a las que suceden en una EAR (160, 240, 258). En el supuesto de que nuestro paciente tenga los brotes de aftas muy repetitivos o cada 3 semanas coincidiendo con infecciones cutáneas, debemos efectuar análisis de sangre cada 21 días en busca de una neutropenia que coincida con las lesiones orales. En caso afirmativo se remitirá al enfermo al hematólogo, quien efectuará un tratamiento sistémico de la enfermedad que secundariamente controlará la afectación oral.

– **Enfermedades digestivas.** Ya hemos comentado que la EAR puede asociarse con problemas digestivos como la colitis ulcerosa (8, 156), proceso que en todo caso habrá que descartar.

– **Otras enfermedades sistémicas.** Se trata de descripciones esporádicas en la literatura de enfermedades o síndromes que cursan con ulceraciones/erosiones orales. Así, tenemos el *síndrome mágico*, que cursa con úlceras orales y genitales junto con inflamaciones de los cartílagos (policondritis recidivantes) (163, 215). Otro proceso es el *síndrome de fiebre periódica*, conocido en la literatura anglosajona como *síndrome PFAPA* que cursa con fiebre periódica, faringitis, adenitis y estomatitis aftosa, descrito por Marshall y col. (182). Este cuadro se caracteriza por la aparición brusca con fiebre, malestar general, cefalea y dolor abdominal. Entre los datos de laboratorio, leucocitosis y elevación en la velocidad de sedimentación globular, pero con niveles normales de Inmunoglobulinas. Es un cuadro benigno, sin secuelas a largo plazo; de causa desconocida pues no se han encontrado evidencias de patógenos bacterianos, víricos u hongos. En la literatura se ha discutido el posible tratamiento con cimetidina, pero los resultados son controvertidos (255)

En el caso de sospechar algunos de estos síndromes en base a la clínica, se buscará la colaboración de los especialistas correspondientes para calificarlos y posteriormente tratarlos.

2. Analizar la existencia de factores precipitantes sistémicos o locales en el desarrollo de EAR.

– **Valorar las deficiencias hemáticas.** La sustitución hematínica puede ser útil en pacientes con deficiencia hematínica de causa desconocida (242,304).

Si se trata de una *deficiencia de hierro*, administraremos sulfato ferroso en tabletas en dosis de 200 mg dos veces al día. Si el *déficit es de ácido fólico*, daremos tabletas de éste en dosis de 5 mg/día. La *vitamina B*, se suplementa en inyecciones (1.000 microgr una al mes y repitiendo una cada 2-3 meses. La *vitamina B*, se administra en tabletas, 300 mg/día durante 4 semanas.

– **Comprobar la influencia de la dieta en el desarrollo de las aftas.** Aunque Eversole y col. (82) no pudieron demostrar relación alguna entre los alimentos que tomaban los pacientes con aftas y la precipitación de las lesiones, concretamente en lo que se refiere a los *tomates, las fresas y las nueces*, otros autores (127, 205, 306) sí demostraron el papel desempeñado por algunos alimentos en las aftas, de forma que si se identifica, eliminándolo de la dieta, pueden obtenerse importantes mejorías. Por tanto, hay que analizar el papel de los alimentos en la EAR.

– **Investigar si existe intolerancia al gluten.** En 1991 O'Farrelly y col. (207) señalaron que la elevación de los niveles séricos de alfa-gliadina podría ser utilizada para identificar a los pacientes con EAR que responderán bien a la eliminación del gluten. Por ello creemos que sería útil realizar esta prueba y en afirmativo diseñar una dieta sin gluten.

– **Traumatismos orales.** Son muchos los pacientes con EAR que refieren aparición de lesiones cada vez que sufren algún traumatismo en la mucosa oral, a veces accidental, como puede ser una automordedura (Figura 21) o bien la simple manipulación en la consulta dental. Evidentemente son circunstancias difíciles de prever, pero, en todo caso, deben ser tenidas en cuenta tanto por el paciente como por el profesional. Este últi-

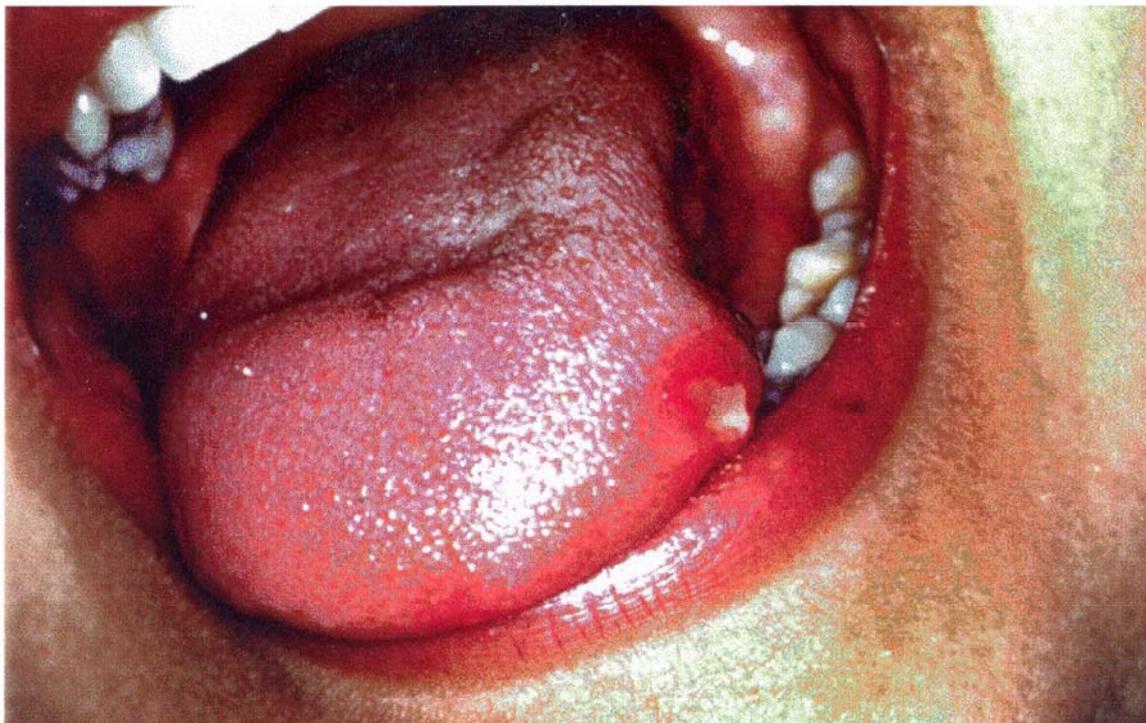


Figura 21. Los traumatismos orales con frecuencia son el factor desencadenante en las crisis de EAR, como en este caso donde se aprecia un afta en el borde lingual secundario a mordida.

mo ha de prestar especial atención a las lesiones por decúbito producidas por los aspiradores, espejos y otros instrumentos, así como los aparatos de ortodoncia.

3. Tratamiento farmacológico. Tendremos que emplear fármacos para el tratamiento directo de las lesiones cuando, tras analizar los factores precipitantes sistémicos y locales, no consigamos hallar asociación alguna, o bien si, aun encontrando aquéllos e intentando tratarlos, las aftas siguen apareciendo. No existe un tratamiento específico para la EAR. Los síntomas se pueden reducir, pero no es posible prevenir de forma fiable la recidiva. No está justificada la eliminación quirúrgica de las úlceras y se desconoce el valor del desbridamiento físico de dichas úlceras (233).

Se han utilizado múltiples medicaciones para tratar la EAR; sin embargo, pocas de ellas han demostrado ser auténticamente eficaces, lo que explica la gran variedad de pautas terapéuticas recomendadas (Tabla V) (15).El tratamiento se puede plantear desde un punto vista local o con fármacos que ejerzan su acción a general. En este apar-

TABLA V. TRATAMIENTO DE LAS AFTAS

TABLA V. TRATAMIENTO DE LAS AFTAS	
Comprobar si las lesiones aftosas forman parte de un síndrome o una enfermedad general	
<i>Analizar la existencia de factores precipitantes sistémicos o locales en el desarrollo de la EAR</i>	
Valorar deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B ₁₂	
Comprobar la influencia de la dieta	
Investigar si existe intolerancia al gluten	
Evitar traumatismos locales	
Tratamiento farmacológico	
Local	Antisépticos: gluconato de clorhexidina Antibióticos: tetraciclinas tópicas Corticosteroides tópicos Benzidamina Carbenoxolona Alfa-P-interferón humano Ciclosporina tópica Ácido 5-aminosalicílico tópico Amlexanox
General	Talidomida Glucocorticosteroides Colchicina Levamisol Inmunosupresores Factor de transferencia Gammaglobulinas Isoprinosina Longovital Ácido cromoglicólico y cromoglicato disódico Sulfato de zinc Interferón Aciclovir Etreinato Anapsos AM3 Pentoxifilina
Otros tratamientos	
Laserterapia	

tado expondremos, de forma global, el arsenal terapéutico de que disponemos.

a. Terapéuticas locales. El tratamiento local de las aftas incluye:

1. **Antisépticos.** Los antisépticos de mayor uso son:

– *Gluconato de clorhexidina.* La clorhexidina es un antiséptico que se presenta bien como colutorio al 0,2 % o en forma de gel al 1 %. Se recomienda usar el colutorio enjuagándose la boca con 10 ml durante 1 min tres veces al día después de las comidas,

mientras que el gel debe ser aplicado de manera tópica también tres veces al día. Parece ser que el colutorio, por su más fácil manejo y su distribución por toda la boca presenta mejores resultados que el gel. La acción antiséptica de la clorhexidina evitaría la sobreinfección de las ulceraciones aftosas y aceleraría, por tanto, su curación. Hunter y Addy (1, 2, 3, 140) han demostrado el efecto beneficioso de la clorhexidina tras compararla con un placebo; por el contrario, Matthews (187) no ha observado diferencias en los efectos beneficiosos de la clorhexidina comparándola con el hidrocloreuro de *benzidamina* y un placebo. Sin embargo, el colutorio de benzidamina (o gel de lignocaina) puede producir un alivio de dolor transitorio en el EAR severo. En la práctica clínica, tanto la clorhexidina como la benzidamina parecen ser útiles en el tratamiento del EAR.

Clinicamente, los colutorios con gluconato de clorhexidina acuoso parecen tener algún efecto en el tratamiento de la EAR. La clorhexidina puede reducir el número de días con úlcera, aumentar los días libres de úlcera y el intervalo entre los brotes de ulceración pero no puede prevenir la recurrencia de las úlceras.

– *Hexetidina*. La utilización de este análogo de la clorhexidina para el manejo de la EAR ha atraído poco la atención. Chadwick y col. (53) realizaron un estudio cruzado, a doble ciego, controlado con placebo para evaluar el efecto de un colutorio de hexetidina al 0.1% en el tratamiento de la EARMi, sin resultados muy satisfactorios.

– *Estimulantes del sistema peroxidasa*. Las enzimas como la aminoglucosidasa y la glucosidasa generan la producción de peroxidasas capaces de activar la lactoperoxidasa salival, que es la que presenta propiedades antimicrobianas. Los primeros estudios tuvieron unos resultados prometedores iniciales, pero los métodos terapéuticos que suponen la mejora de sistema de peroxidasa salivales no obtuvieron resultados concluyentes (64, 68). Los estudios con dentífricos con estas enzimas, han conseguido en algunos casos una remisión de las molestias y duración de las lesiones (251). En la actualidad se está estudiando un colutorio modificado (133).

– *Listerine*[®]. Entre los componentes de este colutorio antimicrobiano se encuentra el ácido benzoico, el salicilato de metilo, diferentes esencias y un 96% de alcohol. Meiller et al. al estudiar los efectos de su empleo durante un periodo de 6 meses, llegaron a la conclusión clínica de que su uso produce una reducción de 2 días en la duración de las lesiones de la EAR y también una disminución en el dolor máximo durante la progresión de las lesiones.

– *Ora-5*[®]. Es la forma comercial de un antibacteriano de acción tópica compuesto por sulfato de cobre, yodo, yoduro potásico y un 1.5% de alcohol, puede ser útil para mejorar el dolor, el tamaño y la duración de las aftas. El mecanismo exacto por el cuál actúa es incierto. El efecto antiálgico puede deberse a la disminución de la infección bacteriana en la lesión o a la coagulación de las proteínas superficiales en la úlcera debido al sulfato de cobre (59).

2. Antibióticos.

– *Tetraciclinas tópicas*. Las tetraciclinas tópicas pueden reducir la severidad de las úlceras pero no modifican la tasa de recurrencia de la EAR (64, 107, 117, 129). El contenido de una cápsula de 250 mg de tetraciclinas se disolverá en 10 ml de agua, manteniéndolo en la boca, próximo a las erosiones, durante varios minutos y repitiendo el proceso varias veces al día; esta forma de aplicación es especialmente útil en el tipo herpetiforme de aftas (259). En algunos casos se han obtenido buenos resultados utilizando la tetraciclina sola (106) o asociada con anfotericina (64).

3. Corticosteroides tópicos. Los corticoides son probablemente el arma terapéutica más valiosa que tenemos en la actualidad para controlar los brotes de estomatitis aftosa. La administración de corticoides por vía local puede efectuarse mediante colutorios, pomadas, geles, aerosoles, infiltraciones perilesionales o comprimidos para disolver en la boca. Sus efectos son especialmente beneficiosos cuando la aplicación se realiza en la fase inicial de la ulceración, siendo muy escasas las reacciones adversas.

En *pomada* se utiliza la triamcinolona al 0,05-0,1 %, propionato de clobetasol al 0,025 % (177) o bien fluocinolona al 0,05-0,1% (224) tres a cinco veces al día. Si en lugar de emplear el orabase se utiliza la glicirricina, los resultados parecen ser incluso más ventajosos (225).

En *suspensión acuosa* de triamcinolona al 0,1-0,2 %, enjuagarse con 5 ml de preparado cuatro veces al día y luego expulsarlo, sin tragar. Se hará después de las comidas y antes de acostarse, con la precaución de no tomar nada por vía oral durante 1 hora (295).

También se han aplicado los corticoides en forma de *geles* conteniendo 17-benzoato de betametasona (191), mientras que en aquellos casos en los que el acceso a las lesiones aftosas sea dificultoso, pueden utilizarse los corticoides en forma de aerosol, también con betametasona.

Por último, las *infiltraciones perilesionales* están especialmente indicadas para las aftas del tipo mayor, dolorosas, localizadas y de cicatrización lenta. Las infiltraciones se realizarán con un preparado de triamcinolona (0,5 mg por 2,5 cm² de lesión o, lo que es lo mismo, 5 mg/ml). También se puede infiltrar hidrocortisona en dosis de 25 mg/ml. En cualquier caso, se repite la dosis cada 10 días mientras permanezcan las lesiones.

En definitiva, todos pueden reducir los síntomas y ni la hidrocortisona ni la triamcinolona causan supresión adrenal, pero las úlceras siguen recidivando (49, 91, 191, 224, 253, 308, 310).

4. Otros tratamientos locales. La *benzidamina* al 0,15 % en forma de colutorio (187) y la *carbenoxolona* (232) han demostrado su utilidad en el tratamiento de la EAR, lo mismo que las pomadas de *alfa-2-interferón* humano (123, 124), la *ciclosporina tópica* (76), *deglicirricinato* (60), *ácido 5-aminosalicílico tópico* (46) y aplicando *Amlexanox* al 5 % (111). Con este último se reduce el eritema y el dolor, así como el tamaño de las lesiones. En dos estudios muy recientes (153, 154) consecutivos, multi-

céntricos, a doble ciego, randomizados sobre la utilización clínica y la farmacocinética del *Amléxanox* al 5 % en crema oral, demuestran los autores que se acelera la curación y la resolución del dolor de la EARMi sin producir efectos adversos, especialmente si se comienza su utilización desde el efecto prodrómico.

Por último, entre las terapéuticas locales no queríamos dejar de mencionar los *dentífricos sin laurilsulfato sódico* (LSS). El LSS es un detergente sintético con efecto desnaturalizante, utilizado en los dentífricos, que también ha sido implicado en la etiología de la EAR. Herlofson y col. (130) examinaron el efecto de un dentífrico sin LSS, comparándolo con uno que lo contenía en una concentración de 1.2% y los resultados mostraron una significativa reducción en el número de las aftas al utilizar el que estaba exento de LSS y una reducción en la incidencia de las mismas de un 70%.

b. Tratamiento farmacológico general. El tratamiento general de las aftas incluye:

1. Glucocorticosteroides. La administración de corticoides por vía general rara vez está indicada en el tratamiento de las aftas, reservando aquéllos para los casos en que las medicaciones locales hayan fracasado. Se puede utilizar la *prednisona* en tabletas de 20 mg con la siguiente dosificación: 2 tabletas diarias 1 hora después de levantarse durante 5 días y luego una cada día durante 1 semana más (295).

2. Talidomida. Son muchos los autores que han demostrado la eficacia de la talidomida en el tratamiento de las aftas (77, 113, 118, 147, 184, 204, 285), probablemente por su acción inmunomoduladora. La dosis recomendada es 100 mg/día durante 2-3 meses (239), estando especialmente indicada en las aftas que no responden a los tratamientos convencionales, así como en las que acontecen en los pacientes VIH-positivos (17, 27, 126, 270, 299). No hay que olvidar su poder teratogénico y otros efectos secundarios como son el rash cutáneo, la polineuropatía, la somnolencia, el estreñimiento, el aumento del apetito, el deterioro temporal de la libido, la cefalea, las náuseas, el dolor

gástrico y la xerostomía, entre otros (146).

La talidomida puede producir la remisión o reducción en los síntomas de la EAR (77, 114, 184), sin embargo, este tratamiento no carece de peligros (165). La terapia con inhibidores de la monoaminoxidasa causó la remisión de EAR en tres pacientes (174, 243) aunque la mejoría clínica pudo haberse debido a las modificaciones dietéticas, acompañantes más que a la alteración en el estado psicológico. El empleo de talidomida o de inhibidores de la monoaminoxidasa debe plantearse cuidadosamente en el tratamiento de una condición relativamente benigna como la EAR.

3.Colchicina. Ha sido utilizada (246) en pacientes con estomatitis aftosa de tipo mayor en dosis de 0,6 mg tres veces al día, consiguiéndose una remisión que se mantuvo mientras se tomaba la medicación. También se han realizado estudios con la colchicina asociada a talidomida (97), proponiendo una dosis inicial de 100-300 mg de talidomida y 1-3 mg de colchicina. Con ello se consigue controlar la aparición de nuevas lesiones y recidivas. Se recomienda continuar con una dosis de mantenimiento de 50-100 mg de talidomida y 1 mg de colchicina.

4. Levamisol. Lehner y col. (167) realizaron uno de los primeros trabajos con este fármaco para el tratamiento de las aftas; emplearon dosis de 150 mg repartidos en tres tomas al día durante 2 días a la semana, consiguiendo tras 2 meses una mejoría significativa en el 64% de los pacientes. Algunos autores (62) también demostraron efectos beneficiosos tras la administración de levamisol. Por el contrario, otros investigadores (208) no obtuvieron los efectos beneficiosos de los autores anteriores. Así pues, dados los resultados terapéuticos controvertidos y los efectos secundarios que presenta el levamisol: náuseas, hiperosmias, disgeusia y agranulocitosis, no parece muy aconsejable su utilización en la estomatitis aftosa recidivante (63, 73, 99, 152, 197).

5.Inmunosupresores. En casos de aftas mayores de muy larga evolución (superior a los 3 meses, sin curar) se ha demostrado de gran utilidad el empleo de colutorios

de dexametasona y tabletas de azatioprina (50 mg, una tableta dos veces al día) (37).

6. Factor de transferencia y gammaglobulinas. Tanto con el factor de transferencia (265) como con las inmunoglobulinas se han descrito efectos beneficiosos en las aftas; sin embargo, se precisan, tal como indican Scully y Porter (259), estudios más amplios que ratifiquen el éxito.

7. Isoprinosina. Es una sustancia inmunorreguladora con mecanismo de acción muy similar al anapsos. Parece ser que incrementa la proporción de linfocitos T supresores, con lo que inhibe o frena las reacciones autoinmunes (251). Se han descrito buenos resultados (235), sobre todo en lo referente al dolor y a la disminución del número de recidivas. La pauta de administración propuesta consiste en 8 comprimidos diarios durante 6 días, seguido de 5-6 comprimidos, 2 días a la semana durante 6 semanas.

8-Longovital. Representa una combinación de vitaminas (vitamina A, D, E y C, niacina, ácido pantoténico y vitamina B1 B2 y B6) extractos de hierbas (semillas de calabaza, hojas de romero, pimienta roja...) y otros aditivos como lactosa, metilcelulosa, talco, gluconato cálcico, estereato de magnesio y dióxido de silicio entre otros. Tras la administración diaria de 3 tabletas de longovital durante medio año, se comprobó casi en la tercera parte de los casos una remisión completa, sin la aparición de efectos secundarios adversos (220). Su acción se inscribe en los inmunorreguladores centrándose sobre los linfocitos T, aumentando su número (221). La gran cantidad de productos presentes en el preparado impide conocer con exactitud cuál es el principio activo que ejerce mayor efecto. Probablemente, los efectos preventivos de éste pueden ser atribuidos en mayor grado a los componentes herbarios, ya en la mayoría de los pacientes en los que se obtienen resultados positivos con su empleo, la utilización regular previa de vitaminas no había tenido efecto alguno sobre las aftas. (220).

9. Acido cromoglicico y cromoglicato disódico (65, 157, 296). Con estos agentes, así como empleando *dapsona* (48, 125, 271), se han descrito buenos resultados en el

tratamiento de esta entidad, aunque se necesitan estudios más amplios que demuestren estos efectos (39). Este grupo de antihistamínicos presentan una actividad reguladora o inhibidora de la degranulación de los mastocitos. Impiden así la liberación de histamina y secundariamente cortan la cascada de liberación de productos que van a prolongar la inflamación. Así pues, en la EAR actuaría en una segunda fase de la ulceración, disminuyendo la inflamación y el dolor.

10. Sulfato de zinc. Con relación al sulfato de zinc algunos autores han señalado su utilidad (192) administrando 660 mg al día o bien combinando 300 mg orales con pomada de sulfato de zinc al 1 % (298); por el contrario, otros autores (306) no han logrado demostrar la utilidad del sulfato de zinc en las aftas.

11. Interferón. El alfa-2a interferón recombinante humano (HulFN alpha) ha demostrado ser de gran utilidad para el control de las lesiones en la EAR (143, 144, 149) utilizando 1.200 U/día las aftas fueron controladas en 2 semanas, y a pesar de que algunos casos (60 %) recidivaron, éstos se pudieron controlar con 1 semana más de tratamiento. Sin embargo, es un fármaco que hay que emplear como última alternativa debido a sus efectos secundarios.

12. Aciclovir y etretinato. El aciclovir es un nucleósido acílico, análogo a la guanina, sintetizado en 1974 por Howard Schaeffer. Inhibe específicamente la replicación de los HSV (tipo I y II), siendo unas 50 veces menos específico para el VVZ (302) y aún de menor eficacia con los virus de Epstein-Barr y citomegalovirus; para otros muchos virus es prácticamente inocuo. (78, 132, 139, 161, 200, 223, 261).

Wormser y col. (303) han demostrado la ineficacia del aciclovir en el tratamiento de la EAR, mientras que Murphy y Griffiths (203) han descrito la remisión de las aftas en pacientes que tomaban etretinato por una psoriasis pustular plantar; no obstante, se precisan estudios más profundos para demostrar su auténtica utilidad.

13. Anapsos. Es un heteróxido extraído de un helecho denominado *Polypodium*

leucotomos con efectos inmunorreguladores, utilizado en la psoriasis y la dermatitis atópica. Está compuesto por glucosa, fructosa y aglicón triterpénico. El anapsos actúa incrementando los linfocitos OKT8, sin alterar la proporción de OKT4 y OKT3. Administrado en dosis de 480 mg/día durante un período de 6 a 12 meses se han obtenido (13) los siguientes resultados: el 15 % no volvió a tener aftas mientras los pacientes fueron revisados, el 65 % mejoró y el restante 20 % se mantuvo igual.

Por último, se han descrito efectos beneficiosos con **otros fármacos** empleados por vía oral: el *AM3* es un modificador de la respuesta biológica, y tras 6 meses de tratamiento se comprobó una disminución ostensible del número de úlceras y de la duración media de las lesiones (40). La *pentoxifilina* también ha demostrado ser útil en la EAR (227, 228) empleada en dosis de 400 mg/día cada 8 horas durante unos 6 meses, observándose una ausencia de brotes en el 80 % de los casos, si bien algunos de ellos recidivaron al retirar la medicación. Hoy día se propugna su utilización en los casos de EAR concomitante con HIV+ (29, 226). Se precisan estudios más profundos para reafirmar su acción beneficiosa en las aftas.

14. Laserterapia. La terapia con rayos láser de baja frecuencia ha sido propuesta para el tratamiento de las aftas por sus efectos antiinflamatorios (251), por su acción analgésica y en base a su eficacia como bioestimulante celular e inductor cicatricial (5). Se considera un tratamiento fácil, que carece de efectos secundarios y contraindicaciones y produce una inmediata paliación de las lesiones (47). Los resultados derivados de su utilización han sido variados. (138, 311).

Álvarez y col. (5) utilizando el láser infrarrojo de arseniuro de galio sobre un grupo de 30 pacientes, llegaron a la conclusión de que la radiación láser debe ser considerada como el tratamiento de primera elección en las aftas bucales, tras la observación de la desaparición de los síntomas y la cicatrización de las lesiones en 2-3 sesiones.

El Láser de helio-neón ha demostrado también evitar el dolor de las lesiones afto-

sas, incluso desde el primer día del tratamiento, acelerando la curación de éstas. También parece presentar cierto valor en la prevención de las recidivas, pero es difícil determinar la zona e irradiación y las dosis a aplicar .

Con el láser de dióxido de carbono se ha conseguido la reducción o eliminación del dolor y la curación de todas las lesiones en 7-10 días, con un mínimo edema. No obstante, aún se ignora como modula o altera la respuesta dolorosa quimiotáctica o neurológica y cura las heridas de los tejidos enfermos bucales (45). También se ha utilizado con éxito el Láser de neodimio en los tres tipos de EAR (47).

Con todo lo visto hasta ahora con respecto al tratamiento, debemos recalcar que en algunos de los estudios previamente mencionados con diferentes pautas terapéuticas, algunos pacientes comunicaron la mejoría clínica con un placebo. Este efecto placebo combinado con la frecuentemente naturaleza limitada de la EAR aseguran que la mayor parte de pacientes en última instancia tenga una reducción en los síntomas, lo que es una suerte dado que como hemos visto, de momento no existe ninguna terapia fiable.

IV. Material y Métodos

- A. Pacientes. Criterios de inclusión
- B. Población control
- C. Métodos diagnósticos
 - Valoración clínica. Anamnesis
 - Exploración clínica
- D. Estudio hematológico
- E. Estudio bioquímico
- F. Citología oral exfoliativa
- G. Estudio tisular
 - Microscopía óptica convencional
 - Inmunofluorescencia directa
 - Estudio de inmunohistoquimia
- H. Tratamiento estadístico de los datos

A. PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la realización de este trabajo se incluyeron 100 sujetos voluntarios que habían sido remitidos a las consultas externas del Servicio de Estomatología, Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Insular en Las Palmas de Gran Canaria para estudio de ulceraciones bucales de largo tiempo de evolución, de etiología desconocida. Todos ellos recibieron información y detalles del estudio a realizar, con el objeto de obtener su consentimiento.

En la inclusión de los pacientes, tuvimos en cuenta los criterios utilizados en otros estudios (80) y que a continuación exponemos:

1. La sospecha o presencia de otra enfermedad ulcerativa de las mucosas, diferente de la Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR) o enfermedad cutánea que pudiera asociarse con lesiones orales era motivo de exclusión.

2. Los pacientes debían haber padecido, al menos, dos episodios de lesiones ulcerosas durante el último año.

3. El hallazgo de cualquier alteración física o psíquica que pudiera interferir o ser afectada por el estudio, era motivo de exclusión.

4. A los pacientes se le dieron instrucciones para que acudieran a nuestras consultas inmediatamente después de aparecer las lesiones, para poder realizar las biopsias.

5. Los pacientes no debían estar sometidos a ningún tipo de tratamiento, local ni general, para su problema oral, en el momento de realizar el estudio; ya que esto podría modificar la evolución natural de las lesiones.

A todos se les practicó un cuestionario de carácter clínico para estandarizar sus antecedentes, frecuencia de aparición de los brotes, duración de los mismos, localización, forma, tamaño y número de las lesiones. La distribución por sexos fué: 38 de los pacientes eran varones y 62 mujeres, con edades comprendidas entre los 5 y los 75 años, con una edad media de 31,36. Además, a cada paciente se le realizó un completo estu-

dio hematológico y bioquímico, un estudio anatomopatológico y un frotis para citología exfoliativa, durante la primera consulta.

B. POBLACIÓN CONTROL. Como población control en los diferentes estudios, consideramos:

– **Estudios hematológicos:** Se tomaron muestras de 30 pacientes voluntarios sin historia anterior de EAR, con edades comprendidas dentro del rango del estudio, que habían acudido a la Unidad de toma de muestras del Hospital Insular por otros motivos.

– **Estudios tisulares e histológicos:** Decidimos usar 30 muestras de control tomadas a nivel de la incisión de descarga cuando realizábamos exodoncias quirúrgicas de cordales incluidos en nuestras consultas externas; comprobando previamente que no existían antecedentes personales de interés.

Las fotografías de las lesiones fueron tomadas con una cámara Yashica Dental con un objetivo macro de 100 mm y flash anular, utilizando película Kodak de 100 ASA para diapositivas ayudándonos con espejos intraorales de rodio para la toma de imágenes (Figura22).

C. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS. Caben destacar:

– **Valoración clínica. Anamnesis.** A cada paciente se le realizó una *historia clínica* basada en el formulario recomendado por la OMS en su “Guía para epidemiología y diagnóstico de las condiciones y enfermedades de la mucosa oral” (300). Se comenzó anotando la filiación del paciente (nombre, sexo, edad y profesión).

Se realizó en primer lugar la anamnesis para descripción y control de la evolución de su enfermedad. Especial énfasis se prestó al tiempo de padecimiento de la enfermedad, frecuencia de los episodios, duración de las lesiones, periodos libres de enfermedad, evolución de las lesiones, presencia de cicatrices, si lo relacionaba con algún factor desencadenante y la sintomatología padecida.

Se investigaron los antecedentes familiares de los pacientes preguntando si algún pariente de primer grado (padres, hermanos o hijos) padecía del mismo problema.

Se preguntó por los hábitos del paciente, con especial hincapié en el hábito de fumar, desde cuando lo hacía, cantidad de cigarrillos, etc.

– **Exploración clínica.** A continuación se realizó la exploración oral basada en la inspección con espejo oral y separador tipo Spandex[®] (Figura 23) y por último la palpación de las lesiones. Se detalló el tamaño, forma, aspecto de los bordes y del fondo de la lesión, el número de éstas y su localización. Para ordenar la localización se siguió la clasificación topográfica utilizada por la OMS para la mucosa oral (300). Asimismo, además de las lesiones ulcerosas, se anotó cualquier otro hallazgo observado en la cavidad bucal. Posteriormente se realizó, una exploración sistémica.



Figura 22. Cámara fotográfica YASHICA DENTAL, flash anular y espejos intraorales.

Con todos los datos anteriormente aportados en la anamnesis, y en los hallazgos observados por la exploración, se estableció un diagnóstico clínico, basándonos en la clasificación propuesta por Lehner (170,171) y Cooke (50) en una de las siguientes formas: EAR forma mayor (EARMa), EAR forma menor (EARMi) y EAR forma herpetiforme (UH).

D. ESTUDIO HEMATOLOGICO. Dentro del estudio hematológico se incluyó la determinación de : Velocidad de sedimentación globular (VSG), APTT, índice de Quick, leucocitos, hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), ancho de distribución (RDW), área de distribución de la hemoglobina (HDW), plaquetas, volumen plaquetar medio (VPM), neutrófilos, linfocitos,

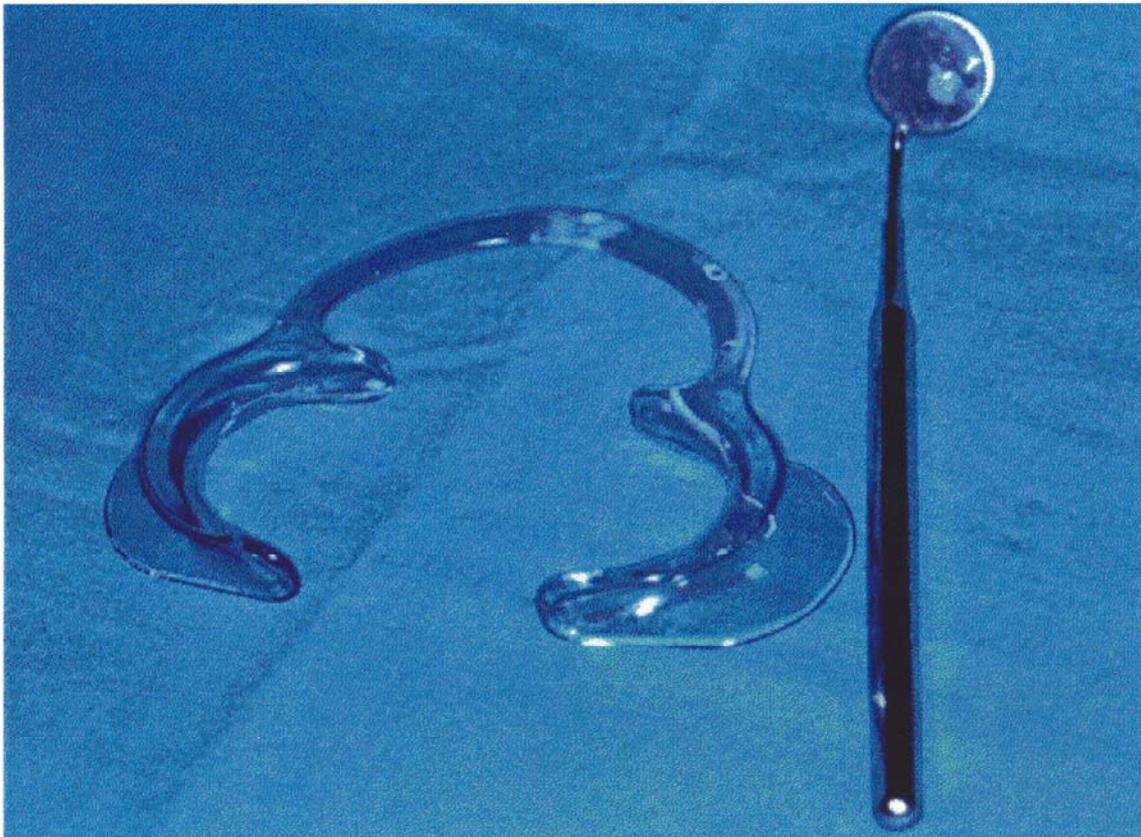


Figura 23. Espejo intraoral y separador de mucosa labial.

tos, monocitos, eosinófilos, basófilos. La VSG se determinó con un aparato VES-MATIC (DIESSE). El hemograma se realizó con un contador automático (Technicon H-1). Con respecto a las pruebas de coagulación, se realizaron mediante el sistema ACL-3000; el índice de Quick con reactivos de la casa Instrumentation Laboratory IL-PT-Fibrinogen HS y el APTT con IL-APTT Lyophilized silica, siguiendo los métodos estandarizados en el Servicio de Hematología de nuestro Hospital.

E. ESTUDIO BIOQUIMICO. Desde el punto de vista bioquímico la glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, colesterol total, triglicéridos, hierro y transaminasas (GOT, GPT) se estudiaron con un equipo de química seca de la casa Kodak. El sodio, potasio, cloro fueron objetivados con técnicas manuales.

Además, estudiamos las fracciones 3 y 4 del Complemento (C3 y C4), capacidad hemolítica del Complemento (CH100), Inmunoglobulinas A, M y G y dentro de esta última los subtipos IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, proteína C reactiva, título de antiestreptolisina O (ASLO), factor reumatoide, títulos de anticuerpos antigliadina, Herpes I, Herpes II, HIV y electroforesis de proteínas. Excepto la capacidad hemolítica del Complemento que se hizo por enzimoimmunoensayo manual (Sanofi-Pasteur), el resto del estudio se realizó por nefelometría cinética (Beckman).

Los *niveles en suero* de IgG total, IgA e IgM, así como las cuatro subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) se midieron usando el sistema para uso diagnóstico in vitro de Beckman (Beckman 360 Array protein). Los reactivos fueron suministrados por el fabricante y se usaron de acuerdo con sus instrucciones. El método mide el incremento y la cantidad de luz que atraviesa las partículas suspendidas en la solución resultante de la formación de complejos antígeno-anticuerpo.

La determinación de la concentración de antígeno soluble por métodos nefelométricos implica la reacción con el anticuerpo específico para formar complejos insolubles. Cuando el rayo de luz atraviesa la suspensión formada, una parte de aquél es dis

persado y dirigido al detector a través de un sistema óptico. La cantidad de luz dispersa es medida varias veces después de la mezcla, y convertida en señal cinética; la altura del pico marcado es proporcional a la concentración de proteínas en la muestra. Se construye, entonces, una curva estándar según estas señales de pico cinéticas. Las concentraciones de las muestras se leerán a partir de esta curva.

F. CITOLOGIA ORAL EXFOLIATIVA. Por último, se realizó en los pacientes un estudio de citología oral exfoliativa, para cultivo de flora bucal. Siguiendo el método habitual, con una gasa estéril se retiró la saliva de la mucosa yugal, para posteriormente proceder a un raspado la misma zona con un portaobjetos, remitiéndose de forma inmediata en un bote estéril, sin conservante alguno al Servicio de Microbiología para su procesamiento y determinación microbiológica, tanto para estudio de bacterias como hongos.

G. ESTUDIO TISULAR. Las biopsias se realizaron por excisión, con bisturí de un solo uso del número 15 "Bard-Parker" (Becton Dickinson Cutecare. USA) y como anestésico lidocaina CIH al 2% con epinefrina 1:100.000 (Octocaine. Laboratorios Novocol. Dover, Delaware, USA). Cuando existían varias lesiones, se eligió la más accesible y la que menos molestias eran previsibles para los pacientes. Se abarcaba toda la lesión, procurando implicar tejido sano. Finalmente suturamos con seda trenzada de 3/0 (Mersilk. Ethicon, Reino Unido) retirándola a las dos semanas.

El material de la biopsia fué dividido en tres partes, una destinada al estudio anatomopatológico, otra para el estudio de inmunohistoquímica y una última para inmunofluorescencia directa.

– **Microscopía óptica convencional.** Para el estudio con microscopía óptica normal los fragmentos de tejido fueron fijados en formol tamponado al 10 % por un máximo de 24 horas, procesados siguiendo la rutina habitual en nuestro laboratorio e incluidos en parafina. Los bloques así obtenidos se cortaron a 4 micras de grosor en un micro-

tomo rotatorio y los cortes fueron teñidos con hematoxilina-eosina y PAS.

– **Inmunofluorescencia directa.** Para el estudio de inmunofluorescencia directa (IFD), un fragmento de tejido en fresco fue colocado en OCT (Tissue Tek) e introducido en nitrógeno líquido para proceder a una inmediata congelación y almacenado en un arcón a -80°C hasta el momento de su utilización. Los bloques congelados fueron cortados en secciones de 5-6 micras en un criomicrotomo a -27°C (Criocut 1800, Reichert-Jung) y montadas sobre portaobjetos recubiertos por una sustancia adhesiva. Los cortes fueron desecados a temperatura ambiente durante 15 minutos y posteriormente fijados en acetona durante 10 minutos. Cuando no fueron utilizadas inmediatamente se almacenaron en un congelador envueltos en papel de aluminio. Antes de ser teñidas fueron lavadas 3 veces, durante 5 minutos cada vez, con suero salino tamponado con fosfato, $\text{pH}=7,2$. (Buffer fosfato salino = PBS).

Se examinó la presencia en las muestras tisulares de IgG, IgA, IgM, y la fracción 3 del complemento (C_3):

– IgG. Se utilizó IgG purificada a partir de antisuero de cabra, conjugada con el isómero I del isotiocianato de fluoresceína. Conservado en disolución de tampón tris-HCl 0.2 M, 0.5 M en NaCl, pH 7.5 con azida sódica como conservante (0.1%) (Anti-IgG-FITC. Concepta. Biosystems SA. Barcelona). Este anticuerpo reacciona de forma monoespecífica frente al fragmento Fc de la IgG humana, confirmado por inmunoelectroforesis frente a plasma humano normal y suero humano concentrado 2X. La dilución óptima de trabajo, siguiendo las recomendaciones del fabricante, se encontraba entre 1/20 y 1/60, decidiéndose tras diferentes ensayos en 1/30.

– IgM. Se utilizó IgG purificada a partir de antisuero de cabra, conjugada con el isómero I del isotiocianato de fluoresceína. Conservado en disolución de tampón tris-HCl 0.2 M, 0.5 M en NaCl, pH 7.5 con azida sódica como conservante (0.1%) (Anti-IgM-FITC. Concepta. Biosystems SA. Barcelona). Este anticuerpo reacciona de forma

monoespecífica con la cadena (de la IgM humana, confirmado por reacción de precipitina frente a plasma humano normal y suero humano concentrado 2X. Tras diferentes ensayos, la dilución de trabajo fué de 1/30.

– IgA. Se utilizó IgG purificada a partir de antisuero de cabra, conjugada con el isómero I del isotiocianato de fluoresceína. Conservado en disolución de tampón tris-HCl 0.2 M, 0.5 M en NaCl, pH 7.5 con azida sódica como conservante (0.1%) (Anti-IgA-FITC. Concepta. Biosystems SA. Barcelona). Este anticuerpo reacciona de forma monoespecífica con la cadena (de la IgA humana, confirmado por reacción de precipitina frente a plasma humano normal y suero humano concentrado 2X. Tras diferentes ensayos, la dilución de trabajo fué de 1/30.

– C3 . Se utilizó IgG purificada a partir de antisuero de cabra, conjugada con el isómero I del isotiocianato de fluoresceína. Conservado en disolución de tampón tris-HCl 0.2 M, 0.5 M en NaCl, pH 7.5 con azida sódica como conservante (0.1%) (Anti-C3-FITC. Concepta. Biosystems SA. Barcelona). Este anticuerpo reacciona de forma monoespecífica con el C3 humano, confirmado por reacción de precipitina frente a plasma humano normal y suero humano concentrado 2X. Tras diferentes ensayos, la dilución de trabajo fué de 1/30.

Para la observación de las muestras se utilizó un microscopio Olympus BH-2 y se valoraron de (-), ninguna célula teñida, a (+++) , todas las células absorbiendo la tinción, según el número de células que se teñían positivamente para cada uno de los reactivos. Debido a la labilidad de este tipo de preparaciones, todas las muestras positivas para la tinción fueron fotografiadas con una cámara Zeiss M-35 (Alemania) acoplada al microscopio usando película Kodak 200 ASA para diapositivas.

Por otra parte, la IgG humana tiene 4 subclases (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), que pueden ser reconocidas por las diferencias antigénicas en las cadenas pesadas. Para su determinación en muestras de tejidos se utilizaron fracciones de Ig de líquido ascítico de

ratón (Sigma Chemical CO. St. Louis. USA).

* IgG1. El anticuerpo deriva del hibridoma producido por la fusión de células de mieloma de ratón y esplenocitos de un ratón inmunizado Como antígeno, se utiliza el fragmento Fc de la IgG de mieloma humano. La fracción de inmunoglobulina de líquido ascítico de ratón se conjuga con isotiocianato de fluoresceína (FITC). La forma de presentación es en líquido en buffer fosfato 0.01 M, pH 8.0 (Monoclonal Anti-Human IgG1 FITC Conjugate. Sigma Chemical CO. St. Louis. USA). La reacción es específica con la IgG3 humana, no reaccionando con los otros subtipos de IgG. La dilución de trabajo fué 1/5.

* IgG2. El anticuerpo deriva del hibridoma producido por la fusión de células de mieloma de ratón y esplenocitos de un ratón inmunizado Como antígeno, se utiliza la fracción purificada de IgG2 de mieloma humano, unida a poliaminoestireno (PAS). La fracción de inmunoglobulina de líquido ascítico de ratón se conjuga con isotiocianato de fluoresceína (FITC). La forma de presentación es en líquido en buffer fosfato 0.01 M, pH 8.0 (Monoclonal Anti-Human IgG2 FITC Conjugate. Sigma Chemical CO. St. Louis. USA). La reacción es específica con la IgG2 humana, no reaccionando con los otros subtipos de IgG. La dilución de trabajo fué 1/5.

* IgG3. El anticuerpo deriva de la fusión de células de mieloma de ratón y esplenocitos de un ratón inmunizado Como antígeno, se utiliza la fracción purificada de IgG3 de mieloma humano, unida mediante enlace covalente a poliaminoestireno (PAS). La fracción de inmunoglobulina de líquido ascítico de ratón se conjuga con isotiocianato de fluoresceína (FITC). La forma de presentación es en líquido en buffer fosfato 0.01 M, pH 8.0 (Monoclonal Anti-Human IgG3 FITC Conjugate. Sigma Chemical CO. St. Louis. USA). La reacción es específica con la IgG3 humana, no reaccionando con los otros subtipos de IgG. La dilución de trabajo fué 1/5.

* IgG4 . El anticuerpo deriva de la fusión de células de mieloma de ratón y esple-

nocitos de un ratón inmunizado Como antígeno, se utiliza la fracción purificada de IgG4 de mieloma humano, unida mediante enlace covalente a poliaminoestireno (PAS). La fracción de inmunoglobulina de líquido ascítico de ratón se conjuga con isotiocianato de fluoresceína (FITC). La forma de presentación es en líquido en buffer fosfato 0.01 M, pH 8.0 (Monoclonal Anti-Human IgG4 FITC Conjugate. Sigma Chemical CO. St. Louis. USA). La reacción es específica con la IgG4 humana, no reaccionando con los otros subtipos de IgG. La dilución de trabajo fué 1/5.

– **Estudio de inmunoquímica.** Adicionalmente dos secciones del material incluido en parafina fueron teñidas con un anticuerpo policlonal marcado con peroxidasa frente a virus del herpes tipo 1 y tipo 2:

* La peroxidasa conjugada de conejo frente a Virus Herpes simple tipo 1 es la fracción de Ig purificada de antisuero de conejo conjugada con peroxidasa de rábano, con la máxima especificidad (Rabbit AntiHerpes Simplex Type I/HRP, Dako PO175. Dinamarca). Como antígeno, se utiliza en esta técnica células de cornea de conejo infectadas con HSV tipo 1. La dilución para este estudio inmunohistoquímico fué de 1/50.

* La peroxidasa conjugada de conejo frente a Virus Herpes simple tipo 2 es la fracción de Ig purificada de antisuero de conejo conjugada con peroxidasa de rábano, con la máxima especificidad (Rabbit AntiHerpes Simplex Type II/HRP, Dako PO176. Dinamarca). Como antígeno, se utiliza en esta técnica células de cornea de conejo infectadas con HSV tipo 1. La dilución para este estudio inmunohistoquímico fué de 1/50.

La técnica de inmunoperoxidasa directa incluye los siguientes pasos:

1°. Los cortes de tejido, previamente desparafinados, fueron incubados en PBS durante 5mm.

2°. Incubación con el anticuerpo policlonal durante 30 minutos en cámara húmeda.

3°. Lavado 2-3 minutos en PBS.

4°. Sustrato cromógeno (DAB, BioGenex, etc.), que por acción de la peroxida-

sa formará un precipitado coloreado en la zona donde se localiza el antígeno estudiado.

5°. Lavado con agua destilada 2 minutos.

6°. Contrastado con hematoxilina de Mayer y montaje con DPX.

7°. Interpretación de los resultados. Como resultado de la técnica se produce una coloración parduzca en los lugares que contienen el antígeno que se pretende demostrar. Los controles negativos se obtuvieron sustituyendo el anticuerpo por un suero normal no inmune. Los controles positivos eran casos con positividad conocida del Servicio de Anatomía Patológica del hospital. Se utilizaron tantos controles negativos como positivos.

H. TRATAMIENTO ESTADISTICO DE LOS DATOS. Los resultados fueron analizados por el sistema estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*). Los principales valores fueron comparados usando la *t* de Student's para las muestras de forma independiente. En algunos casos, concretamente en los estudios bioquímicos también se utilizaron métodos paramétricos de regresión lineal.

V. Resultados

- A. Resultados clínicos
- B. Resultados analíticos
- C. Resultados anatomopatológicos
- D. Resultados bacteriológicos

A. RESULTADOS CLÍNICOS

Estudiamos 100 pacientes con EAR, de los cuales 38 eran varones y 63 mujeres. (Figura 24). Las edades estaban comprendidas entre los 5 y los 75 años, con una edad media de 31,36 (Figura 25). Clasificamos a los pacientes agrupándolos de la siguiente manera: menores de 9 años, de 10 a 19, de 20 a 29, de 30 a 39, de 40 a 49, de 50 a 59, de 60 a 69 y más de 70 años.

El mayor número de casos se centraban en la tercera década con 30 pacientes, seguido por 22 casos entre los 10 y los 19 años, 16 entre los 30 y los 39 años, 12 entre los 40 y los 49; por encima de esa edad eran 17 casos y, por debajo de los 10 años, habían sólo 3 casos.

En cuanto a la localización de las lesiones, el 45% de los casos asentaban en la lengua, seguido también con similar frecuencia en la mucosa labial y vestibular con un 38% y en la mucosa yugal 30%; en el suelo de boca aparecían lesiones en el 10% de los casos, en paladar 6% y proceso alveolar 2% (Figura 26). Observando las cifras, puede verse que la suma de todas ellas excede de 100; lo cual se debe a que en muchas ocasiones las lesiones son multifocales, como puede observarse en el apartado de resultados

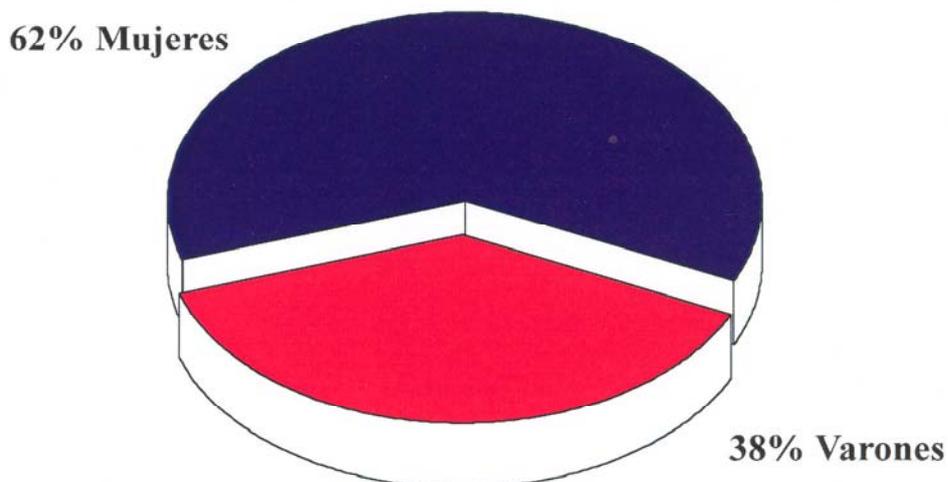


Figura 24. Distribución de los pacientes por sexo.

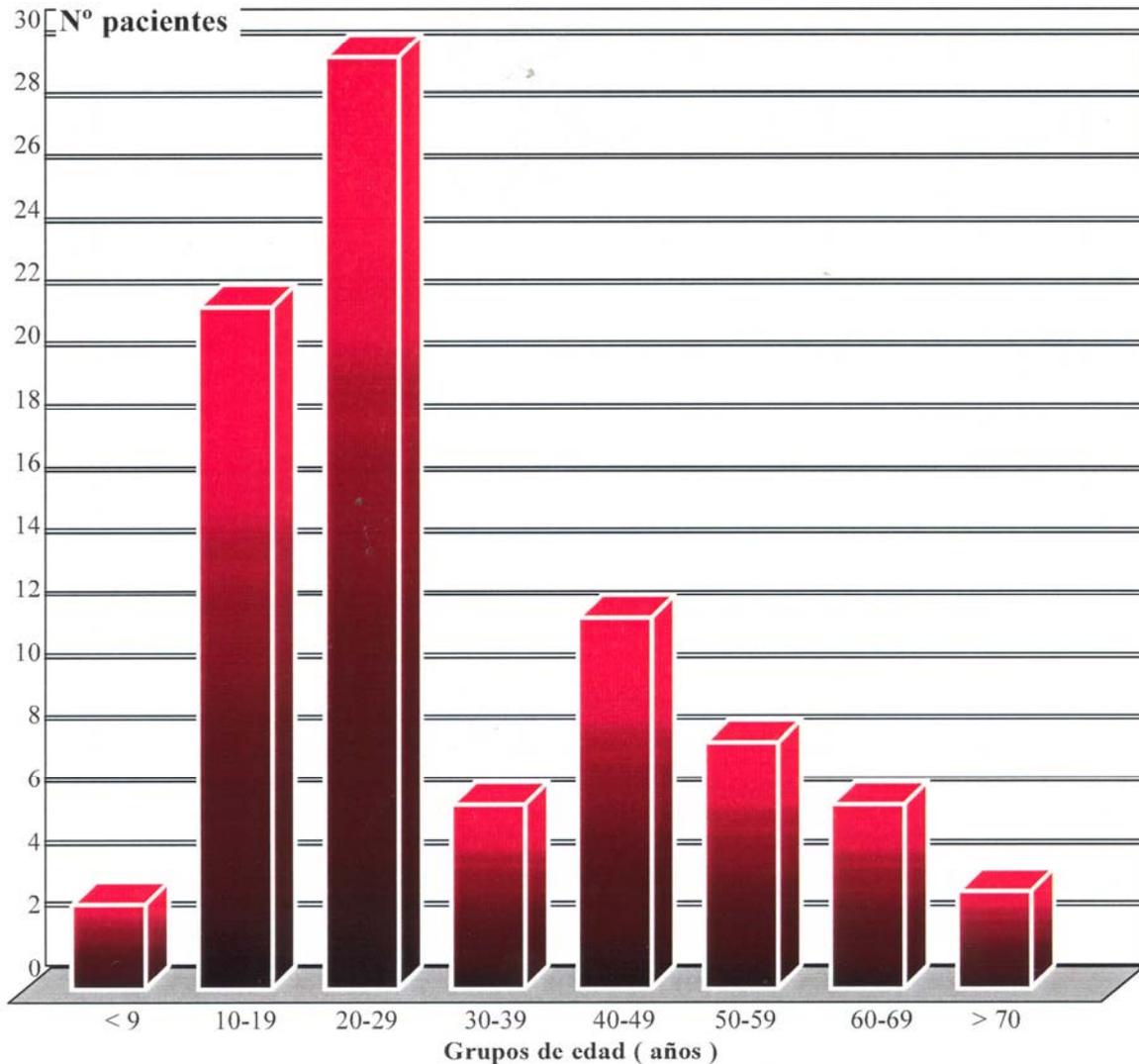


Figura 25. Distribución de los pacientes por grupos de edad.

en función del numero de lesiones.

De acuerdo al tamaño de las lesiones, el 71% de los pacientes tenían Estomatitis Aftosa Recidivante de tipo Menor (EARMi), 22% tenían Estomatitis Aftosa Recidivante de tipo Mayor (EARMa) y 7% Estomatitis Aftosa Recidivante de tipo Herpetiforme (UH) (Figura 27).

Cuantificamos el número de lesiones en función de los brotes de aparición y así, el 26% tenían una única lesión, en el 41% dos, el 15% tres, el 3% cuatro y un 15% presentaban más de cuatro lesiones (Figura 28).

En la figura 29 se observa la distribución de los casos en función de la duración

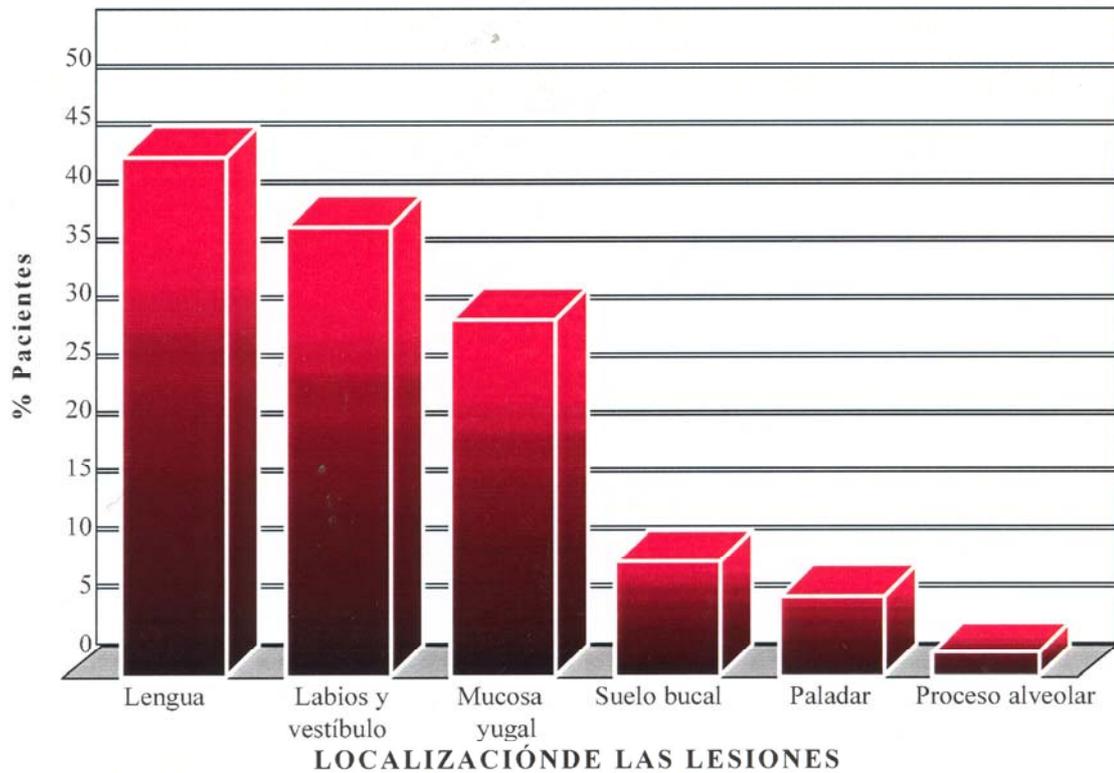


Figura 26. Distribución de las lesiones de acuerdo a su localización.

de las lesiones objetivándose como sólo el 4% de los casos tardaron más de 14 días en cicatrizar, mientras que en el 71% de los casos osciló entre 5 y 14 días, más concretamente el 35% entre 5 y 7 días y el 36 % entre 8 y 14.

El número de episodios al año se puede observar en la Figura 30; 20 pacientes tenían entre 1 y 4 episodios al año, mientras que la forma de presentación más frecuente fué 5-8 recidivas al año, en el 50% de los casos. En 20 casos los brotes se producían 9-12 veces al año y en el 10% de los casos, el cuadro permanecía casi de forma continua, apareciendo lesiones antes de que cicatrizaran las anteriores.

Estudiamos los factores desencadenantes en nuestra muestra, que se representan en la figura 31.

De los 12 pacientes de nuestra casuística en los que se asociaban sus lesiones con la exposición a ciertos alimentos, 4 de ellos tenían intolerancia al glúten tres de los cuales no lo sabían hasta ese momento, permaneciendo de forma subclínica, siendo la única

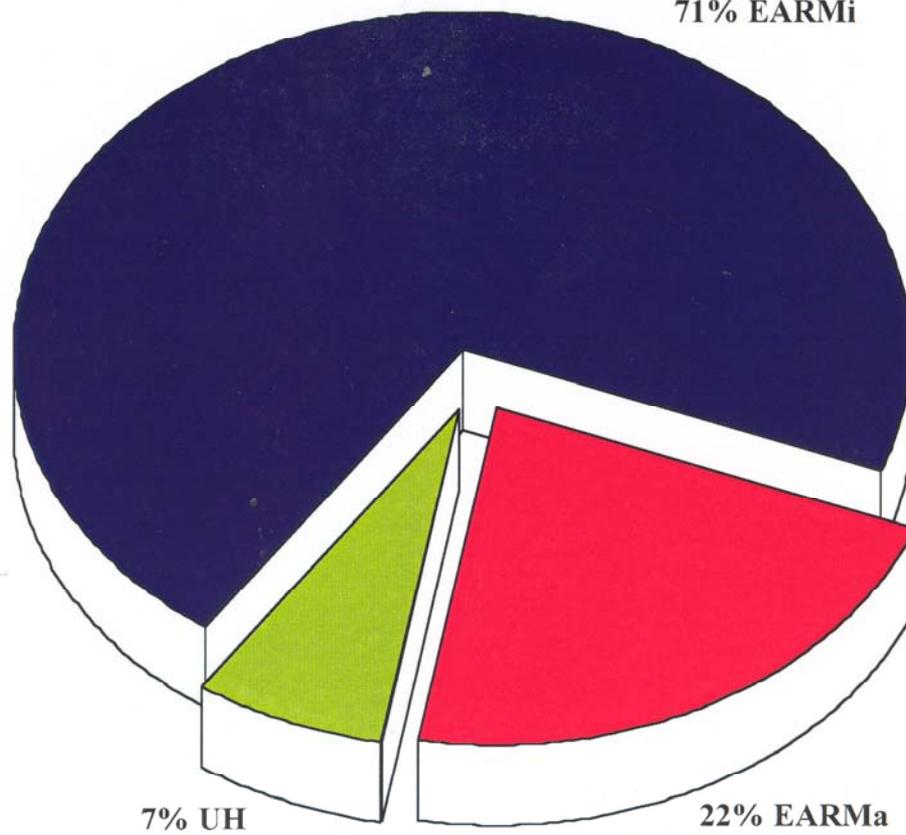


Figura 27. Distribución de las lesiones en cuanto a su tamaño.

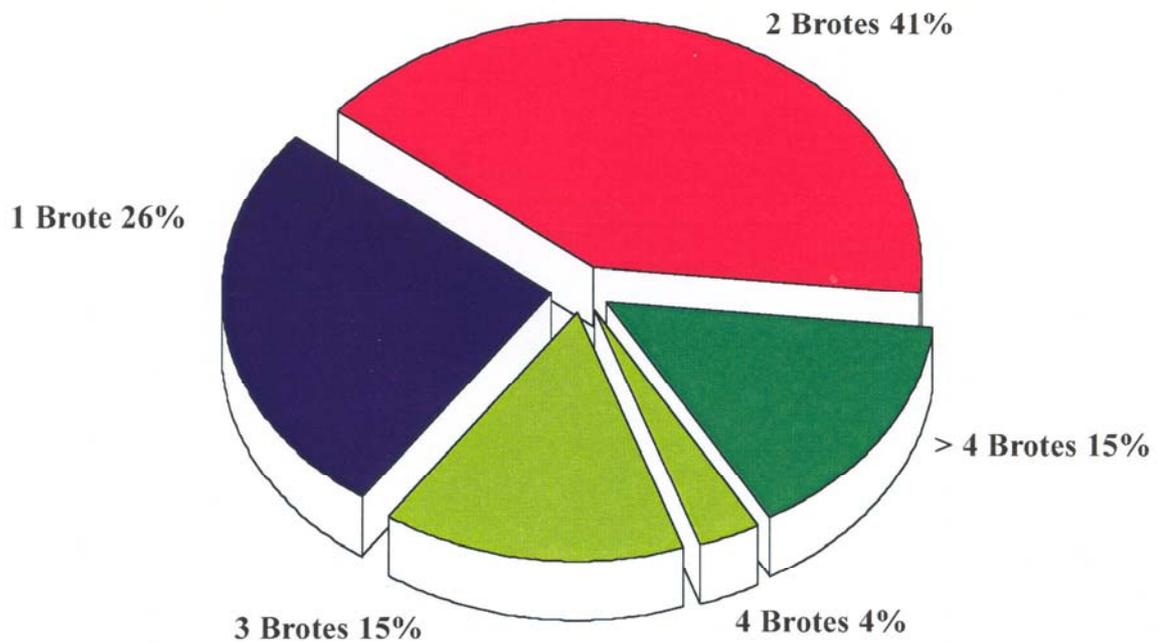


Figura 28. Distribución de los pacientes de acuerdo al número de brotes.

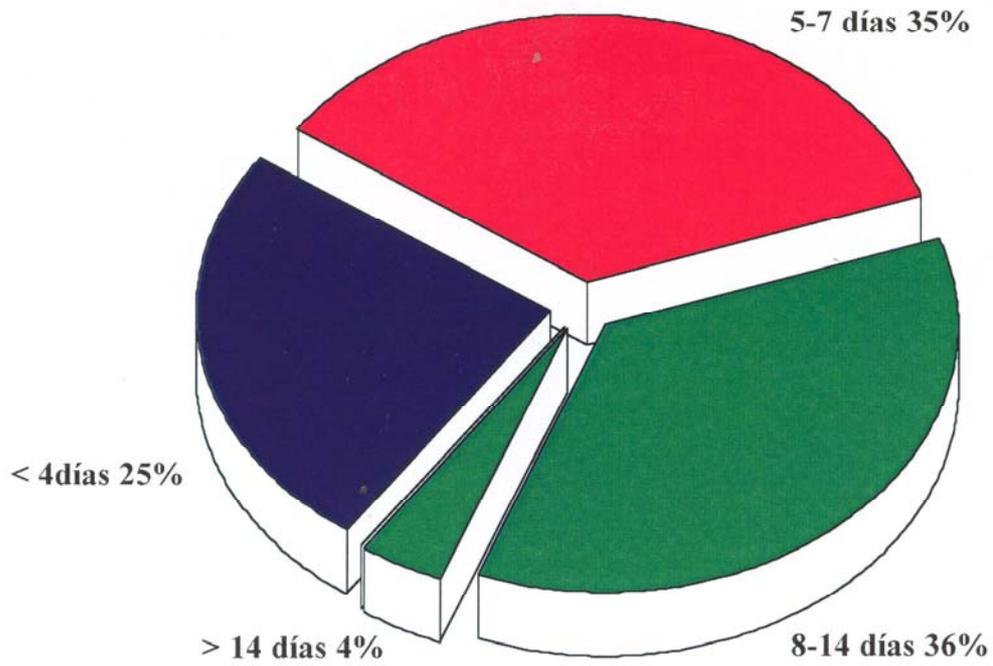


Figura 29. Distribución de los pacientes de acuerdo al tiempo de duración de las lesiones.

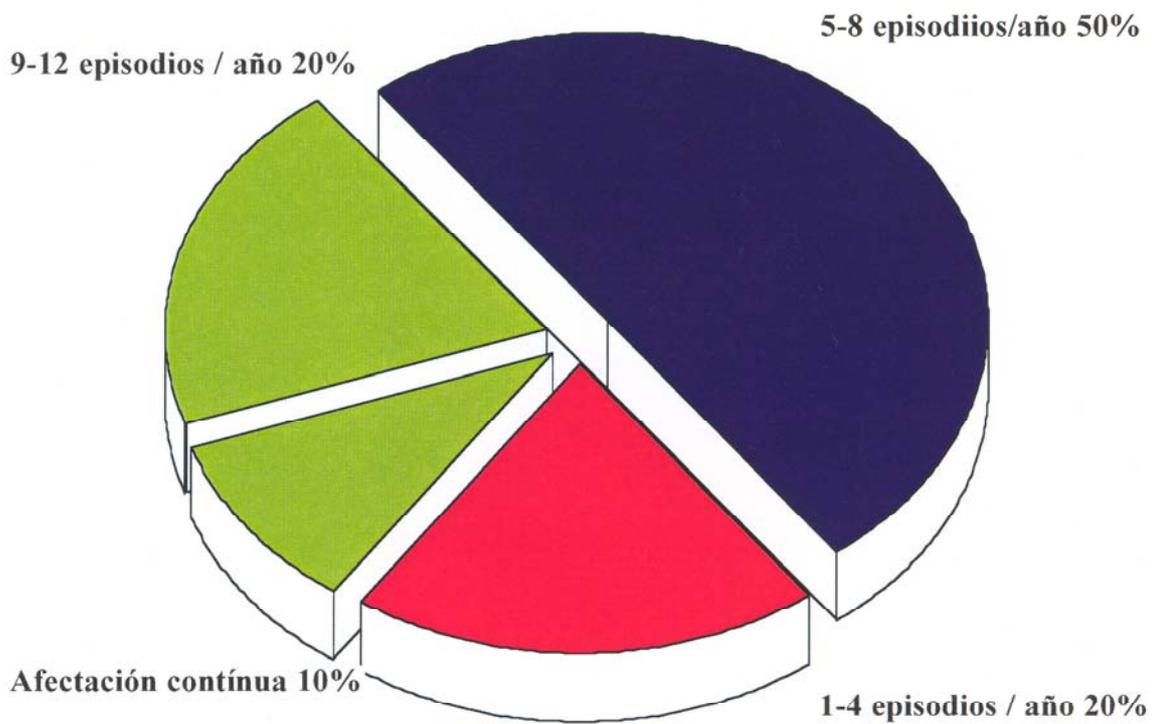


Figura 30. Distribución de los pacientes de acuerdo a la frecuencia de aparición de los episodios de EAR durante el año.

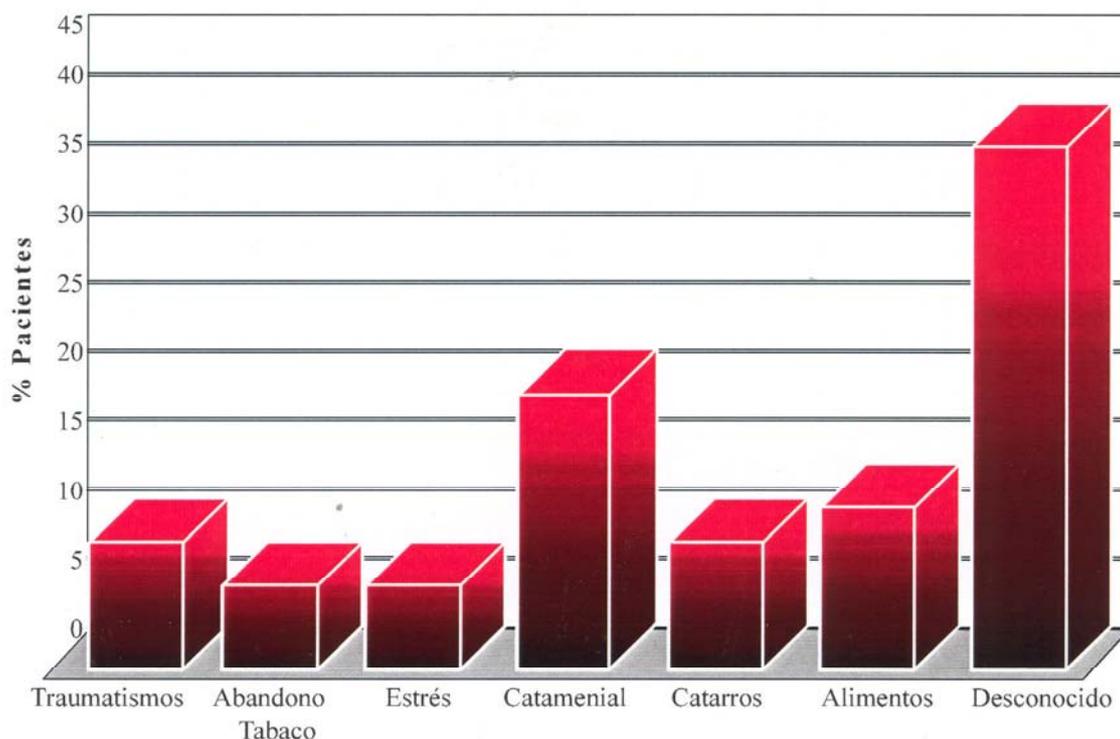


Figura 31. Distribución de los pacientes de acuerdo a los factores desencadenantes de la EAR.

manifestación la aparición de aftas.

En la historia clínica de los 6 pacientes que habían dejado de fumar, referían historia de Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR) en la adolescencia, desapareciendo los brotes cuando comenzaron a fumar y recidivando en el momento de dejar el hábito.

Con respecto a las ulceraciones orales cíclicas relacionadas con la fase lutéica del ciclo menstrual, en nuestra serie teníamos con estas características 20 casos, que correspondían al 32% de las mujeres afectas.

Asimismo, se tuvo en cuenta la forma de las lesiones, siendo redondeadas en el 70% de los casos, ovaladas en un 20% y de forma irregular en el 10% de los casos (Figura 32).

B. RESULTADOS ANALÍTICOS

- **Parámetros bioquímicos y hematológicos.** En la tabla VI hemos resumido



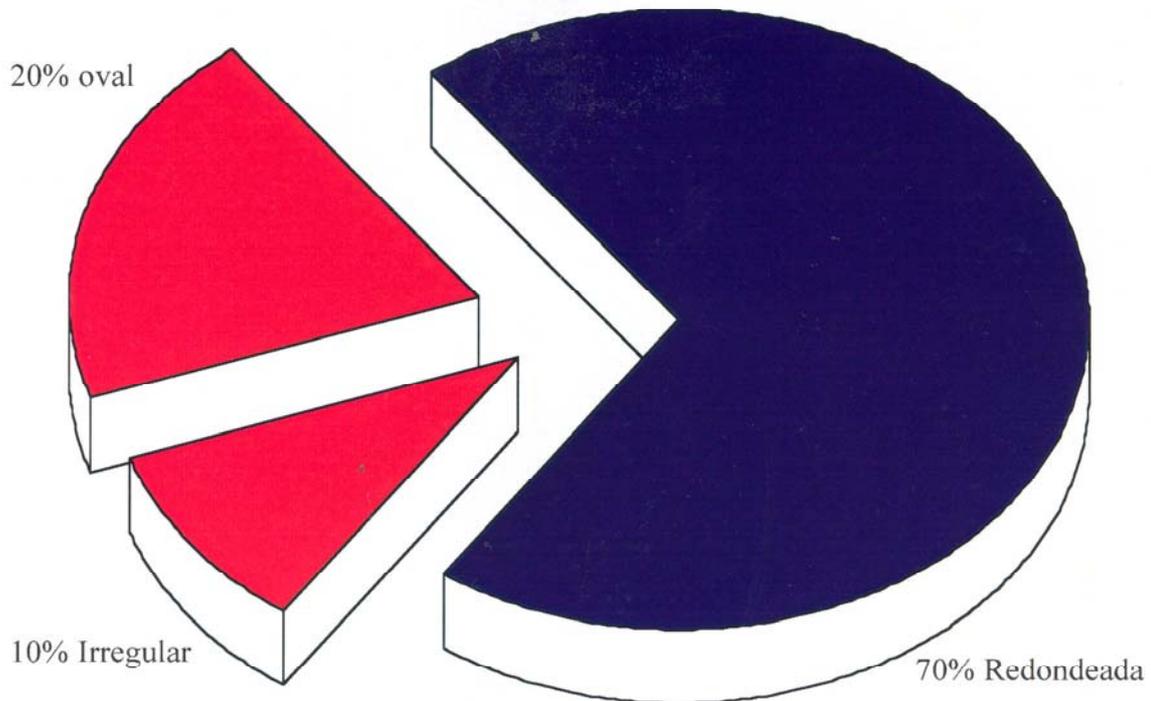


Figura 32. Distribución de las lesiones de acuerdo a su morfología.

todos los datos analíticos válidos. En dicha tabla en rojo se representan los parámetros por encima de la normalidad y en verde por debajo de la normalidad. Las únicas *variables cualitativas* corresponden a la determinación de las cifras de IgG frente a virus del Herpes Simple tipo I y II.

Respecto a los datos serológicos del virus del Herpes tipo I, obtuvimos 72 casos válidos (en el resto hasta completar 100, se perdieron los resultados o la muestra no llegó al Servicio de Microbiología). De los 72, 22 casos fueron negativos (30.6% de los válidos), positivos alto en 5 casos (6.9%), positivos bajo en 38 casos (52.8%) y positivos medio en 7 (9.7%).

Para Herpes de tipo II, obtuvimos 70 casos válidos, de los cuales 22 fueron negativos (31.4%), 14 positivos bajo (20%), 18 positivos medio (25.7%) y 16 positivos alto (22.9%).

Seguidamente hicimos un estudio descriptivo de los datos analíticos *cuantitativos* que queda resumido en la tabla VII.

TABLA VI.- RESULTADOS ANALITICOS

GLUCOSA mg/dL	UREA mg/dL	CREATIN mg/dL	PROT. TOT g/dL	CHOL. TOT. mg/dL	TRIGL. mg/dL	SODIO mmol/L	POTASIO mmol/L	CLORO mmol/L	SIDEREM. ug/dL	ALT/GPT U/L	AST/GOT U/L	COMPL. C3 mg/dL
73	22	0,6	9,1	221	97	140		105	81	5	68	125
219	39	0,84	7,2	212	101	144	3,9	9,8	96	47	24	98,6
96	23	0,92	7,1	202	98	141	4,2	103	50	44	38	108
86	21	0,79	7,2	116	50	147	4	106	76	29	21	103
79	28	0,6	7	134	26				80	33	38	106
96	21	0,65	8,3	155	51	142	4,7	103	81	42	47	124
84	30	1,13	7,5	240	113	145	4,4	102	84	36	36	
93	33	1,24	8,2			145	4,2	102	102	28	34	105
85	22	1,04	8,3		143	141	4,3	100	48	33	38	132
84	18	0,38	7,6	183	160	146	4,9	103	60	24	39	112
95	51	0,79	6,2	185	60	145	4	103	66	40	29	109
92	34	0,7	7,5	172	58	139	3,7	102	126	32	31	129
88	29	0,8	7,4	206	82	144	4,7	102	98	20	42	166
118	31	0,88	7,3	200	64	147	4	108	63	25	35	106
92	26	0,89	7,2	216	129	140	4,5	105	83	30	21	103
92	24	0,72	10,3	203	89	155	4,7	107	153	31	34	124
97	33	0,64	7,3	191	50	141	3,9	106	71	16	30	
104	21	0,71	7,6	172	94	137	3,9	102	56	25	32	135
103	23	0,77	8,7	188	125	151	4,6	107	103	35	39	105
91	16	0,71	7,2	178	45	142	3,9	102	66	30	29	119
82	20	1,01	7,7	197	85	144	3,8	101	22	24	31	168
106	53	1	8,2	158	77	144	4,1	99	136	71	42	102
92	42	0,93	8,3	194	57	144	4	101	118	26	36	136
101	44	1,02	8,2	215	86	139	4,8	99	39	25	22	98,4
76	37	0,85	7,7	191	54				129	23	54	130
81	25	0,72	7,8	172	77	146	4,2	103	63	33	35	111
97	42	0,97	7,6	241	134	148	4	105	138	88	41	109
87	33	1,16	8,2	182	137	139	3,8	100	74	38	47	81,8
88	23	0,59	8,5			143	4,3	106	70	35	42	
443	22	0,52	8,1	210	131	145	4,3	104	85	34	36	87,1
93	23	0,62	8,2	195	87	137	4,1	104	110	30	30	102
81	23	0,63	7,3	156	50	141	4,1	103	111	8	26	97,2
86	23	0,5	8,4	110	44	142	4,3	102	15	31	41	107
92	32	0,86	7,8	197	158	141	4,4	103	70	38	42	93,3
76	30	0,92	7,8	182	151	142	3,8	99	119	40	41	111
87	36	0,8	8,6	181	54	139	4,1	103	81	16	27	97,2
91	26	0,74	7,6	216	98	140	4,5	103	66	21	25	108
128	35	1,03	7,8	162	83	142	4	101	65	44	36	82,6
992	24	0,76	8,1	145	63	140	3,9	103	80	29	22	106
87	18	0,64	7,4	134	94	149	4,7	108	75	38	41	146
82	22	1,09	8,4	144	58	146	5,5	102	55	30	45	135
88	24	0,55	7,7	149	38	138	4,3	103	24	24	34	101
90	20	0,56	7,5	182	71	147	5,5	98	39	29	28	118
82	23	0,75	7,6	161	91	141	3,9	102	91	20	32	92,7
86	25	0,81	7,4	197	100	144	4,1	101	73	28	27	106
88	53	1,06	7,6	227	70	140	4,8	104		37	53	132
94	22	0,87	7	231	82	142	4	102	82	32	30	72,2
												21,2

Mario Vicente Barrero

Estomatitis Aftosa Recidivante 111

TABLA VI.- RESULTADOS ANALITICOS

GLUCOSA mg/dL	UREA mg/dL	CREATIN mg/dL	PROT. TOT g/dL	CHOL. TOT. mg/dL	TRIGL. mg/dL	SODIO mmol/L	POTASIO mmol/L	CLORO mmol/L	SIDEREM. ug/dL	ALT/GPT U/L	AST/GOT U/L	COMPL. C3 mg/dL
78	17	0,87	7,7	125	97	143	4,3	99	18	43	26	151
99	21	0,77	8,3	149	109	140	4,1	102	24	31	27	
87	13	0,8	7,6		93	144	4	102	68	45	44	126
81	32	0,87	8,3	223	155	146	3,8	105	83	41	30	154
93	22	0,65	8	155	109	139	4,4	102	100	29	35	107
89	32	0,69	8,1	122	42	139	4,1	101	97	30	34	97,4
83	43	0,83	7,8	104	112	142	4,3	97	94	21	30	126
115	32	0,8	7,8	213	83	144	4,3	103	124	28	37	103
80	28	0,78	8,1	141	66	141	4,2	100	93	25	33	
94	31	0,52	7,9	168	108	143	4,4	101	30	25	41	122
83	32	0,71	6,7	180	66	141	4,4	105	83	26	33	139
104	26	0,53	7,7	227	105	144	3,9	100	70	26	23	144
96	14	0,76	7,8	224	134	141	4,2	103	65	23		119
119	47	0,91	8,4	212	130	145	4,7	103		39	60	164
90	24	0,79	7,1	217	90	142	4,3	105	99	26	31	104
89	25	1,11	7,9	117	62	143	4	105	72	10	35	99
90	37	0,97	7,7	217	81	144	3,8	99	157	32	29	96,7
86	36	0,89	7,5	171	57	142	4,3	99	120	18	28	105
84	21	0,6	7,7	176	77	145	4,3	100	62	20	34	102
123	28	0,53		2220	100	146	4,1	104	110	22	28	125
74	19	0,56	7,6	175	84				92	20	21	
99	21	0,63	8,1			143	4	103	75	27	37	99,9
126	40	0,76	7,3	193	230	138	4,7	106	120	23	17	119
93	54	0,88	9			142	4,8	97	165	51	39	96
76	18	0,91	7,9	145	82	141	3,9	104	75	24	35	106
144	32	0,7	7,4	211	135	140	4,3	100	98	33	35	127
92	55	0,71	7,4	207	82	145	4,1	106	104	23	34	93,5
66	18	0,71	8,1			143	4,5	103	48	41	36	124
77	28	0,64	7,1	144	50	141	4,4	103	102	18	50	116
78	16	0,67	8,4	165	168	148	4,02	105	20	26	49	38,2
75	34	0,75	7,7	231	99	140	4,1	101	88	29	24	106
91	14	0,77	7,8	224	134	141	4,2	100	65	23	33	119
88	19	0,69	7,3	175	104	138	4	104	55	19	30	103
82	23	0,63	7,4	228	80	143	4	103	69	24	31	96,5
92	23	0,92	8,2	222	122	139	3,9	101	103	34	35	106
89	21	0,5	8,3							17	27	90
92	18	0,72	8,5	203	89	147	4,7	102	105	25	43	91,5
84	31	0,71	7,4	221	57	142	3,9	100	80	15	33	62,6
99	27	1,18	8,2			145	4,5	102	47	34	28	113
89	20	0,56	7,8	182	71	145	4,8	103	40	29	30	140
97	21	0,79	7,4	216	110	147	4,2	104	28	26	37	151
96	37	0,83	7,8	202	120	138	3,8	106		68	45	120
94	31	0,83	7,3	195	83	142	4,9	103	105			110
86	22	0,67	8	190	64	142	4	102	66	24	37	117
94	31	1,04	7,3	268	98	145	3,8	102	103	30	35	111
89	30			218	130	140	4	102	91	20		115
86	31	0,99	7,6	145	89	145	4,1	102	74	44	43	117
96	37	0,83	7,8	202	120	138	3,8	106		68	45	120
82	18	0,86	7,5	126	88	144	3,6	94	43	25	32	86,5

Mario Vicente Barrero

Estomatitis Afosa Recidivante 112

TABLA VI.- RESULTADOS ANALITICOS

COMPL. C4 mg/dL	CH100 u/L	Ig G mg/dL	Ig A mg/dL	Ig M mg/dL	PROT.CR mg/dL	ASLO IU/mL	F. REUM UI/mL	HERPES I	HERPES II	HIV	VSG	APTT	QUICK	LEUCOC x1000
26,4	90	952	123	159	0,35	25,1	20			-	33	normal	100	7,13
22,2	100	864	71,2	45,1			20	positivo bajo 0.57	positivo bajo 0.31	-	2	normal	100	5,28
20,6	110	895	342	54		56		positivo bajo 0.49	positivo medio 0.43	-	6	normal	100	8,78
10,3		1490	151	87,4	0,11	174	20	negativo	negativo	-	5	normal	98	5,07
19,5	80	996	66,7	211	0,47	220	20	positivo bajo 0.43	positivo medio 0.50	-	5	normal	100	5,47
17,3	110	1230	150	67,2	0,13	239	20	negativo	negativo	-	7	normal	100	4,45
								positivo bajo 0.40	positivo medio 0.36	-	2	normal	100	6,41
18,5		1060	206	207				positivo bajo 0.60	positivo bajo 0.3	-	2	normal	100	9,43
32,7	100	1440	545	267	0,9	207	20	negativo	negativo	-	15	36.9	90	8
36,4	100	1030	131	197	0,42		20	negativo	negativo	-	53	normal	100	8,92
19,1	50	751	247	118	0,1		20			-	6	normal	100	5,7
32,3	50	1260	166	373						-	28	normal	100	5,69
20,3	100	1530	308	236	0,43		20	positivo bajo 0.34	positivo bajo 0.23	-	48	normal	100	5,27
16,4	20	1570	323	229	0,13	25	20	positivo bajo 0.42	positivo medio 0.36	-	43	normal	100	5,66
17	90	1000	169	101	0,13	381	20	positivo bajo 0.37	positivo bajo 0.30	-	15	normal	100	6
26,5	60	1740	257	280	0,13	25	20	negativo	negativo	-	16	normal	83	5
								positivo bajo0.73	positivo alto 0.53	-	9	normal	100	5,63
37,2	120	1180	138	124				negativo	negativo	-	42	normal	96	6,2
22,6	90	2000	380	150	0,41	62,6	20	positivo medio 0.93	positivo alto 0.69	-	47	normal	100	6,19
26,2	90	937	410	182	0,36	137	20	negativo	negativo	-	9	normal	100	7,64
32,3	80	1390	190	160	1,13	498	20	negativo	negativo	-	20	normal	100	8,5
17,7	20	1460	241	146	0,1		27,3			-	2	31,9	92	8,13
40,4	40	1570	271	228	0,09	25	57,8			-	12	normal	94	4,82
33,2	110	1280	179	221	0,09		20			-				
28,9	110	1170	175	50,9		60,4		positivo bajo0.32	positivo bajo0.27	-	22	normal	98	4,65
27,9	50	1860	211	257	0,36	26,9	20	positivo bajo 0.40	positivo bajo 0.23	-	8	normal	100	6,91
23,3	90	1260	139	105	0,71	35,2	20			-	5	normal	97	7,1
20,8	70	1270	256	82,5	0,41	252	20	negativo	negativo	-	6	normal	100	3,88
	100							negativo	negativo	-	16	normal	97	7,81
20	60	813	300	245			20	negativo	negativo	-	20	normal	100	6
22,1	100	1050	180	157				positivo bajo 0.33	positivo bajo 0.23	-	16	normal	90	7,58
										-				
15,5	100	1040	222	101	0,13	174	20	positivo bajo 0.68	positivo bajo 0.33	-	7	normal	100	7
17	60	1190	245	139	0,13	36,9	20	positivo medio 0.97	positivo alto 0.96	-	18	normal	91	4
										-				
17,8	120	1510	349	71,9	0,13		20	positivo bajo 0.45	positivo medio 0.35	-	14	40.8	85	4,8
21,5	90	1320	395	46,5	0,13	92,8	20	positivo bajo 0.44	positivo alto 0.53	-	7	no	75	6,63
12,7	40	1660	208	377	0,13	140	20	positivo bajo 0.60	positivo alto 0.54	-	16	normal	100	4,74
19	60	1360	314	302	0,33	117	20	positivo medio 0.86	positivo medio 0.50	-	22	normal	100	6,45
22,6	100	993	157	104	0,13	37,6	20	positivo bajo 0.70	positivo medio 0.49	-	2		75	6,58
29,7	70	1010	221	121	0,99		20	negativo	negativo	-	32	normal	100	4,89
32,5	80	1130	138	127	0,09	108	20	negativo	negativo	-	20	normal	100	6,86
30,5	70	1500	387	135	1,26	188	20	negativo	negativo	-	25	normal	100	8,05
18,3	100	1550	343	71	0,13		20	positivo bajo 0.55	positivo medio 0.35	-	19	normal	81	6,41
25,7	50	1100	274	251	0,65	33,7		negativo	negativo	-		normal	100	6,04
17,9	50	1290	115	159	0,41	110	20	BUSCAR		-				
12	50	1140	130	339	0,34	219	20	positivo alto 1.1	positivo alto 0.81	-	18	normal	100	4,82
30	90	1080	69,6	93,1	0,13	57,8	20	positivo bajo 0.26	positivo medio 0.40	-	25	normal	100	5,45
14,8		1180	294	245	0,13	46,1	20			-	14	normal	92	4,44
10	60	3420	25,6	17	0,09	25	20	negativo	negativo	-	12	normal	100	6,19

Mario Vicente Barrero

Estomatitis Aftosa Recidivante 113

TABLA VI.- RESULTADOS ANALITICOS

COMPL. C4 mg/dL	CH100 u/L	Ig G mg/dL	Ig A mg/dL	Ig M mg/dL	PROT.CR mg/dL	ASLO IU/mL	F. REUM UI/mL	HERPES I	HERPES II	HIV	VSG	APTT	QUICK	LEUCOC x1000
47,2	100	1360	398	245	11,7		20							
					0,37	169	20				29	normal	81	9,45
27,1	90	1270	294	131							5	normal	100	4,38
29,5		1430	148	234	0,37	91,4	20	positivo medio 0.88	positivo alto 0.62			normal	100	11,5
19,8	70	949	175	86,8	0,37	69,5	20					normal	90	5,11
15,2	70	1500	155	109	0,32	235	20	positivo bajo 0.67	positivo medio 0.46		15	normal	70	4,82
31	60	1050	221	48,1	0,59	87,7	20				18	normal	94	4,96
25,6	100	1230	270	104	0,13	80,1	20	positivo bajo0.60	positivo medio0.43		12	normal		6,84
	70				0,13	190	20	negativo	negativo		16	normal	95	5,77
22,2	50	1310	323	178	0,13	84,9	20	positivo alto 0.73			35	normal	100	7,16
54,1	120	1380	207	40,6	0,81	56	20	positivo bajo 0.64	positivo medio 0.53		23	23,2	98	6
44,6	120	1680	300	208	0,13	25	20	positivo medio 0.85	positivo alto 0.75		42	normal	97	4,83
30,4	100	1840	321	207	1,03	106	20				35	normal	100	3,79
21,2	90	1760	424	219	0,81		24,9	positivo bajo 0.29			31	normal	100	10,4
22,4	100	1350	167	108	0,3	25	20	positivo bajo 0.50	positivo medio 0.42		18	normal	100	6,07
26	80	1230	154	132	1,27	86,5	20	positivo medio 0.95	positivo alto 0.77		19	normal	74	8,38
18,1	80	1000	242	33,7	0,13	25	20	positivo bajo 0.71	positivo alto 0.69		2	normal	100	5,19
30,9	80	1070	89,6	122	0,13	25	20				6	normal	100	5,55
25,3	50	1170	688	181	0,41		21				53	39,2	100	5,8
33,9	70	1110	506	111	0,1	25	20	positivo bajo 0.42	positivo bajo 0.3				100	6,27
	90				0,22	112	20	positivo bajo 0.69	positivo medio 0.88		24		100	4,53
17,9	80	1130	208	151				negativo	negativo		5	normal	100	4,14
24,4	100	1200	234	137			20	positivo bajo 0.71	positivo alto 0.63		11	normal	100	6,85
28,4	30	1560	254	170	0,1		20				4	26,4	92	4,5
19	80	1130	169	215	0,13	179	20	negativo	negativo		16	normal	83	7
23,8	120	1490	301	43,8		56		positivo bajo0.31	positivo bajo0.21		19			5,18
15,2	80	1180	242	205			20	positivo bajo 0.37	positivo bajo 0.28		11			4,31
22,3		1510	225	71,9	0,1		20				13	26,7	100	4,14
16,8	100	785	113	73,8	0,13	56	20	positivo alto 0.70	positivo alto 0.56		5	normal	100	4,86
10	20	2500	45,6	27,6	0,35	1220	20	positivo bajo 0.73	positivo medio 0.53		5	normal	100	6,48
25,6	100	1090	159	89,5	0,1		20	positivo medio 0.48	positivo alto 0.65		15	normal	100	7,21
30,4	100	1840	321	207	1,03	106	20				35	normal	100	3,79
18,8	90	1100	175	124	0,13		20	negativo	negativo		8	normal	96	5,04
19	80	1530	78,1	84,9	0,13		20	negativo	negativo		13	normal	100	8,52
27,6	90	1090	220	142				positivo bajo 0.28	positivo bajo 0.29		9	normal	100	6,81
19	60	1940	381	453										3,53
19	110	1370	185	138	0,13		20	positivo bajo0.35	positivo bajo0.25		3		100	10,06
14,4	60	1220	138	126	0,13	75,5	20	positivo bajo0.35	positivo medio 0.29		1	normal	81	9,2
31	70	1360	221	184				positivo bajo0.61	positivo medio 0.38		4	normal	100	6,78
44,4	70	1250	261	113	0,33	149	20				44	normal	100	4,51
24,9	80	1090	183	164	0,13	60,9	20	positivo alto 0.79	positivo alto 0.76		19	32,2	100	9,58
31,3	110	945	176	203	0,09		20							
25,7	80	842	202	82,8	0,28	94,7	20	positivo bajo 0.44	positivo bajo 0.28		9	normal	100	6,6
38,8	70	1050	224	278	0,38	125	20	negativo	negativo		19			6,06
24,8	100	1130	156	96	0,13	67,1	20	positivo bajo 0.57	positivo medio 0.42		5	normal	95	5,79
22,1	80	1380	498	117	0,34	186	20	positivo bajo 0.60	positivo alto 0.54		22			5,78
22,5		1130	88,1	132	0,13	42	20	positivo alto1.45	positivo alto1.59		5	normal	97	6,96
31,3	110	945	176	203	0,09		20							
18,6	100	1390	381	70,4	0,38	135	20				7	normal	83	5,99

Mario Vicente Barrero

Estomatitis Atosa Recidivante 114

TABLA VI.- RESULTADOS ANALITICOS

HEMAT x1000000	HEMOGLOB g/dL	HEMATOCR %	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dL	RDW %	HDW	PLQ x1000	VPM fL	PDW	NEUTR	LINFOC	MONOC	EOSINOF	BASOF
4,61	12,5	39	84,6	27,2	32,2	14,3	2,31	341	9,8	42,3	51,7	34,9	4,9	5,7	0,9
5,5	16,5	48,4	87,9	29,9	34	12	2,62	189	9,4	47,5	57,7	27,9	6,5	4,6	1,3
4,71	14,8	44,8	95	31,4	33,1	13,7	2,1	297	10	40,8	55,9	33,4	6	2	0,4
4,97	13,4	42,6	85,7	26,9	31,4	14,4	2,4	163	11,2	40,3	54,5	32,8	6,4	2,5	0,6
4,53	13,3	39,4	86,9	29,4	33,8	14,4	2,61	223	10,1	41,6	42,7	42,3	7,5	4,4	0,5
5,52	14,5	45,8	83,1	26,2	31,6	13,2		209			54,7	34,7	6,52	2,04	2,12
5,39	17	46,4	86,1	31,5	36,6	12,3		217			63	29,7	5,31	1,52	0,44
5,15	16,5	47,3	91,9	32	34,8	12,4	2,37	338	8,3	48,1	48	46	2	4	
5,27	14,4	44,8	84,9	27,3	32,2	14,4	2,36	278	8,8	47,6	54,8	30,7	7,9	2,9	1,1
4,64	12,1	39,2	84,5	26,1	30,9	13	2,63	322	9,6	43,7	47,9	40,3	7,1	1,6	0,6
4,63	13,4	40,1	86,7	29	33,4	13	2,36	149	10,9	40,5	45,8	41,5	6,4	3,3	0,7
3,87	12,4	37,8	97,8	32,1	32,8	13,5	2,02	126	8,8	50,9	61,5	26,7	6,1	3,6	0,6
4,4	14,1	39,9	90,6	31,9	35,2	12,6		221	11,5		56,1	32,7	7,52	2,4	1,26
4,42	14,4	41,2	93,2	32,6	35	12,7	2,43	171	9,6	42	64,8	22,2	6,5	3,3	0,99
4,08	12,3	36,8	90,2	30,3	33,6	12,6	2,06	230	11,1	38,5	34,6	50,2	5,6	4	1
4,59	14	44	95,8	30,5	31,9	12,1	1,95	235	10,1	41,2	44,7	40,5	7,5	2,8	1
4,15	12,1	34,4	82,8	29,2	35,2	13,1		318	10,2		45,1	45,2	6,67	2,22	0,8
3,97	11,5	34,7	87,5	29	33,1	13,1	2,69	258	10,3	42	60,5	28,6	4,6	4,1	0,7
4,35	12,7	40,9	93,9	29,1	31	12,9	2,3	293	9,6	43,4	53,7	35	5,3	1	0,8
5,01	15,4	43,8	87,4	30,7	35,2	11,9	2,71	206	9,1	46,8	62	27,4	5,4	2,4	1,1
4,61	12,7	38,8	84,2	26,9	30,5	14,6	2,4	194	11,1	42,3	69,7	22,4	5,3	0,5	0,6
5,41	16,4	49,3	91,1	30,2	33,2	12,6	2,33	210	8,6	47,4	59,4	29,4	8,3	0,6	0,5
4,87	14,6	44,4	91,1	30	32,9	11,6	2,2	196	10,3	48,7	51,5	33	9,6	1,6	1
5,39	14,8	44,4	82,5	27,5	33,4	11,6	2,3	190	10	42,7	50,3	34	8,3	3,8	0,8
4,91	15,1	45,2	91,9	30,6	33,3	12,3	2,53	171	9,2	48,9	77,7	11,5	6,6	0,8	0,4
5,31	16,2	45,6	85,7	30,5	35,6	12,3	2,73	269	9	46,1	47,2	38,7	4,6	5,6	1,5
5,45	15,6	43,8	80,4	28,7	35,7	13,1	3,04	170	9,3	46	49,5	37,6	7,3	2,6	1
4,07	14	41,9	86,1	28,7	33,4	12,7	2,27	311	8,8	46,5	45,4	40,7	7,2	1,7	0,6
4,8	14,2	43,6	90,7	29,6	32,6	12,2	2,38	225	9,1	44,8	59,6	28,3	5,7	2,4	1,3
5,24	14,7	44,1	84,3	28	33,3	12	2,25	164	11,1	39,1	58,2	32,9	4,5	1,3	1
4,19	13,2	36,5	87,1	31,4	36	12,1		197	15,4		57,9	36,3	4,49	0,4	0,8
5,04	12,7	40,4	80,2	25,2	31,4	12,3	2,66	189	8,9	48,1	48,5	39,1	7,6	1,7	0,3
5,09	15	44,6	87,5	29,4	33,6	12,9	2,8	308	9	48,6	47,7	35,7	12,4	1	0,9
5,05	15,4	46,1	91,2	30,5	33,4	13,1	2,53	229	8,6	47,9	60,6	29,5	5,9	1,5	1
4,79	13,6	41,7	87,2	28,3	32,5	12,5	2,19	218	8,6	49,3	55,4	31,8	8,7	1,4	0,7
4,53	13,7	41	90,5	30,3	33,5	12,1	2,26	300	9	44,2	46	41,2	6,8	1,2	0,99
5,74	17,2	52,5	91,5	29,9	32,7	12,6	2,46	166	10,9	40,5	63,9	24,6	6,5	1,8	1,2
4,66	12,5	39,5	84,9	26,9	31,7	12,2	2,57	173	10,3	41,6	54	32	6	6	2
4,9	14,4	44,8	89,7	28,8	34,8	12,5	2,34	214	9	43,6	60,9	24,5	9,8	1,6	0,8
4,69	13,3	39,9	85,1	28,4	33,4	13,1	2,65	222	7,6	51,4	66,9	20,6	8,7	1,7	0,4
3,98	11,2	34,4	86,4	28,11	32,5	13,2	2	218	11,9	36,3	67,2	13	9,4	6	1,1
5,34	16,2	48,3	90,5	30,3	33,5	12	2,51	150	10,1	53,8	68,2	19,2	7,2	0,7	1,1
4,25	12,4	37,8	89	29,1	32,7	12,1	2,29	237	8,1	47,7	48,3	37,5	8,7	1,9	1
4,4	11,4	35,8	81,4	25,9	31,8	14,2	2,87	264	9,7	43	51,8	32,8	5,4	6,1	1,3
4,22	12,4	37,1	87,9	29,4	33,5	12,6	2,51	178	8,5	48,6	51,5	33,9	7,2	4,99	0,8
4,8	14,1	41,6	86,6	29,4	34	12,6	2,52	243	9,9	42,8	37,1	49,1	4,6	5,2	0,9

Mario Vicente Barrero

Estomatitis Afosa Recidivante 115

TABLA VI.- RESULTADOS ANALITICOS

HEMAT x1000000	HEMOGLOB g/dL	HEMATOCR %	VCM fL	HCM pg	CHCM g/dL	RDW %	HDW	PLQ x1000	VPM fL	PDW	NEUTR	LINFOC	MONOC	EOSINOF	BASOF
4,65	12,5	38,7	83,4	27	32,4	12,8	2,55	312	9,5	43,3	47,4	36,1	6,2	7,2	1
4,63	14,2	42	90,8	30,5	33,7	12,4	2,62	168	10,4	43,2	56,7	29,6	6,9	3,6	0,6
5,39	15,8	46,2	85,7	29,3	34,2	13,2	2,63	289	8,1	48,5	55,9	33,6	5,3	1,3	1,1
4,96	13,5	41	82,6	27,2	32,9	12,2	2,39	271	8,2	47,6	46,1	42,2	5,9	1,3	1,2
4,74	13,4	40	84,2	28,3	33,6	12,6	2,74	222	8,8	49,6	49,7	33,4	6,5	7,4	0,8
4,92	14,7	44,5	90,4	29,99	33,1	12,5	2,57	174	9,3	45,2	46,2	38,2	9,5	2,9	0,8
4,62	13,8	42,1	91,2	29,9	32,8	13,5	2,35	167	9,4	49,6	46,5	34,1	7,2	8,3	1,1
4,13	12,8	37,4	90,5	31,1	34,3	13,2	2,47	174	10,3	40,6	51,9	34,7	8,4	1,5	1
3,99	9,8	31,4	78,6	24,5	31,2	16,7	3,22	399	9	42,2	56,6	23,9	13,4	1	1,8
4,48	14,1	44,1	98,4	31,4	31,9	12,7	2,34	218	9,5	48,8	69,99	18,8	5,1	4,1	0,8
4,97	13,6	40,9	82,4	27,3	33,1	12,3	2,55	282	8,2	46,8	53	34,8	6,6	2,6	0,8
4,12	12,8	35,2	86,9	31,6	36,4	12,9	2,17	231	8,77	46,6	57,1	32,3	7,2	0,7	0,9
4,72	14,7	40,9	86,7	31,2	36	12,8		129	12,9		52,7	39,1	6,51	0,99	0,63
4,46	13,5	42,4	95,2	30,2	31,7	13,2	2,1	254	8,5	46,4	57,9	32,2	5,5	1	0,9
5,19	14,9	42,1	81,3	28,8	35,4	12,4	2,59	289	9,5	44,8	58,6	28,3	6,5	4,2	1,1
5,93	15,5	47,9	80,7	26,1	32,3	12,5	2,85	16,5	10,3	41,9	48,5	39,9	6,5	1,4	1
5,4	15	43,4	80,3	27,8	34,7	12,4	2,87	270	9,1	44,6	51	34,8	8,8	2,1	0,8
4,34	11,5	38	87,6	26,5	30,3	13,7	2,23	341	6,1	50,2	54,5	30,5	7,5	4,5	0,7
4,81	14	42,99	89,1	29,1	32,7	12,1	2,17	273	8,7	47,2	52,5	35,9	7,3	2	0,4
3,86	12,5	36,9	95,5	32,4	34	13,7	2,46	239	8,6	50,3	44,5	44,8	6,9	0,7	0,5
4,84	13,4	41	84,7	27,6	32,6	12	2,65	216	8,1	48,7	38,6	47,2	7,2	3,3	0,7
4,7	13,4	41,2	87,6	28,4	32,5	11,7	2,27	295	10,2	44,7	42,99	42,4	5	5,1	
5,49	16,6	49,1	89,5	30,2	33,8	12,8	2,42	241	10,1	40,6	50,1	31,7	9,1	6	0,9
4,8	12,2	40,5	84,5	25,4	30,1	15	2,43	218	11,2	38,6	64,3	25,4	6,6	1,99	0,5
4,67	13,9	41,3	88,3	29,7	33,6	12,9	2,35	302	8,6	52,3	28	54	12	6	0,7
4,41	13,7	41	93,1	31	33,3	13,7	2,43	138	10,7	45,6	67,7	22,2	6,8	0,1	0,7
4,84	12	40,8	84,3	24,9	29,5	14	2,58	286	9,2	44,6	53	36,8	6,2	1,5	0,6
4,93	14,2	40	81	28,7	35,5	13,7		353	9,44		43	44,2	8,51	3,19	1,14
5,47	16,6	48,5	88,8	30,3	34,2	12,4	2,67	237	10,3	41	54,9	31,7	5,6	2,2	1,1
4,44	12,8	38,6	87	28,9	33,2	12,4	2,93	290	8,5	48,8	64	26	3,7	4,1	0,7
4,05	12,08	35,2	86,9	31,6	32,8	12,9	1,95	231	8,7	46,5	57,1	32,3	7,2	0,7	0,9
4,57	12,5	38,9	85,1	27,4	32,2	13,5	2,38	237	8	46,1	42,4	43,9	7,6	2,4	0,6
4,43	13,3	40,2	90,8	30,1	33,2	12,6	2,34	248	9,6	45,7	57,6	29,7	5	4	1,8
5,22	15,1	45,6	87,3	29	33,2	12,4	2,42	273	9,5	45,5	50,8	42	4	0,6	0,9
4	12,4	36,5	91,3	31	34	14,7	1,96	242	11,6	37,8	29,9	57,3	6,8	1,1	0,5
5,3	15,1	47,7	89,9	28,5	31,7	13,3	2,39	259	9,3	47,3	71,6	19,4	6,1	0,4	1,1
4,61	14,7	42,6	92,4	31,9	34,5	12,5	2,15	205	9,3	45,5	78,1	14,4	4,7	0,3	1
5,61	15,6	47,4	84,6	27,7	32,8	12,3	2,81	337	9,8	43,9	61,8	27,3	6,3	2,3	0,5
4,17	11,8	37	88,6	28,3	32	13,6	2,67	299	9,8	44,2	48,5	39,6	5,7	0,7	1,3
4,79	12,2	35,8	74,7	25,5	34,1	13,1		299	11,1		66,6	27,8	4,46	0,5	0,6
4,11	12,7	40,7	99,2	30,9	31,2	14,1	2,02	245	9,1	46,7	62	23,5	6,1	6,2	0,6
4,75	13,9	42,4	89,2	29,2	32,8	13,2	2,67	232	8,7	46,7	62	23,5	8,6	3,3	0,8
4,8	15	41,8	87	31,1	35,8	12,8		247	12,1		50	36	9,14	4,32	0,38
4,69	14,4	42,3	90,2	30	33,9	12,5	2,27	232	10,1	44,2	47,3	35,2	10,1	4,7	1
5,53	16,2	47,6	86,1	29,3	34	11,8	2,55	200	9,6	46,4	53,3	35,1	5,5	2,5	1,3
4,79	14,1	43,4	90,7	29,5	32,5	12,4	2,23	233	8,8	47,3	62,8	19,2	12,1	2,9	0,7

Mario Vicente Barrero

Estomatitis Aftosa Recidivante 116

TABLA VII. VARIABLES CUANTITATIVAS					
	Media	Desviación Estándar	Rango Max	Rango Min	Observaciones
GLUCOSA mg/dL	96.309	0.282	73	443	A
UREA mg/dL	27.851	9.068	13	55	
CREATININA mg/dL	0.783	0.173	0.38	1.24	
PROT. TOTALES g/dL	7.783	0.555	6.2	10.3	
COLESTEROL mg/dL	185.788	34.857	104	268	
TRIGLICER. mg/dL	102.184	103.449	26	999	
SODIO mmol/L	142.753	3.199	137	155	
POTASIO mmol/L	4.234	0.364	3.6	5.5	
COLORO mmol/L	101.425	10.127	10	108	
SIDEREMIA ug/dL	79.644	31.223	15	165	B
ALT/GPT U/L	29.409	11.322	5	88	
AST/GOT U/L	34.615	8.702	17	68	
COMPL. C3 mg/dL	111.646	23.343	21.2	168	Cl
COMPL. C4 mg/dL	24.509	8.303	10	54.1	D
CH 100 U/mL	81.149	23.448	20	120	E
HEMATIES x 10 ⁶	4.75	9.3	3.86	5.74	F
HEMOGLOBINA g/dL	13.856	1.469	9.8	17.2	G
VSG	16.837	12.970	1	53	H

A = 5 diabéticos no controlados
 B = Sideropenia en 17 pacientes (17%), 11 mujeres y 6 hombres
 C = 7% pacientes con cifras por debajo de lo normal
 D = 7% pacientes con cifras por encima de lo normal.
 E = 24% pacientes con cifras por debajo de lo normal.
 F = 15% pacientes con cifras por debajo de lo normal.
 G = 9% pacientes con cifras por debajo de lo normal.
 H = 27% pacientes con cifras altas de VSG.

Por último, realizamos un *método paramétrico de regresión lineal* en el que obtuvimos una correlación ($p < 0.05$) entre C3, C4, CH100 y VSG por una parte y por otra, hemoglobina y sideremia siendo todos ellos, factores relacionados con las recurrencias de EAR.

– Determinación de parámetros inmunitarios. Se incluyeron 34 pacientes (24 mujeres, 10 hombres entre los 18 y 66 años, con una media de edad de 35 años), con Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR) diagnosticada. Ninguno de ellos era fumador, ninguno había recibido tratamiento previo a las aftas y ninguno tenía historia médica de especial interés. Como controles, utilizamos 30 voluntarios sin historia previa de EAR, coincidentes en sexo y edad con las características del grupo de paciente. En ambos grupos se tomaron muestras de sangre periférica para nuestro estudio; 23 de los 34 paciente tenían lesiones en actividad, mientras que el resto de los 11 pacientes estaban en un estadio de inactividad. Los resultados obtenidos se resumen en la figura 33.

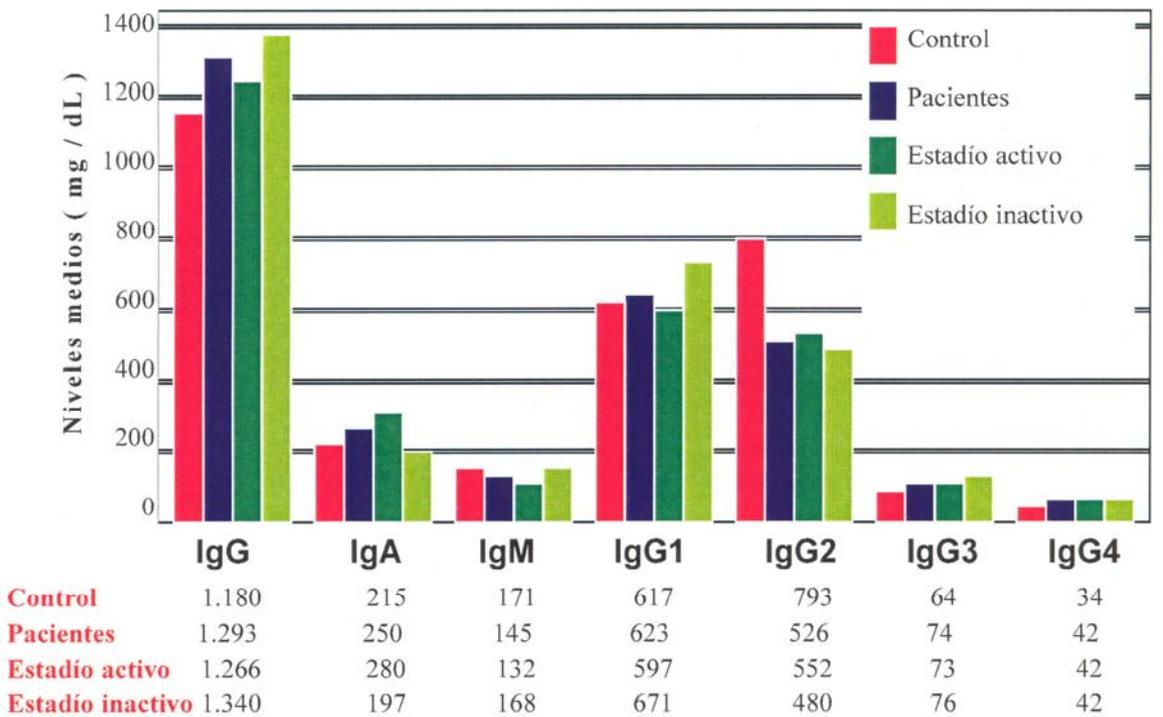


Figura 33. Niveles de inmunoglobulinas y subclase de Ig G en comparación con el estadio activo o inactivo de la enfermedad.

C. RESULTADOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

Se hicieron biopsias en 59 de los pacientes. Los hallazgos obtenidos quedan reflejados en la tabla VII.

– **Hallazgos microscópicos a nivel epitelia.** En 32 de las muestras (54.24%), las lesiones eran de carácter *hiperplásico*, mientras que en 27 (45.76%) predominaba la *ulceración*.

Respecto al tipo de *queratinización* (presencia de capa córnea), en 29 casos (49%) quedó catalogado como ligera *paraqueratosis* (+). En el resto no existía. Las muestras ligeramente positivas con epitelio poliestratificado paraqueratinizado correspondían a las obtenidas de la mucosa lingual.

En 7 de las muestras (11.9%) se observó abundante *acantosis* (+++), es decir, un aumento del espesor epitelial, fundamentalmente a expensas de las células del estrato espinoso. En menor medida se observó *acantosis media* en 5 casos (++) (8.5%) y muy ligera en 36 casos (+) (61%).

Con respecto a la *papilomatosis*, aumento de profundidad de las crestas epiteliales acompañado del aumento del tamaño de las papilas conectivas, se presentó con carácter muy positivo (+++) únicamente en 1 caso (1.7%). En otros 3 (5%) la positividad fué media (++).

En 2 casos (3.4%) se objetivaron fenómenos de *exocitosis* en el epitelio (+++), y en otros 18, (30.5%) en menor cantidad (++). La *exocitosis* es la presencia de células inflamatorias dentro del epitelio escamoso, predominantemente linfocitos.

En ninguna de las muestras pudieron observarse efectos citopáticos secundarios a infección por herpes. Estos cambios citológicos quedan representados por la presencia de *núcleos esmerilados* (núcleos claros, moldeados unos a otros), *cuerpos de inclusión*, *espongiosis* (presencia de edema entre las células espinosas que aumentan el espacio intercelular a nivel subepitelial) o *colonización por hongos*.

TABLA VII.- HALLAZGOS MICROSCÓPICOS A NIVEL EPITELIAL

Número biopsia	Epitelio	Coilocitos	Núcleos esmerilados	Cuerpos de inclusión	Vasculitis	Infiltrac. inflamatoria	Parakeratosis	Acan-tosis	Papilo-matosis	Espon-giosis	Exoci-tosis	Hongos
1	Hiper-plasico	No	No	No	Tumefac. endotelio	+++ Mixto	-	+++	++	-	+++	No
2	Hiperp.	No	No	No	No	++ Monon.	-	+++	+	-	+/-	no
3	Ulce-rado	No	No	No	Tumefac. endotelio	+++ Mixto	-	-	-	-	++	No
4	Hiperp.	No	No	No	Si	+++ Mixto	-	++	-	-	-	No
5	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	+/-	-	+/-	No
6	Ulce-rado	Si	No	No	Necrosis fibrinoid.	+++ Mixto	+	+	-	-	++	No
7	Ulce-rado	No	No	No	Tumefac. endotelio	++ Mixto	-	+	-	-	++	No
8	Hiperp.	Si	No	No	No	++ Mixto	+	+	+	-	++	No
9	Ulce-rado	No	No	No	No	+++ Mixto	-	-	-	-	+	No
10	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	+++	-	-	No
11	Hiperp.	No	No	No	No	-	+/-	+	++	-	-	No
12	Hiperp.	No	No	No	No	++ Monon.	-	+	-	-	+/-	No
13	Hiperp.	No	No	No	No	+ Mixto	+	+	-	-	-	No
14	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	-	-	-	No
15	Ulce-rado	No	No	No	No	-	-	+	+/-	-	-	No
16	Ulce-rado	No	No	No	Si	++ Mixta	+	-	-	-	-	No
17	Hiperp.	No	No	No	No	++ Monon.	-	+++	+	-	+/-	no
18	Hiper-plasico	No	No	No	Tumefac. endotelio	+++ Mixto	-	+++	++	-	+++	No
19	Hiperp.	No	No	No	Si	+++ Mixto	-	++	-	-	-	No
20	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	+/-	-	+/-	No
21	Ulce-rado	Si	No	No	Necrosis fibrinoid.	+++ Mixto	+	+	+/-	-	++	No
22	Hiperp.	No	No	No	Si	+++ Mixto	-	++	-	-	-	No
23	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	+/-	-	+/-	No
24	Ulce-rado	Si	No	No	Necrosis fibrinoid.	+++ Mixto	+	+	-	-	++	No
25	Ulce-rado	No	No	No	Tumefac. endotelio	++ Mixto	-	+	-	-	++	No
26	Hiperp.	Si	No	No	No	++ Mixto	+	+	+	-	++	No
27	Ulce-rado	No	No	No	No	+++ Mixto	-	-	-	-	+	No
28	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	-	-	-	No
29	Ulce-rado	No	No	No	No	-	-	+	+/-	-	-	No
30	Hiperp.	No	No	No	Si	+++ Mixto	-	++	-	-	-	No

Número biopsia	Epitelio	Coilocitos	Núcleos esmerilados	Cuerpos de inclusión	Vasculitis	Infiltrac. inflamatoria	Parakeratosis	Acan-tosis	Papilo-matosis	Espon-giosis	Exoci-tosis	Hongos
31	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	+/-	-	+/-	No
32	Ulce-rado	Si	No	No	Necrosis	+++ Mixto	+	+	-	-	++	No
33	Hiperp.	No	No	No	No	++ Monon.	-	+++	+	-	+/-	no
34	Ulce-rado	No	No	No	Si	++ Mixto	+	-	-	-	-	No
35	Ulce-rado	No	No	No	Tumefac. endotelio	++ Mixto	-	+	-	-	++	No
36	Hiperp.	Si	No	No	No	++ Mixto	+	+	+	-	++	No
37	Ulce-rado	No	No	No	No	+++ Mixto	-	-	-	-	+	No
38	Hiperp.	No	No	No	No	++ Monon.	-	+++	+	-	+/-	no
39	Hiperp.	Si	No	No	No	++ Mixto	+	+	+	-	++	No
40	Ulce-rado	No	No	No	No	+++ Mixto	-	-	-	-	+	No
41	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	-	-	-	No
42	Ulce-rado	No	No	No	No	-	-	+	+/-	-	-	No
43	Ulce-rado	No	No	No	Si	++ Mixta	+	-	-	-	-	No
44	Ulce-rado	No	No	No	Tumefac. endotelio	++ Mixto	-	+	-	-	++	No
45	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	-	-	-	No
46	Ulce-rado	No	No	No	Tumefac. endotelio	++ Mixto	-	+	-	-	++	No
47	Hiperp.	Si	No	No	No	++ Mixto	+	+	+	-	++	No
48	Ulce-rado	No	No	No	No	+++ Mixto	-	-	-	-	+	No
49	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	-	-	-	No
50	Ulce-rado	No	No	No	No	-	-	+	+/-	-	-	No
51	Hiperp.	No	No	No	Si	+++ Mixto	-	++	-	-	-	No
52	Hiperp.	Si	No	No	No	-	+	+	+/-	-	+/-	No
53	Ulce-rado	Si	No	No	Si	+++ Mixto	+	+	-	-	++	No
54	Hiperp.	No	No	No	No	++ Monon.	-	+++	+	-	+/-	no
55	Ulce-rado	No	No	No	Si	++ Mixta	+	-	-	-	-	No
56	Ulce-rado	No	No	No	Tumefac. endotelio	++ Mixto	-	+	-	-	++	No
57	Hiperp.	Si	No	No	No	++ Mixto	+	+	+	-	++	No
58	Ulcerad o	No	No	No	No	-	-	+	+/-	-	-	No
59	Ulcerad o	No	No	No	Si	++ Mixta	+	-	-	-	-	No

En 18 casos (30.5%) existía gran infiltración (+++) de *células de carácter inflamatorio*. En 23 casos (39%), infiltración media (++) , en 1 caso (1.7%) muy ligero infiltrado (+) y 17 casos (28.8 %) ningún infiltrado inflamatorio.

Por último, en 24 casos (40.6%) existían fenómenos de *vasculitis* y en los restantes 35 (59.4%) no se apreciaban.

– **Diagnóstico anatomopatológico.** Con los hallazgos anteriores, todas las muestras observadas (100%), fueron informadas como úlceras de carácter inespecífico, compatibles con el diagnóstico clínico de EAR.

– **Inmunofluorescencia directa.** De la 59 muestras, sólo 10 (17%) mostraron algún hallazgo positivo a la IFD, siendo las restantes 49 (83%) negativas. En la tabla XI solo hemos mostrado aquellas en las que existía algún dato positivo.

Tanto la IgG como sus 4 subtipos (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) fueron negativos en todas las muestras de tejidos.

La IgA y la IgM fueron positivas en un solo caso (1.7%), que además correspondía al mismo paciente. Este hallazgo se situaba a nivel de los vasos.

El acúmulo de Fibrinógeno fué el hallazgo más frecuente: Fuerte positividad (+++) en 1 caso (1.7%), media (++) en 2 casos (3.4%), débil en 7 (11.9%) y negativo en el resto (83%).

El C3 mostró positividad media (++) en dos casos (3.4%) y mínima (+) en

TABLA VIII. INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA (IFD)				
Número biopsia	IgG	IgA	Fibrinógeno	C3
1			+	
3			+	+
6			+	
13	+	+	++	+
16			++	++
18			+	
24			+++	++
36			+	
47			+	
59			+	

otros dos (3.4%)

– **Estudio de histoquímica.** La técnica de inmunoperoxidasa directa, mediante peroxidasa conjugada de conejo frente a Virus Herpes Simple tipos 1 y tipo 2 fué negativa en todas las muestras de pacientes de EAR. Para descartar falsos negativos, se comprobó la dilución de trabajo con muestras diagnosticadas anteriormente como positivas, apreciándose que dicha dilución (1/50) era adecuada, siendo los controles efectivamente positivos.

D. RESULTADOS BACTERIOLOGICOS

Ninguna de las muestras obtenidas para estudio de la citología oral exfoliativa fué positiva. Fueron informadas como *cultivos de flora bucal mixta habitual*. Con ello descartamos la existencia de bacterias y/u hongos, como posible causa de la EAR.

VI. Discusión

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio epidemiológico y etiopatogénico de esta enfermedad, para mejor conocimiento de la misma, puesto que aunque se han encontrado muchos de los factores desencadenantes, el factor causal aún se desconoce. Es por ello, que como ya hemos comentado, en la realización de este trabajo participaron 100 pacientes remitidos a las consultas externas del Servicio de Estomatología, Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Insular en Las Palmas de Gran Canaria para estudio de ulceraciones bucales de largo tiempo de evolución, de etiología desconocida. A todos se les realizó un cuestionario para estandarizar sus antecedentes, frecuencia de aparición de los brotes, duración de los mismos, localización, forma, tamaño y número de las lesiones.

A. EPIDEMIOLOGÍA

Teniendo en cuenta los factores precipitantes, tanto sistémicos como locales en el desarrollo de EAR, debe tenerse en cuenta la influencia de la dieta en el desarrollo de las aftas. Ciertas investigaciones se han encaminado al estudio de posibles reacciones alérgicas a ciertos alimentos como causa de aftas, habiéndose dado resultados contradictorios (82, 306). Algunos pacientes relacionan de forma subjetiva la instauración de úlceras con la exposición a ciertos alimentos. No obstante, los estudios objetivos controlados no han podido demostrar un papel causal; a pesar de que ciertos alimentos causan reacciones cutáneas positivas o causan dolor cuando se aplican tópicamente a úlceras aftosas (301). En cualquier caso, la manipulación dietética raramente mejora de forma significativa la EAR (127, 306).

Aunque Eversole y col. (82) no pudieron demostrar relación alguna entre los alimentos que tomaban los pacientes con aftas y la precipitación de las lesiones, concretamente en lo que se refiere a los tomates, las fresas y las nueces, otros autores (127, 205, 306) sí demostraron el papel desempeñado por algunos alimentos en las aftas, de forma que si se identifica, eliminándolo de la dieta, pueden obtenerse importantes mejorías. Por

tanto, hay que analizar el papel de los alimentos en la EAR.

En 1991 O'Farrelly y col. (207) señalaron que la elevación de los niveles séricos de alfa-gliadina podría ser utilizada para identificar los pacientes con EAR que responderían bien a la eliminación del gluten. Por ello creemos que sería útil realizar esta prueba y es positivo diseñar una dieta sin gluten en estos casos. De los 12 pacientes de nuestra casuística en los que se asociaban sus lesiones con la exposición de alimentos, 4 de ellos tenían intolerancia al gluten, tres de los cuales no lo sabían hasta ese momento, permaneciendo de forma subclínica, siendo la única manifestación la aparición de aftas. Todos mejoraron clínicamente cuando siguieron el consejo dietético.

Un hecho adicional interesante es la relación inversa entre el tabaco y la EAR (10, 116, 191, 234, 269), siendo infrecuente la EAR cuando existe queratinización mucosa (18, 249) o en pacientes fumadores (36, 72). En la historia clínica de los 6 pacientes que habían dejado de fumar, en la adolescencia también tenían EAR, desapareciendo los brotes cuando comenzaron a fumar, recidivando en el momento de abandonar el hábito, situación que solo hemos encontrada en la bibliografía descrito por Dorsey en 1964 (72) y más recientemente por Lagrue y col. en 1996 (158). Como decimos, la hiperqueratinización producida por el hábito de fumar haría que el epitelio fuera más resistente a la formación de aftas (72, 116, 191). Wilson en 1980 (301) describió un caso de un paciente que desarrollaba un brote de EAR provocado por el tabaco a través de un mecanismo supuestamente alérgico

Siguiendo con los factores desencadenantes, en nuestra serie teníamos 9 pacientes que sufrían brotes de EAR en relación con traumatismos o microtraumatismos sobre la mucosa oral. Axell y Henricsson (9) obtenían el 1% y en el estudio de Graykowsky y col. (106) el 74% de los casos tenían como factor causal los traumatismos. Este último autor propone que en los sujetos susceptibles, existe alguna alteración del sistema reparativo de las heridas que facilitaría el que ante mínimos traumas se produjeran las lesiones

nes (tabla IX).

En algunos casos de EAR se presentan ulceraciones orales cíclicas relacionadas con la fase luteínica del ciclo menstrual, presumiblemente modulado por niveles cambiantes de progestágenos (67, 86, 266). En nuestra serie teníamos con estas características 20 casos que correspondían al 32% de las mujeres afectas. Esto pudiera ser uno de los motivos de la clara predilección del sexo femenino en nuestro estudio, que correspondía al 62% del total de casos, existiendo en general acuerdo sobre el tema (9, 79, 259). Por el contrario, otros autores encontraron una incidencia igual para ambos sexos. (196, 198). Una diferencia de nuestro estudio con respecto a los anteriormente mencionados, es que mientras que en éste los pacientes tenían lesiones en actividad, los demás hacían estudios retrospectivos de pacientes con historia de EAR, sin concretar el estadio de la enfermedad, lo que podría justificar las diferencias en los resultados.

La aparición de lesiones tras padecer catarros de vías respiratorias altas se presentó en nuestra serie en el 9% de los casos, coincidiendo prácticamente con el estudio de Axell y Henricsson que obtiene un 10% (9), lo que resulta paradójico dada las notables diferencias climáticas entre Suecia y las Islas Canarias.

La ingesta de determinados alimentos (fresas, naranjas, queso, tomates, maris-

TABLA IX FACTORES DESENCADENANTES			
%	M. Vicente	Axell y col.	Graykowsky y col.
Traumatismo	9	1	74
Abandono tabaco	6	–	–
Estrés	6	3	63
Ingesta de medicamentos	–	17	3
Catamenial	20	8	20
Catarros	9	10	–
Alimentos	12	–	–
Desconocido	38	50	–
Otros	–	11	–

cos) era un mecanismo desencadenante en el 12% de nuestros pacientes, coincidiendo con otros autores (9, 82, 301, 304)

Aunque la incidencia de EAR parece no estar relacionada con factores psicológicos (86) existen algunas evidencias de que el estrés puede precipitar la EAR en personas susceptibles (196, 178, 272). En el estudio de Graykowsky y col. (106), el 63% de los pacientes referían como factor desencadenante el estrés, cifras no repetidas en ningún otro estudio (9) (Tabla IX).

Por lo que respecta a la edad de los pacientes, en nuestro estudio obtuvimos los máximos porcentajes para el grupo comprendido entre los 20 y 29 años (30%), seguido por el grupo comprendido entre los 10 y 19 años (22%) , sumando entre ambos más de la mitad de la muestra (52%). Se observa que en los grupos a partir de los 30 años disminuye sensiblemente la afectación. Estos datos coinciden con los publicados por Sircus y cols. en 1957 (275), Miller y cols, en 1977 (196) y Nsamba y Kalusar en 1986 (206), que señalan una mayor incidencia en la época juvenil; y difieren ligeramente de los aportados por Axell y Henricsson en 1986 (9), que sobre la mayor muestra estudiada hasta la fecha (mas de 3.500 sujetos) encontraron un 26,7% pacientes en el grupo comprendido entre 15 y 24 años y un 25,1% en el grupo de 25 a 34 años, sumando entre ambos algo mas de la mitad de su muestra (51,8%).

Todos los autores citados coinciden asimismo en observar una disminución de la afectación a partir de la cuarta década de la vida.

Con respecto a la frecuencia de los episodios, el estudio de Axell y Henricsson en 1986 (9), que resulta de obligada comparación en todos los aspectos epidemiológicos, obtuvo en su amplísima serie un 1% de pacientes con afectación continua (sin apenas periodos libres de lesiones), un 15% de afectación frecuente (6-12 episodios anuales), y un 84% de afectación intermitente (menos de 6 episodios anuales). Por el contrario, en series pequeñas de pacientes como la de Van Hale y cols. (292, 293), los resultados son

totalmente diferentes. Así, estos autores encontraron sobre una muestra de 22 pacientes un 50% de casos con afectación continua, un 40,91% de afectación frecuente, y un 9,09% de afectación intermitente.

Nosotros obtuvimos un 10% de casos con afectación continua, un 70% con afectación frecuente, entre 5 y 12 episodios y un 20% con escasa incidencia, menos de 4 episodios al año.

En cuanto al tamaño, forma y duración de las lesiones estamos en los mismos hallazgos aproximadamente que otros autores.(9, 51, 80, 86, 206, 275, 278). Únicamente encontramos diferencias en la frecuencia de EARMa, que en nuestra muestra representa el 22% de los casos, mientras que en los otros estudios corresponden al 10%. Como única explicación encontramos que en el momento de la exploración, las lesiones de EARMi hubieran evolucionado, confluyendo entre sí, hasta remedar lesiones de EARMa.

B. STUDIOS DE ANALÍTICA SANGUINEA

– **Estudios de bioquímica y hemograma.** Como ya se ha comentado anteriormente, varias investigaciones han relacionado los déficits de vitamina B₁₂, ácido fólico e hierro sérico, con un incremento en la aparición de aftas orales con una frecuencia doble con respecto a los pacientes control (55, 56, 88, 142, 231, 242, 287, 304) . Field y col. en 1995 (89) estudiaron 14 pacientes con un déficit de vitamina B₁₂ previamente no diagnosticado, observando como el 43 % de ellos tenían una historia amplia de EARMi y el 35 % padecían síndrome de boca quemante. Incluso se ha puesto en evidencia que anomalías en la mucosa del intestino delgado pueden provocar aftosis como resultado de los déficits hematológicos causados por la disminución de la absorción (294). Otros autores han publicado el efecto terapéutico de la dieta libre de glúten incluso cuando no hay evidencia histológica de enfermedad a nivel de intestino delgado (307).

Haisraeli y col. en 1996 (119) en un estudio con 70 pacientes obtiene resultados que le hacen afirmar la relación entre los niveles bajos de Tiamina (vitamina B1) y la EAR, sin asociación con la edad, sexo u otras enfermedades concomitantes.

Barnadas y col. en 1997 (20) estudiaron los niveles de hierro sérico, ácido fólico y vitamina B12 en 80 pacientes con EAR y los resultados se compararon con un grupo control de 29 pacientes con otras enfermedades orales. Como resultado obtuvieron que los pacientes de EAR tenían déficits estadísticamente significativos cuando se tomaban los tres factores en conjunto, al contrario que cuando se tenían en cuenta cada uno de los tres elementos por separado.

Por el contrario, otros estudios han revelado que no existe una mayor incidencia en déficits de vitamina B12, ácido fólico e hierro sérico en pacientes con aftosis recurrente severa cuando se comparan con pacientes control (55). Olson y cols (208), en 1982 compararon 90 pacientes con EAR y pacientes control y no encontraron diferencias significativas en los ensayos, con respecto a los niveles de vitamina B12 o folato sérico. Asimismo, no encontraron antecedentes personales sugestivos de anemia ferropénica y/o enfermedad gastrointestinal.

En nuestra serie hemos obtenido un 17% de muestras con cifras disminuidas en hierro sérico. De forma concomitante, 15% de pacientes con cifras bajas de hematíes y 9% de déficits de hemoglobina, observándose una relación directa entre la hipohemoglobinemia y la sideropenia con la aparición y recurrencias de las aftas.

Dada la similitud clínica entre la EARMi, la UH y la afectación bucal de Herpes Simple tipo 1 y 2 (VHS 1 y 2) y la existencia de diferentes trabajos que hablan a favor de una causa viral de la EAR (75, 134, 247, 248) y en contra (303), nos decidimos a concretar estos datos en nuestros pacientes. Como ya veremos en los estudios de inmunohistoquímica, los resultados fueron concluyentes en cuanto que todas las muestras fueron negativas frente al VHS tipo 1 y 2.

En las determinaciones en sangre de IgG, obtuvimos en el VHS tipo 1 un 16.6% de positivos medio-alto (6.9% de positivos alto y 9.7% de positivos medio). Con respecto al VHS tipo 2, los análisis dieron como resultado un 48.6% de positivos medio-alto (22.9% de positivos alto y 25.7% de positivos medio). En general, los hallazgos positivos de VHS mediante IgG no son determinantes. No obstante, podemos considerar como normales unos resultados positivos de 16.6% frente a VHS tipo 1, dado su amplia distribución entre la población sana. En cambio, nos llama la atención la alta positividad (48.8%) frente a VHS tipo 2. Cabe preguntarse si este virus, de localización típicamente genital podría afectar la mucosa bucal de alguna manera específica que tuviera un curso clínico superponible a la EAR.

Del resto de parámetros analizados, tanto en la descripción como en la regresión lineal no se obtuvieron datos de interés.

- Estudio de la respuesta inmune de tipo humoral.

a. Niveles séricos de inmunoglobulinas. Existen varias publicaciones clásicas que refieren cambios en los parámetros inmunológicos en la Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR), pero con hallazgos contradictorios en cuanto a los niveles séricos de los diferentes tipos de inmunoglobulinas (23, 35, 168, 180, 260). Recientemente han surgido métodos más fiables para la determinación de las concentraciones séricas de las subclases de IgG. Las primeras observaciones sobre déficits de subclases de IgG se realizaron hace treinta años (TERRY), viéndose como algunos pacientes con susceptibilidad aumentada a las infecciones tenían una o más de las cuatro subclases disminuidas, aunque también podía ocurrir en el suero de pacientes sanos.

Al existir una posible base inmunológica en la EAR y en cambio una ausencia de datos consistentes en cuanto a la concentración sérica de subclases de IgG durante las fases activa e inactiva de la enfermedad, nos decidimos a examinar sus niveles séricos en un grupo de pacientes de EAR.

Algunos estudios (23, 168, 260) han encaminado la etiopatogenia hacia una respuesta inmune de tipo humoral, al asociar la EAR con un incremento en los niveles de inmunoglobulinas (Igs) séricas. Por el contrario, otras investigaciones demuestran como los niveles séricos de Igs, interferón, complemento y los títulos de anticuerpos antinucleares se encuentran dentro de los límites normales en los pacientes con EAR (134, 168). Cohen en 1978 (43) sugiere que la existencia de estos datos contradictorios se deberían a la existencia de respuestas locales contra la mucosa antigénicamente alterada, en lugar de mecanismos de inmunidad central. Una evidencia indirecta de que las aftas son el resultado de una respuesta inflamatoria no infecciosa se deduce de los efectos clínicos de la administración tópica y sistémica de los esteroides, como puede verse en el apartado de valoración terapéutica

La deficiencia de Ig A es la inmunodeficiencia primaria más frecuente; aunque las manifestaciones orales de tal déficit no se han publicado, parece ser que está aumentada la incidencia de caries. En un estudio de 39 niños con deficiencia de Ig A con cifras séricas inferiores a 5 mgr/dl (PORTER 1993), el 91 % tenían lesiones orales. El 61 % tenía úlceras aftosas en la mucosa no queratinizada.

Porter y col. en 1992 (231) mostraron en un grupo de 71 pacientes adultos con una historia conocida de EAR que no existían cambios significativos en los niveles séricos de IgG1, IgG2, IgG3 and IgG4. En ese estudio, al contrario que en el nuestro, ninguno de los pacientes tenían lesiones activas orales en el momento de la toma de muestra, pero la prevalencia de EAR en el grupo control era desconocida y los métodos diagnósticos empleados fueron diferentes. En el presente trabajo, nuestros resultados indican que los niveles séricos de IgG2 son significativamente más bajos en los paciente con EAR durante el período silente de la enfermedad. Es en este grupo de pacientes en el que encontramos unos niveles más bajos de IgA. Por otra parte, durante el estadio activo de la enfermedad los pacientes tienen un incremento en los niveles de IgA, con

las mismas cifras de IgG2, con respecto al grupo control. En resumen, los niveles de IgG2 de los pacientes de EAR (tanto en fase activa como inactiva de la enfermedad) eran significativamente más bajos ($P < 0.05$). Igualmente, los niveles de IgG2 eran significativamente más bajos ($P < 0.05$) cuando solo se tenían en cuenta pacientes en fase inactiva durante la toma de la muestra.

Se acepta generalmente que unos niveles inferiores a lo normal en 1, 2 ó incluso ocasionalmente en 3 de las subclases de IgG es relativamente frecuente. Sin embargo, no se ha determinado que los niveles inferiores al rango normal en las subclases de IgG sean de una relevancia clínica. Tal vez en muchas de estas situaciones de anormalidades de las subclases de IgG no deberíamos hablar de déficit de la concentración, sino tal vez referirnos a ellas con el término de *disbalances*. En este sentido, nuestros resultados sugieren que los *disbalances* en las subclases de IgG pueden en ocasiones ser trascendentes en función del estadio de la enfermedad. En general, todos los autores están de acuerdo en que un déficit en las subclases nos indicaría una disminución en la capacidad de producción de anticuerpos. Muchas de las publicaciones, en concreto referentes al déficit de IgG2 objetivan una dificultad de estos individuos en la producción de anticuerpos a polisacáridos (121, 122, 216), o que la respuesta de estos anticuerpos es cualitativa y cuantitativamente inadecuada (289). A pesar de todo, hay individuos que en ausencia total de 1 ó más de las inmunoglobulinas, incluyendo IgG2, no tienen ninguna sintomatología (162, 194, 218). Está también bien documentado que los pacientes con un déficit parcial o total de IgG2 con o sin déficit concomitante de IgA, tienen una susceptibilidad incrementada a las infecciones (87, 173, 267). Micro-organismos tales como *H. influenzae*, pneumococci o *Neisseria meningitidis*, son patógenos comunes en los déficits de IgG2 (216). En cambio, en las personas afectas con HIV, las ulceraciones orales pueden asociarse con patógenos específicos tales como hongos, bacterias o infecciones virales (237, 256, 257).

En nuestro grupo de pacientes con EAR, los niveles bajos en IgG2 estaban enmascarados por unos niveles normales o al menos en los límites inferiores de la normalidad en la IgG total. Esto no puede sorprendernos desde el punto en que la IgG2 solamente constituye el 23% de la IgG en el suero de los adultos (309).

Como conclusión, sugerimos que los bajos niveles séricos de IgG2 pueden jugar un papel en la patogénesis de la EAR de la misma forma que en otras enfermedades infecciosas intercurrentes. Por último, los niveles séricos de esta subclase de inmunoglobulina así como la IgA total, puede sufrir cambios en función de los diferentes períodos de actividad y quiescencia de la enfermedad.

b. Niveles séricos del complemento. Ya hemos dicho que existen resultados contradictorios en cuanto al nivel sérico de complemento (23, 43, 168, 169, 170). En nuestra casuística, encontramos pruebas de una correlación positiva entre C3, C4 y CH100, pero lo más llamativo es el alto índice de pacientes (24%), que tienen unos niveles bajos de CH100 (actividad hemolítica del complemento), lo que indicaría que existe un mecanismo inmunológico alterado.

C. VALORACIÓN TERAPEÚTICA

El objetivo del tratamiento consiste evidentemente en actuar en la fase aguda y conseguir que no se presenten brotes ni recurrencias. Si no podemos conseguir esto, por lo menos debemos intentar reducir la clínica, tanto en el tamaño como en la duración de las lesiones y sobre todo, aumentar los periodos intercrisis. Al no tener un tratamiento adecuado para todos los casos, es preciso realizar previamente un estudio etiopatogénico, intentando individualizar la terapéutica. Solo en el caso de no encontrar ningún factor causal y/o predisponente, pautaremos un tratamiento antiinflamatorio inespecífico como ya hemos comentado en el capítulo correspondiente (12, 58, 81, 251, 259).

Respecto a las alteraciones clínicas de tipo digestivo, en nuestra serie observamos 14 pacientes (14%) con disregulación del hábito intestinal. Se les administró 5 ml

cada 12 horas vía oral de un vial con 2000 millones de bacillus subtilis vivos en total. Por cada 5 ml de frasco: Vit B1, 2 mg; Vit B2, 0.5 mg; Vit B6, 5 mg; Vit B12, 6 mcg; PP, 20 mg; Pantotenato cálcico, 10 mg; L-lisina clorhidrato, 300 mg; Factor intrínseco 30 mg; Sacarina sódica; Sacarosa y Excipiente c.s. (SALVACOLON®) En 8 de los casos se encontró mejoría subjetiva, así como menor tasa de recidivas.

Continuando con las deficiencias hemáticas, nosotros seguimos la pauta de otros autores (242, 304) . Encontramos 17 pacientes (17%) con sideropenia, 11 mujeres y 6 hombres. En este caso recomendamos una gragea con 270 mg de sulfato ferroso y 80 mg de mucoproteasa (TARDYFERON®). dos veces al día sin masticar, antes del desayuno y cena, durante tres semanas. A continuación, una gragea preprandial durante dos meses. De los 17 casos, 6 de los pacientes (3 mujeres y 3 hombres) encontraron franca mejoría. Una de las pacientes presentaba además deficiencias de ácido fólico y vitamina B, secundarias a una gastrectomía parcial realizada 12 años atrás, lo cuál no fué referido en la historia clínica realizada en la primera visita. En esta paciente, además del suplemento de hierro, se pautó Cianocobalamina en forma de Tanato, ampollas de 1000 mcg (B₁₂LATINO® DEPOT) en inyecciones intramusculares con carácter mensual y 5 mg de ácido fólico (ACFOL®) un comprimido diario antes del almuerzo; el resultado fué espectacular tras el primer mes de tratamiento, desapareciendo por completo la sintomatología.

Nueve pacientes referían una relación directa entre la aparición de un brote de EAR y algún traumatismo a nivel de la mucosa oral. De ellos, en 3 localizamos lesiones de mordisqueo a nivel de la línea alba durante el sueño; tras la colocación de una placa de descarga diseñada para evitar ese hábito nocivo, el cuadro desapareció. En los otros 6 casos, al no encontrar un factor específico, se le recomendó Carbenoxolona al 2% (SANODIN GEL®) aplicando una capa de unos 2 mm de espesor sobre la zona afectada, para aliviar las molestias del roce de la mucosa al hablar o deglutir y acelerar la cica

trización.

En 24 casos (24%) encontramos déficits en la actividad del complemento (CH100), lo cual consideramos es una cifra lo suficientemente importante como para que se realicen estudios en esa dirección, ya que no hemos encontrado nada en la bibliografía consultada. En estos casos, pautamos como estimulante de las defensas orgánicas 500 mg de Glicofosfopeptical en cápsulas o sobres (INMUNOFERON[®]) administrando 2 cápsulas cada 8 horas durante un mes, para seguir posteriormente otro mes con 1 cápsula cada 8 horas. En este caso, los resultados fueron pobres, pues solo en 9 casos (37.5%) se consiguió alargar los periodos silentes de la enfermedad.

Por último, a los pacientes en los que todos las pruebas realizadas fueron rigurosamente normales o los tratamientos anteriormente citados fueron ineficaces se les recetó, siguiendo a Vincent y col. (295) la siguiente formula magistral: "*Triamcinolona al 0.1% en solución acuosa (no alcohólica) para enjuagues bucales. 1 litro*" para su utilización en forma de colutorio tres veces al día. En todos los casos, el paciente estaba libre de síntomas mientras el tratamiento perduraba. Posteriormente íbamos disminuyendo la frecuencia de administración dejándolo finalmente a criterio del paciente, que lo utilizaba si tenía pródromos.

D. ESTUDIOS TISULARES

- **Estudio de anatomía patológica.** La histopatología de la EAR ha sido descrita con profusión por numerosos autores con anterioridad (11, 30, 42, 80, 92, 106, 199, 263, 268, 278).

Los hallazgos de acantosis, papilomatosis y exocitosis, tanto de forma aislada como combinada, no parecen tener un significado especial. En ninguna de las muestras encontramos espongirosis, pues como decimos, las úlceras no fueron observadas en un estadio precoz, que sería el momento adecuado para observar este fenómeno (278, 292, 293).

En todos los casos existía pérdida de sustancia. Se descartó en todos los casos la presencia de hongos.

Con estos datos y dado que el cuadro microscópico es inespecífico, (11, 30, 42, 80, 92, 263, 268) el informe de todas las muestras fué de úlcera compatible con EAR, indistinguible de otro tipo de úlceras inflamatorias, irritativas y/o traumáticas. Por ello, no consideramos indicada la biopsia para el diagnóstico de estas lesiones, salvo en el caso de algunas EARMa que se presten a confusión con el pénfigo, penfigoide, liquen plano, lupus eritematoso, etc. El diagnóstico vendrá dado por la clínica (tamaño, forma y duración de las lesiones) y la historia anterior referida por el paciente.

- **Estudio de inmunofluorescencia indirecta (IFD)**. Los datos de la IFD no los consideramos muy valorables dado que sólo fueron positivas en al menos un parámetro 10 (17 %) de las 59 muestras. El hallazgo más frecuente fué el depósito de fibrinógeno y C3, lo cual podría sugerir una vasculitis por depósito de inmunocomplejos, o por cualquier otro mecanismo. Solo encontramos un caso con ligera positividad para IgG e IgA. La casi ausencia de Igs y la mayor frecuencia de fibrinógeno y C3 podría explicarse por el hecho que en los tejidos inflamados es más difícil demostrar Igs puesto que están presentes en cortos periodos de tiempo. Se ha demostrado que la presencia del Complemento e Igs es más prominente en las primeras horas de la ulceración, disminuyendo progresivamente en el curso de las primeras 24 horas. Por último, las úlceras producen una inmunofluorescencia inespecífica (en nuestro estudio hicimos biopsias por excisión, abarcando toda la úlcera) (80, 180, 288, 293).

No existen diferencias entre las diferentes formas clínicas de EAR. No obstante, también es posible que los hallazgos obtenidos por IFD no sean la causa del proceso, sino la consecuencia.

Por todo ello, no parece existir un patrón específico que permita el diagnóstico de EAR por medio de IFD.

– **Estudios de inmunohistoquímica.** Hay más de 80 virus conocidos del grupo del herpes, que infectan a gran variedad de animales. Siete de éstos infectan al ser humano, e incluyen el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2), virus de varicela-zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus del herpes humano tipo 6 (HHV-6) y virus del herpes humano tipo 7 (HHV-7) (108).

Varios autores han publicado trabajos que enfocaban una posible causa viral (247, 248). Eglin y cols. (75) detectaron RNA complementario a virus herpes simple tipo I en las células mononucleares circulantes de pacientes con EARMi. Por el contrario, el tratamiento con aciclovir no influye en la mejoría de las recurrencias, lo cual es una evidencia indirecta en contra del virus herpes simple como entidad causal de la EAR (303). Existen en la bibliografía otros muchos trabajos que refieren ulceraciones en la cavidad bucal de origen vírico (75, 79, 132, 200, 223, 266, 282), pero no han podido relacionarse de forma objetiva con la EAR.

Sun y col. en 1996 (281), estudian muestras de tejidos de pacientes con EAR, enfermedad de Behçet y liquen plano erosivo, obteniendo resultados que sugieren la posibilidad de implicación etiológica del CMV en algunos casos de EAR.

Ghodratnama y col. en 1997 (98) estudian la implicación de los diferentes tipos de virus del grupo herpes en biopsias de 21 casos de EAR. El papel etiológico de este grupo de virus fué descartado, excepto en el HHV-6, que fué el único que no pudo ser excluido de forma categórica, aunque se precisaría mayor casuística.

En nuestro estudio la técnica de inmunoperoxidasa directa, mediante peroxidasa conjugada de conejo frente a Virus Herpes Simple tipos 1 y tipo 2 fué negativa en todas las muestras de pacientes de EAR, mientras que fué positiva en los controles conocidos

La negatividad de la inmunoperoxidasa es un dato importante para descartar la infección herpetiforme especialmente para el diagnóstico diferencial con respecto a la UH.

VII. Conclusiones

Como resultado del estudio clínico, analítico y anatomopatológico, de los pacientes de Estomatitis Aftosa Recidivante (EAR) en nuestra serie, podemos establecer las siguientes conclusiones:

1 El estudio clínico de nuestra serie pone de relieve que la Estomatitis Aftosa Recidivante es un enfermedad que afecta predominantemente a la adolescencia y juventud.

2 El estudio clínico de nuestra serie pone de relieve que la Estomatitis Aftosa Recidivante es un enfermedad que asienta casi exclusivamente en sujetos no fumadores, por lo que existe una relación directa entre Estomatitis Aftosa Recidivante y el hábito de fumar.

3 El estudio clínico de nuestra serie pone de relieve que la Estomatitis Aftosa Recidivante es un enfermedad que asienta con mayor frecuencia en mujeres

4 El estudio de IFD de las muestras de tejidos de nuestros pacientes revela que no existe un patrón específico que permita por este método diagnosticar la existencia de Estomatitis Aftosa Recidivante. De igual modo, no podemos diferenciar entre sus diferentes tipos (EARMa, EARMi y UH).

5 La biopsia de las lesiones no es un método efectivo para el diagnóstico de EAR, dado que los hallazgos son inespecíficos. Sólo estaría indicada en caso de duda diagnóstica con otras entidades.

6 El mejor modo de diagnosticar la EAR y discernir entre los tipos de presentación es basándose en los hallazgos clínicos.

7 Los bajos niveles séricos de IgG2 pueden jugar un papel en la patogénesis de la EAR de la misma forma que en otras enfermedades infecciosas intercurrentes. Asi

mismo, los niveles séricos de IgG2, así como la IgA total, pueden sufrir cambios en función de los diferentes períodos de actividad y quiescencia de la enfermedad.

8 De los datos aportados por la determinación de los niveles séricos tanto del complemento como de su actividad hemolítica en nuestra serie, nos hace concluir que podría existir una disfunción, que debe seguir siendo estudiada.

9 En la Estomatitis Aftosa Recidivante debe hacerse una evaluación de anticuerpos antigliadina. Estos pacientes con alergia al glúten de forma subclínica, mejoraron espectacularmente con el cambio dietético.

10 Los datos aportados por el estudio clínico de nuestra serie ponen de relieve que no existe un tratamiento efectivo para la total curación de la Estomatitis Aftosa Recidivante.

11 Estudio anatomopatológico de nuestra serie pone de relieve que no existe afectación herpética en las lesiones de Estomatitis Aftosa Recidivante, ni siquiera en su modalidad herpetiforme. El estudio de Inmunohistoquímica de las muestras de tejidos de nuestros pacientes revela que no existe afectación por Virus del Herpes Simple 1 o 2 en la Estomatitis Aftosa Recidivante.

12 Basados en los resultados obtenidos del estudio citológico de nuestra serie nos hace afirmar que no existe relación con bacterias u hongos en las lesiones de Estomatitis Aftosa Recidivante.

13 Los parámetros analíticos más relacionados en nuestra serie con la Estomatitis Aftosa Recidivante y su recurrencia son los relacionados con la alteración del Complemento por un lado y las cifras de sideremia y Hemoglobina por otro.

14 De todos los datos obtenidos en nuestro trabajo, debemos pensar que la EAR obedece a una etiología multifactorial ante estímulos externos en ciertos pacientes con alguna alteración de carácter inmunológico, que debe seguir siendo estudiada.

VIII. Bibliografía

1. ADDY M, CARPENTER R, ROBERTS WR. Management of recurrent aphthous ulceration a trial of chlorhexidine gluconate gel. *Br Dent J* 1976; 141: 118-20.
2. ADDY M, TAPPER-JONES L, SEAL M. Trial of astringent and antibacterial mouthwashes in the management of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1974; 136: 452-55.
3. ADDY M. Hibitane in the treatment of aphthous ulceration. *J Clin Periodontol* 1977; 4: 108-16.
4. ALBRIGHT, J.T. Electron microscope studies of keratinization as observed gingiva and cheek mucosa. *Ann N Y Acad Sci* 1960; 85: 351-61.
5. ALVAREZ A, HERNANDEZ LC, RODRIGUEZ MA et al. Tratamiento de las aftas bucales mediante láser. *Arch Odontoestomatol* 1989; 5: 405-9.
6. ANTOON J, MILLER R. Aphthous ulcers. A review of the literature on etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *JADA* 1980; 101: 803-8.
7. ARCHARD HO: Disorders of the mucocutaneous integuments. En: *Dermatology in General Medicine*. 3ª Ed. McGraw-Hill. Fitzpatrick T.B. et al; 1971. p. 1152-64.
8. AREIAS E, GARCIA E SILVA L. Manifestações cutaneas da colite ulcerosa. *Med Cutan Ibero latino am* 1987; 15:185-97.
9. AXELL T, HENRICSSON V. The occurrence of recurrence aphthous ulcers in an adult swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.
10. AXELL T, HENRICSSON V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *J Dent Res* 1985; 93: 239-42.
11. BAGAN JV, VERA F. *Patología de la mucosa oral*. Ed. Syntex Latino, Barcelona. 1989. p. 46-52.
12. BAGÁN JV, AGRAMUNT JM, MESTRE S, et al. Tratamiento de las aftas. Revisión bibliográfica. *Boletín informativo del Ilustre Colegio Oficial de Odontólogos y Estomatólogos de la Tercera Región* 1984; 161: 13-23.
13. BAGÁN JV, MILIAN A, SANCHIS JM, PEÑARROCHA M, et al. Tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante con Anapsos: resultados terapéuticos en 20 casos. *Acta Estomatol Valenciana* 1989; 4: 123-7.
14. BAGAN JV, SANCHIS JM, MILIAN MA, PEÑARROCHA M, SILVESTRE FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinics characteristics of lesions in 93

- cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 395-7.
15. BAGAN JV, ESPARZA G. Estomatitis aftosa recidivante. En: *Medicina oral*. Editorial Masson 1995. p 137-50.
 16. BAGÁN JV, SANCHIS JM, PEÑARROCHA M, CARDONA F. Diagnóstico diferencial de las lesiones erosivas y ulceradas de la mucosa oral. *Rev Act Odontoestomatol Esp* 1994; 431:21-33.
 17. BALL SC, SEPKOWITZ KA, JACOBS JL. Thalidomide for treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus: case report and review. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 169-70.
 18. BÁNOCZY J, SALLAY K. Comparative cytologic studies in patients with recurrent aphthae and leukoplakia. *J Dent Res* 1969; 48: 271-3.
 19. BARILE MF, GRAYKOWSKI EA, DRISCOLL EJ, RIGGS DB. L-form of bacteria isolated from recurrent aphthous stomatitis lesions. *Oral Surg* 1963; 16: 1395-402.
 20. BARNADAS MA, REMACHA A, CONDOMINES J, DE MORAGAS JM. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae. *Med Clin* 1997; 109: 85-7.
 21. BASCONES A, LLANES F. Lesiones elementales de la mucosa bucal. En: *Medicina bucal*. Ed. Avances. Madrid. 1991. p. 45-56.
 22. BEHÇET H. Über rezidivierende Aphthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatologische Wochenschrift* 1937; 105: 1152-7.
 23. BEN-ARYEH H, MALBERGER E, GUTMAN D, ANAVI Y. : Salivary Ig A and serum Ig G and Ig A in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 746-52.
 24. BEN-AYED H, HAMZA M. Enfermedad de Behçet. *Tiempos Médicos* 1985; 285: 45-52.
 25. BENGEL W, VELTMAN G. *Differential diagnosis of the oral mucosa*. Chicago: Quintessence, 1989.
 26. BERTALANFFY FD. Cell renewal in the gastrointestinal tract of man. *Gastroenterology* 1962; 43: 472.
 27. BIRNKRANT D. Thalidomide for aphthous ulcers in HIV infection. *N Engl J Med*

- 1997; 337: 1086-7.
28. BLACK GV. *Special Dental Pathology*. Medico-Dental Publishing, Chicago. EEUU. 1915. p. 7-29.
 29. BLANCH FALP J, GARCIA PONT X, TORNE CACHOT J, MONER COROMINA L, BAUCCELLS AZCONA JM. Pentoxifylline and oral aphthosis in patients with HIV infection. *An Med Interna* 1997; 14:102.
 30. BOBROWSKI G. How to detect and treat recurrent aphthous ulcers. *Dent Stud* 1980; 59: 49-50.
 31. BODECKER CF, CAHN LR. The histology and function of the gingiva. *Dent Items* 1931; 53: 94-104.
 32. BODECKER CF. Relation of histology and histopathology to clinical dentistry. *J Dent Educ* 1939; 4: 50-9.
 33. BODECKER CF. Subdivisions of the oral mucosa. *J Dent. Educ* 1944; 9: 130-40.
 34. BORGHELLI RF. *Temas de patología bucal clínica*. Ed. Mundi, Buenos Aires, Argentina. 1979. p. 147-54
 35. BRADY H, SILVERMAN S. Studies of recurrent oral aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1969; 27: 27-34.
 36. BROOKMAN R. Relief of canker sores on resumption of cigarette smoking. *Calif Med* 1960; 93: 235-6.
 37. BROWN RS, BOTTOMLEY WK. Combination immunosuppressant and topical steroid therapy for treatment of recurrent major aphthae. A case report. *Oral Surg* 1990; 69: 42-4.
 38. BULLOUGH, W.S. *The evaluation of differentiation*. Academic Press, Londres, Gran Bretaña; 1967.
 39. BURGESS JA, JOHNSON BD, SOMMER E. Pharmacological management of recurrent oral mucosal ulceration. *Drugs* 1990 39:54-65.
 40. CAMACHO F, ELORZA FL, ORTEGA M, ELORZA MA, SADA G, VILLA RUBIA VG. AM3 (a biological response modifier) in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. Clinical evaluation and preliminary studies on NK (CD16) cells and their pathogenic role in the syndrome. *Rev Clin Esp* 1991; 188: 403-8.
 41. CASTELLS RODELLAS A. *Atlas de Dermatología*. Ed. AC, Madrid. 1983: 112.

42. CAWSON RA, EVESON JW. *Oral Pathology and diagnosis*. Gower Medical Publishing, Londres; 1987. 11: 10-1.
43. COHEN L. Etiology, pathogenesis and classification of aphthous stomatitis and Behçet syndrome. *J Oral Pathol* 1978; 7: 347-52.
44. COHEN L. Ulcerative lesions of the oral cavity. *Int J Dermatol* 1980; 19: 362-74.
45. COLVARD M, KUO P. Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 51-3.
46. COLLIER PM, NEILL SM, COPEMAN PW. Topical 5-aminosalicylic acid: a treatment for aphthous ulcers. *Pr J Dermatol* 1992; 126: 185-8.
47. CONVISSAR RA, MASSOUNI M. Recurrent aphthous ulcers: etiology and laser ablation *Gen Dent* 1992; 40: 512-6.
48. CONVIT J, GOIHMAN YAHR M, RONDON LUGO AJ. Effectiveness of dapsone in Behçet's disease [letter]. *Pr J Dermatol* 1984; 111: 629-30.
49. COOKE BD, ARMITAGE P. Recurrent Mikulicz's aphthae treated with topical hydrocortisone hemisuccinate sodium. *Br Med J* 1960; 1: 764-6.
50. COOKE BED. Recurrent oral ulceration. *Br Dent J* 1969; 81: 159-61.
51. CORRELL RW, WESCOTT WB, JENSEN JL. Recurring painful oral ulcers. *JADA*; 103: 497-8.
52. CUTRIGHT DE, BAUER H. Cell renewal in the oral mucosa and skin of the rat. *Oral Surg* 1967; 23: 249-60,
53. CHADWICK B, ADDY M, WALKER DM. Hexetidine mouthrinse in the management of minor aphthous ulceration and as an adjunct to oral hygiene. *Br Dent J* 1991; 171: 83-7.
54. CHALLACOMBE SJ, BATCHELOR JR, KENNEDY LA, LEHNER T. HLA antigens in recurrent oral ulcerations. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1717-9.
55. CHALLACOMBE SJ, BARKHAN P, LEHNER T. Haematological features and differentiation of recurrent oral ulceration. *Br J Oral Surg* 1977; 15: 37-8.
56. CHALLACOMBRE SJ, SCULLY C, KEEVIL B, LEHNER T. Serum ferritin in recurrent oral ulceration. *J Oral Pathol* 1983; 12: 230-9.
57. CHARON JA, MERGENHAGEN SE, GALLIN JI. Gingivitis and oral ulceration in

- patients with neutrophil dysfunction. *J Oral Pathol.* 1985; 14:150-5.
58. CHIMENOS E, JANE E. Estomatitis aftosa recidivante: Revisión bibliográfica. *Arch Odontoestomatol* 1991; 7: 70-9.
59. DALE RA, BERRONG JM, SANDOVAL VA, DUKE ES, DOWE WW. The effect of ORA-5 on recurrent aphthous ulcers. *Gen Dent* 1990; 38: 32-5.
60. DAS SK, DAS V, GULATI AK, SINGH VP. Deglycyrrhized liquorice in aphthous ulcers. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 647.
61. DAWES C, WOOD CM. The contribution of oral minor mucous gland secretions to the volume of whole saliva in man. *Arch Oral Biol* 1973; 18: 337.
62. DE CREE J, VERHAEGEN H, DE COCK W, VERBRUGGEN F. A randomized double-blind trial of levamisole in the therapy of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg* 1978; 45: 379-85.
63. DE MEYER J., DEGRAEVE M, CLARYSSE J, DE LOOSE F, PEREMANS W. Levamisole in aphthous stomatitis: evaluation of three regimens. *Br Med J* 1977; 1: 671-4.
64. DENMAN AR, SCHIFF AA. Recurrent oral ulceration treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Br Med J* 1979; 1: 124-9.
65. DOLBY AE, WALKER DM. A trial of cromoglycic acid in recurrent aphthous ulceration. *Br J Oral Surg* 1975; 12: 292-5.
66. DOLBY AE, WALKER DM, SLADE M, ALLAN C. HL-A histocompatibility antigens in recurrent aphthous ulceration. *J Dent Res* 1977; 56: 105-7.
67. DOLBY AE. Recurrent Mikulicz's oral aphthae-their relationship to the menstrual cycle. *Br Dent J* 1986; 124: 359-60.
68. DONATSKY O, WORSAAE N, SCHIODT M, JOHNSEN T. Effect of Zendium toothpaste on recurrent aphthous stomatitis. *Scand J Dent Res* 1983; 91: 370-80.
69. DONATSKY O. A leucocyte migration study on the cell-mediated immunity against adult human oral mucosa and streptococcal antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1976; 84: 227-34.
70. DORADO C, CHIMENOS E, PUY D. Estomatitis aftosa recidivante 1ª parte: Tratamientos locales. *Rev Europ Odontoestomatol* 1997; 5: 313-20.
71. DORADO C, CHIMENOS E, PUY D. Estomatitis aftosa recidivante 2ª parte:

- Tratamientos sistémicos. *Rev Europ Odontoestomatol* 1997; 6: 385-92.
72. DORSEY C. More observation on relief of aphthous stomatitis on resumption of cigarette smoking. *Calif Med* 1964; 101: 377-78.
73. DRINNAN AJ, FISCHMAN SL. Randomized, double-blind study of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978; 7: 414-7.
74. EBNER V. *Die Verdauungsorgane*. In Kölliker, Handbuch der Gewebelehre. Engelmann, Leipzig, RDA; 1902. vol. 3: 6-31.
75. EGLIN RP, HEHNER T, SUBAK-SHARPE JH. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus in mononuclear cells from patients with Behçet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 2: 1356-60.
76. EISEN D, ELLIS CN. Topical cyclosporine for oral mucosal disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1259-63; discussion 1263-64.
77. EISENBUD L, HOROWITZ I, KAY B. Recurrent aphthous stomatitis of the Behçet's type: successful treatment with thalidomide. *Oral Surg* 1987; 64: 289-92.
78. ELION GB. Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am J Med* 1982; 73: 7-13
79. EMBIL JA, STEPHENS RG, MAURIEL R. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Cand Med Assoc J* 1975; 113, 7: 627-30.
80. ESPARZA, GC. Aftosis oral recidivante: Estudio clínico, histopatológico y de Inmunofluorescencia directa. *Tesis Doctoral*. Universidad Complutense. 1990. Madrid.
81. ESPLUGUES J, MORCILLO DE, ANDRES-TRELLES F. *Farmacología en clínica dental*. Ed Proust. Barcelona, 1993.
82. EVERSOLE LR, SHOPPER TP, CHAMBER DW. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 33-8.
83. FAHMY MS. Recurrent aphthous ulcers in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976; 4: 160-4.
84. FASSKE E, THEMANN H. Die pathologische Schleimhautverhornung und ihre Beziehung zur Glykogensynthese. *Beitr path Anat Allg Pathol* 1959; 121: 442-69.

85. FASSKE E, THEMANN H. Über das Deckepithel der menschlichen Mundschleimhaut Licht-und elektronenmikroskopische Untersuchungen. *Z Zellforsch mikrosk Anat* 1959; 49: 447-63.
86. FERGUSON MM, CARTER J, BOYLE P. An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. *J Oral Med* 1984; 39: 212-7.
87. FERRANTE A, BEARD LJ, ROBERTON DM. IgG subclass deficiency. *Pediatr Allergy Immunol* 1991; 2: 49-62.
88. FIELD EA, ROTTER E, SPEECHLEY JA, TYLDESLEY WR. Clinical and Haematological assessment of children with recurrent aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1987; 163: 13-22.
89. FIELD EA, SPEECHLEY JA, RUGMAN FR, VARGA E, TYLDESLEY WR: Oral signs and symptoms in patients with undiagnosed vitamin B12 deficiency. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 468-70.
90. FINE RM. Behçet's syndrome and aphthosis. *Int J Dermatol* 1977; 16: 276.
91. FISHER N. Bextasol and aphthous ulcers (letter). *Br Med J* 1979; 1: 1357.
92. FLOWERS FP, SHRERTZ EF. Immunologic disorders of the skin and mucous membranes. *Med Clin North Am* 1985; 69: 657-73.
93. GADOL N, GREENSPAN JS, HOOVER CI, OLSON J. Leukocyte migration inhibition in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14: 121-32.
94. GALLAGHER GT. Disorders of the mucocutaneous integuments. En: *Dermatology in General Medicine*. 4ª Ed. McGraw-Hill;1995. Fitzpatrick T.B. et al pp: 1355-1366.
95. GALLINA G, CUMBO V, MESSINA P, CARUSO C. HLA-A, B, C, DR, MT and MB antigens in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg* 1985; 59: 364-70.
96. GARCIA-POLA MJ, GARCIA JM. Lesiones elementales de la mucosa oral. En *Medicina Oral*. Ed. Masson. 1995. p. 69-75.
97. GENVO MF, FAURE M, THIVOLET J. Traitement de l'aphtose par la thalidomide et la colchicine. *Dermatologica* 1984; 168: 182- 8.
98. GHODRATNAMA F, RIGGIO MP, WRAY D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphthous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 192-7.

99. GIER RE, GEORGE B, WILSON T, RUEGER A, HART JIK, QUAISON F, HARDMAN PK. Evaluation of the therapeutic effect of levamisole in treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978; 7: 405-13.
100. GIUNTA JL. *Oral Pathology*. 3ª ed.1989. Baltimore.USA. Ed. Williams and Wilkins.
101. GLASS BJ, VAN DIS ML, LANGLAIS RP, MILES DH. Xerostomia: Diagnosis and treatment planning considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 58: 248-52.
102. GÓMEZ J. *Dermatología*. Madrid: Aguilar. 1972.
103. GORLIN RJ, CHAUDHRY JP. The oral manifestations of cyclic (periodic) neutropenia. *Arch Dermatol* 1960; 82: 344.
104. GORLIN RJ, SEDANO HO. Stomatologic aspects of cutaneous diseases. Behçet's syndrome. *J Dermatol Surg Oncol* 1977; 3: 389-90.
105. GRAND DA, STERN IB, LISTGARDEN MA. *Periodontics*. 6ª ed. St. Louis. Mosby; 1988. p. 135-44.
106. GRAYKOWSKI EA, BARILE MF, LEE VB, STANLEY HR. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical, therapeutic, histopathologic and hypersensitivity aspects. *JAMA* 1966; 196: 637-44.
107. GRAYKOWSKI EA, KINGMAN A. Double-blind trial of tetracycline in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1978; 7: 376-82.
108. GREENBERG MS. Infecciones por virus del herpes. *Clínicas Odontológicas de Norteamérica* 1996; 2: 349-58.
109. GREENSPAN JS, GADOL N, OLSON JA, et al. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14: 492-502.
110. GREENSPAN JS, GADOL N, OLSON, JA, TALAL N. Antibody dependent cellular cytotoxicity in recurrent aphthous ulceration. *Clin Exp Immunol* 1981; 44: 603-10.
111. GREER RO JR, LINDENMUTH JE, JUÁREZ T, KHANDWALA A. A double-blind study of topically applied 5 % amlexanox in the treatment of aphthous ulcers. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 243-48.
112. GRIFFIN CJ. An electron microscopic study on the aetiopathogenesis of recurrent aphthous ulcers of the oral mucosa. (The fine structure of mucosal lymphocytes, reti

- cular or reticuloid cells, macrophages and basal epithelial cells). *Australian Dent J* 1982; 27: 176-88.
113. GRINSPAN D, BIANCO GF, AGUERO S. Treatment of aphthae with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1060-3.
114. GRINSPAN D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide; treatment. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 85-90.
115. GRINSPAN D. Aftas, aftoides y aftosis. En: *Enfermedades de la boca*. Tomo I. Ed. Mundi. Buenos Aires. Argentina 1977: 402.
116. GRINSPAN D. Aftas, aftoides y aftosis. En: *Enfermedades de la boca*. Tomo II. Ed. Mundi. Buenos Aires. Argentina; 1977: 1518-36.
117. GUGGENHEIMER J, BRICHTMAN VJ, SHIP II Effect of chlortetracycline mouthrinses on the healing of recurrent aphthous ulcers: a double blind controlled trial. *Oral Therapeut Pharmacol* 1968; 4: 406-8.
118. GUNZLER V. Thalidomide in human immunodeficiency virus (HIV) patients. A review of safety considerations. *Drug Saf* 1992; 7: 116-34.
119. HAISRAELI-SHALISH M, LIVNEH A, KATZ J, DOOLMAN R, SELA BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-6.
120. HALL HD. Funciones de protección y mantenimiento de la saliva humana. *Quintessence (ed. Esp)* 1995; 8: 344-47.
121. HANSON LA, SÖNDERSTRÖM R, AVANZINI A, BENGTSSON U, BJÖRKANDER J, SÖDERSTRÖM T. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 17-21.
122. HAMMARSTRÖM L, SMITH CIE. IgG deficiency in a healthy blood donor: concomitant lack of IgG2, IgA and IgE immunoglobulins and specific anti-carbohydrate antibodies. *Clin Exp Immunol* 1983; 51: 600-4.
123. HAMURYUDAN V, YURDAKUL S, ROSENKAIMER F, YAZICI H. Inefficacy of topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers of Behçet's syndrome: a randomized, double blind trial [letter]. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 395-6.
124. HAMURYUDAN V, YURDAKUL S, SERDAROGLU S, et al. Topical alpha interferon in the treatment of oral ulcers in Behçet's syndrome: a preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 51-4.

125. HANDFIELD-JONES S, ALIEN BR, LITTLEWOOD SM. Dapsone use with oral-genital ulcers. *Br J Dermatol* 1985; 113:501.
126. HARRY TC. Thalidomide treatment of mucosal ulcerations in HIV infection. *Arch Dis Child* 1996; 75:90 (letter).
127. HAY D, READE PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg* 1984; 57: 504-7.
128. HENLE, J. Über die Ausbreitung des Epithelium im menschlichen Körper. *Arch Anat Physiol* 1838; 103: 28.
129. HENRICSSON V, AXELL T. Treatment of recurrent aphthous ulcers with Aureomycin mouth rinse or Zendium dentifrice. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 47-52.
130. HERLOFSON BB, BARKVOLL P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphthous ulcers. A preliminary study. *Acta Odontol Scand* 1994; 52: 257-9.
131. HERRERA JL, LYONS MF, JOHNSON LF. Saliva: Its role in health and disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10(5): 69-78.
132. HIRSCH MS, SCHOOLEY RT. Treatment of herpes virus infection (first of two parts) *N Eng J Med* 1983; 309(16): 963-9.
133. HOOGENDOOM H, PIESENSJP. Treatment of aphthous patients by enhancement of the salivary peroxidase system. *J Oral Pathol* 1987; 16: 425-7.
134. HOOK JJ, MOUTSOPOULIS HM, GEISS A, STAHL NI, DECKER JL, NOTKINS AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979; 301: 5-8.
135. HOOVER CI, GREENSPAN JS. Immunochemical comparison of cell wall antigens of various viridans streptococci, including strain 2A+ 3HOT from recurrent aphthous ulceration. *Arch Oral Biol* 1983; 28: 917-22.
136. HOOVER CL, OLSON JA, GREENSPAN JS. Humoral responses and cross reactivity to oral streptococci in recurrent aphthous ulceration. *J Dent Res* 1984; 63: 279.
137. HORNSTEIN OP. Orale Aphthen-örtliche und allgemeinmedizinische Aspekte. *Dtsch. Zahnärztl* 1979; 34: 808-17.
138. HOWELL RM, COHEN DM, POWELL GL, GREEN JG. The use of low energy laser therapy to treat aphthous ulcers. *Ann Dent* 1988; 47: 16-8.
139. HOYO J, OLIVER M. Infecciones herpéticas: Nuevos planteamientos y armas tera

- peúticas. *JANO* 1989; 37 (873): 25-31.
140. HUNTER L, ADDY M. Chlorhexidine gluconate mouthwash in the management of minor aphthous stomatitis. *Br Dent J* 1987; 162: 106-10.
141. HUTCHENS LH, SAGEBIEL RW, CLARKE MA. Oral epithelial dendritic cells of the rhesus monkey- histologic demonstration fine structure and quantitative distribution. *J Invest Dermatol* 1971; 56: 325-36.
142. HUTCHEON AW, WRAY D, DAGG JH, FERGUSON MM, MASON DK, LUCIE NP. Clinical and haematological screening in recurrent aphthae. *Postgrad Med J* 1978; 54: 779-83.
143. HUTCHINSON VA, ANGENEND JL, MOK WL, CUMMINS JM, RICHARDS AB. Chronic recurrent aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose interferon alpha. *Mol Biother* 1990; 2: 160-4.
144. HUTCHINSON VA, MOK WL, ANGENEND JL, CUMMINS JM, RICHARDS AB. Chronic major aphthous stomatitis: oral treatment with low-dose alpha-interferon. *Mol Biother* 1990; 2: 217-20.
145. INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET'S DISEASE. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
146. JACOBSON JM, GREENSPAN JS, SPRITZLER J, KETTER N, FAHEY JL, JACKSON JB et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1487-93.
147. JENKINS S, POWELL RJ, ALIEN BR, LITTLEWOOD S, MAURICE PD, SMITH NJ. Thalidomide, orogenital ulcers, and risk of teratogenicity [letter] *Lancet* 1985; 1: 511.
148. JENKINS GN. *The Physiology and Biochemistry of the Mouth*. Oxford. 4^a ed. 1978.
149. JORDAN WC. Low-dose oral interferon-alpha: effective prophylaxis for gingivitis and aphthous ulcers in AIDS patients. *J Natl Med Assoc* 1997; 89: 647
150. KALOYANNIDES TM. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with gamma globulin: report of five cases. *J Can Dent Assoc* 1971; 37: 312-3.
151. KANEKO F, TAKHASHI Y, MURAMATSU Y, MIURA Y. Immunological studies on aphthous ulcers and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985; 113: 303-12.

152. KAPLAN B, CARDARELLI C, PINNELL SR. Double-blind study of levamisole in aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978; 7: 400-4.
153. KHANDWUALA A, VAN INWEGEN RG, ALFANO MC. 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. I. Clinical demonstration of acceleration of healing and resolution of pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83: 222-30.
154. KHANDWUALA A, VAN INWEGEN RG, CAHRNEY MR, ALFANO MC. 5% amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. II. Pharmacokinetics and demonstration of clinical safety. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997; 83: 231-38.
155. KLEIN, E. Mundhöhle. In *Stricker, Handbuch der Gewebelehre*. Engelmann, Leipzig, RDA. 1871; p.335-74.
156. KOCHHAR R, MEHTA SK, NAGI B, BHATIA V, GOENKA MK, MALIK AK. Extraintestinal manifestations of idiopathic ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1992; 11:45.
157. KOMOLIK MJ, MUIR KF, MCPHEE LT. Di-Sodium cromoglycate in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1978; 144: 384-6.
158. LAGRUE G, CORMIER S, LIGER C. Recurrent buccal aphthosis after smoking cessation. *Presse Med* 1996; 21;25: 2043.
159. LANFRANCHI HE, KLEIN-SZANTO A. Patología de la mucosa bucal. En. *Anatomía patológica bucal*. Cabrini RL Buenos Aires: Mundi, 1988.
160. LANGE RD, JONES JB. Cyclic neutropenia. Review of clinical manifestations and management. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3: 363-7.
161. LASKIN OL. Acyclovir and suppression of frequently recurring herpetic whitlow. *Ann Intern Med* 1985; 102 (4): 494-5.
162. LE FRANC G, CHAABANI H, VAN LOGHEM E. Simultaneous absence of the human IgG1, IgG2, IgG4 and IgA1 subclasses: immunological and immunogenetical considerations. *Eur J Immunol* 1983; 13: 240-4.
163. LE THI HUONG D, WECHSLER B, PIETTE JC et al. Aortic insufficiency and recurrent valve prosthesis dehiscence in MAGIC syndrome. *J Rheumatol* 1993; 20: 397-8.
164. LEE KW. *A colour atlas of oral pathology*. Londres: Wolfe, 1985.
165. LEHNER T, SULLIVAN FM. Thalidomide, orogenital ulcers and the risk of tera

- togenesis. *Lancet* 1985; 1: 288-9.
166. LEHNER T, WELSHKI A, BATCHELOR JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982; 47: 581-7.
167. LEHNER T, WILTON JMA, IVANYI L. Double blind crossover trial o levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *Lancet* 1976; 2: 926-9.
168. LEHNER T. Immunological stimulation of blood and saliva in human recurrent oral ulceration. *Arch Oral Biol* 1969; 14: 351-64.
169. LEHNER T. Immunologic aspects of recurrent oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 80-5.
170. LEHNER T. Autoimmunity in oral diseases with special reference to recurrent oral ulceration. *Proc Roy Soc Med* 1968; 61: 515-24.
171. LEHNER T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behçet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy. *J Pathol* 1968; 97: 481-94.
172. LEHNER T, BATCHELOR JR, CHALLACOMBE SJ, KENNEDY L. An immunogenetic basis for the tissue involvement in Behçet's syndrome. *Immunology* 1979; 37: 895-900.
173. LEIMOLA-VIRTANEN RE, HAPPONEN R-P, SYRJANËN SM. Cytomegalovirus (CMV) and Helicobacter pylori (HP) found in oral mucosal ulcers. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 14-7.
174. LEJONEC JL, FOURESTIE V. Phenelzine in the treatment of aphthous ulcers of the mouth. *N Engl J Med* 1985; 312: 859.
175. LEVER WF, SCHAUMBURG-LEVER G. *Histopatología de la piel*. Ed. Intermédica. Buenos Aires, Argentina. 7ª ed; 1991. p 11-19.
176. LINDEMANN RA, RIVIERE GR, SAPP JP. Serum antibody responses to indigenous oral mucosal antigens and selected laboratory-maintained bacteria in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg* 1985; 59: 585-9.
177. LOZADANUR F, HUANG MZ, ZHOU GA. Open preliminary clinical trial of clotbetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculerosive diseases. *Oral Surg* 1991; 71: 283-7.
178. MCCARTAN BE, LAMEY PJ, WALLACE AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 357-9.

179. MACKENZIE IC, BINNIE WH. Recent advances in oral mucosal research. *J Oral Pathol* 1983; 12: 389.
180. MALMSTRÖM M, SALO OP, FYHRQUIST F. Immunogenetic markers and Immune response in patients with recurrent oral ulceration. *Int J Oral Surg* 1983; 12: 23-30.
181. MANDEL ID. The functions of saliva. *J Dent Res* 1987; 66: 623-7.
182. MARSHALL GS, EDWARDS KM, BUTLER J, LAWTON AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-6.
183. MARTIN DK, NELMS DC, MACKLER BF, PEAVY DC. Lymphoproliferative responses induced by streptococcal antigens in recurrent aphthous stomatitis and Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1979; 13: 1446-55.
184. MASCARO JM, LECHA M, TORRAS H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. *Arch Dermatol* 1979; 115: 636-7.
185. MASON RM, BARNES CG. Behçet's syndrome with arteritis. *Ann Rheum Diseases* 1969; 28: 95-102.
186. MASSLER M. Influence of diet on denture-bearing tissues. *Dent Clin North Am* 1984; 28: 211-20.
187. MATTHEWS RW, SCULLY CM, LEVERS BGH, HISLOP WS. Clinical evaluation of benzydamine, chlorhexidine and placebo mouthwashes in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg* 1987; 63: 189-31.
188. McCARTHY PL, SKLAR G. *Enfermedades de la mucosa bucal*: Ed. Ateneo. Buenos Aires. Argentina. 1985.
189. MEHREGAN AH. *General Pathology: Terminology. Pinkus' guide to dermatohistopathology*. 4ª ed. Englewood Cliffs: Appleton Century, Crofts, 1981; 77-92.
190. MEILLER TF, KUTCHER MJ, OVERHOLSER CD, NIEHAUS C, DE PAOL LG, SIEGEL MA. Effect of an antimicrobial mouthrinse in recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 425-9.
191. MERCHANT HW, GANGAROSALP, CLASSMAN AB, SOBEL RE. Betame-thasone-17-benzoate in the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg* 1978; 45: 870-5.

192. MERCHANT HW. Zinc sulfate supplementation for treatment of recurrent oral ulcers. *South Med* 1977; 70: 559-61.
193. MICKULICZ J, KUMMEL W. *Die Krankheiten des Mundes*. G. Fisher, Jena. RDA. 1898: 71.
194. MIGONE N, OLIVIERO S, DE LANGE G. Multiple gene deletions within the human immunoglobulin heavy chain cluster. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 5811-5.
195. MILLER MF. Use of levamisole in recurrent aphthous stomatitis. *Drugs* 1980; 20: 131-6.
196. MILLER MF, SHIP II, RAM C. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population. *Oral Surg* 1977; 43: 532-7.
197. MILLER MF, SILVERT ME, LASTER LL, GREEN P, SHIP II. Effect of levamisole on the incidence and prevalence of recurrent aphthous stomatitis: a double-blind clinical trial. *J Oral Pathol* 1978; 7: 387-92.
198. MILLER MF, GARFUNKEL AA, RAM C, SHIP II. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: Twin and pedigree data. *Oral Surg* 1977; 43: 886-91.
199. MILLS MP, MACKLER BF, NELMS DC, PEAVY DL. Quantitative distribution of inflammatory cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Res* 1980; 59: 562-6.
200. MINDEL A et al. Treatment of first-attack genital herpes; aciclovir versus inosine pranobex. *Lancet* 1987; 1171-3.
201. MORAGAS JM, PÉREZ M. *Atlas dermatológico clínico-terapéutico*. Barcelona. España. Salvat Editores, 1988.
202. MUNDY TM, MILLER JJ. Behçet's disease presenting as chronic aphthous stomatitis in a child. *Pediatrics* 1978; 62: 205-8.
203. MURPHY GM, GRIFFITHS WA. Aphthous ulcers responding to etretinate-a case report. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14: 330-1.
204. NICOLAU DP, WEST TE. Thalidomide: treatment of severe recurrent aphthous stomatitis in patients with AIDS. *DICP* 1990; 24: 1054-6.
205. NOLAN A, LAMEY PJ, MILLIGAN KA, FORSYTH A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol* 1991; 20: 473-5.

206. NSAMBA C, KALUSKAR SK. Inheritance of recurrent aphthous ulceration of the mouth. *J Laryngol Otol* 1986; 100: 361-2.
207. O'FARRELLY C, O'MAHONY C, GRAEME-COOK F et al. Gliadin antibodies identify gluten-sensitive oral ulceration in the absence of villous atrophy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 476-8.
208. OLSON JA, FEINBERG I, SILVERMAN S, ABRAMS D, GREENSPAN JS. Serum vitamin B12, folate and iron levels in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 517-20.
209. OLSONJA, SILVERMAN S. Double-blind study of levamisole therapy in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol* 1978; 7: 393-8.
210. ORBAN B. Hornification of the gums. *JADA* 1930; 17: 1977-95.
211. ORBAN B, SICHER H. The oral mucosa (I). *J Dent Educ* 1945; 10: 94-103.
212. ORBAN B, SICHER H. The oral mucosa (II). *J Dent Educ* 1946; 10: 163-4.
213. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD-ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. *Clasificación Internacional de Enfermedades aplicada a Odontología y Estomatología*. Publicación científica nº 7. Washington D.C. EEUU 1985; p. 60.
214. ORIVE J. Aftas, aftoides y aftosis. *Rev Esp Estomatol* 1975; 23: 447-56.
215. ORME RL, NORDLUND JJ, BARICH L, BROWN T. The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage) *Arch Dermatol* 1990; 126: 940-4.
216. OXELIUS VA. Chronic infections in a family with hereditary deficiency of IgG2 and IgG4. *Clin Exp Immunol* 1974; 17: 19-27.
217. OZBAKIR F, YAZICI H, MAT C, TUZUN Y, YURDAKUL S, YILMAZER S. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 263-5.
218. PAPADEA C, CHECK IJ. Human immunoglobulin G and immunoglobulin G subclasses: biochemical, genetic, and clinical aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1989; 27: 27-58.
219. PEAVY DL, NELMS DE, MACKLER BF. Failure of autogenous oral epithelia to activate RAS lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1982; 22: 291-5.

220. PEDERSEN A, HOUGEN HP, KLAUSEN B, WINTHER K. LongoVital 161 in the prevention of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 371-5.
221. PEDERSEN A, KLAUSEN B, HOUGEN HP, RYDER L, WINTHER K. Immunomodulation by LongoVital in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 376-80.
222. PENS AJC, FRAME JW, BATEMAN JRM, ASQUITH P. Sodium cromoglycate toothpaste in the management of aphthous ulceration. *Br Dent J* 1984; 156: 250-1.
223. PERNA JJ, ESKINAZI DP. Treatment of orofacial herpes simplex infections with acyclovir: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 689-92.
224. PIMLOTT SJ, WALKER DM. A controlled clinical trial of efficacy of topically applied Fluocinonide in the treatment of recurrent aphthous ulceration. *Br Dent J* 1983; 154:174-7.
225. PISANTY S, AZAZ E, SEGAL R. Glycyrrhizin as a vehicle for the application of triamcynolone in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Pharm Acta Helv* 1984; 59: 341-4.
226. PIZARRO A, HERRANZ P, DE LUCAS R, BORBUJO J, CASADO M. Pentoxifylline in recurrent aphthous stomatitis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 284.
227. PIZARRO A, HERRANZ P, FERRER M, CASADO M. Aftosis oral recurrente: tratamiento con pentoxifilina. *Med Clin* 1993; 101: 237.
228. PIZARRO A, NAVARRO A. The treatment of a case of recurrent oral aphthosis with pentoxifylline (letter). *Rev Clin Esp* 1993; 192: 96-7.
229. PLATZ P, RYDER LP, DONATSKY O. No deviations of HLA A and B antigens in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tissue Antigens* 1976; 8: 279-80.
230. PORTER SR, SCULLY C. Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies involving Ig A deficiency. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(3): 117-9.
231. PORTER SR, SCULLY C, BROWDEN J. Immunoglobulin G subclasses in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 26-7.
232. POSWILLO D, PARTRIDGE M. Management of recurrent aphthous ulcers: A trial of carbenoxolone sodium mouthwash. *Br Dent J* 1984; 157: 55-7.
233. POTOKY JR. Recurrent aphthous stomatitis: a proposed therapeutic regimen. *J Oral Med* 1981; 36: 44-6.

234. POWELL FC, ROGERS RS. A practical approach to oral lesions. *Primary care* 1983; 10: 495-501.
235. RAGOT JP, VAILLANT JM. Place de l'Isoprinosine dans le traitement de l'aphtose. *Actual Odontostomatol Paris* 1986; 40: 233-48.
236. REGEZY JA, SCIUBBA JJ. *Patología bucal*. México: Interamericana-McGraw-Hill, 1991.
237. REICHART PA. Oral ulcerations and iatrogenic disease in HIV infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73: 212-4.
238. REIMER G, LUCKNER L, HORNSTEIN OF. Direct immunofluorescence in recurrent aphthous ulcers and Behçet's disease. *Dermatologica* 1983; 167: 293-8.
239. REVUZ J, GUILLAUME JC, JANIER M et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-7.
240. RODENAS JM, ORTEGO N, HERRANZ MT et al. Cyclic neutropenia: a cause of recurrent aphthous stomatitis not to be missed. *Dermatology* 1992; 184: 205-7.
241. RODRIGO MA, HERNÁNDEZ G, ESPARZA G, CERERO R, BASCONES A. Revisión conceptual del síndrome de Behçet. Criterios diagnósticos y terapéuticos. *Avanc Odontostomatol* 1991; 7: 453-61.
242. ROGERS RS, HUTTON KP. Screening for haematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Aust J Derm* 1986; 27: 98-103.
243. ROSENTHAL SH. Does phenelzine relieve aphthous ulcers of the mouth? *N Engl Med* 1984; 311: 1442.
244. ROSS MH, REITH EJ, ROMRELL LJ. *Histología*. 2ª ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1989. P. 367-70.
245. ROSS R, KUTSCHER AH, ZEGARELLI EV, SILVERS H, PIRO JD. Relationship of mechanical trauma to recurrent ulcerative (aphthae) stomatitis. *NY State Dent J* 1958; 24: 101-2.
246. RUAH CB, STRAM JR, CHASIN WD. Treatment of severe recurrent aphthous stomatitis with Colchicine. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 671-5.
247. SALLAY K, KULCSAR G, DAN P, NASZ I, GECK P. Aetiologie and prophylaxe der rezidivierenden Aphthen. *Dtsch Zahnartzl Z* 1975; 30: 570-5.

248. SALLAY K, KULCSAR G, NASZ I, DAN P, GECK P. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. *J Periodontol* 1973; 44: 712-4.
249. SALLAY K, BÁNOCZY J. Remarks on the possibilities of the simultaneous occurrence of hyperkeratosis of the mucous membrane and recurrent aphthae. *Oral Surg* 1968; 25: 171-5.
250. SAMSON J, FIORE-DONO IG, DERNARD JP. Aphtes et aphtose. *Schweiz Mschr Zahnheik* 1982; 92: 5-19.
251. SANCHIS JM, JIMENEZ Y. Estomatitis aftosa recidivante: Revisión terapéutica. *Oris* 1991; 4: 83-96.
252. SAVAGE NW, SEYMOR GJ, KRUGER BJ. T lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 175-80.
253. SCAGLIONE F, FALCHI M, BICHISAO E, FRASCHINI F. Flumethasone pivate (Locorten) in the treatment of oral diseases. *Drug Exp Clin Res* 1985; 11: 23-6.
254. SCHIBLER A, BIRRER P, VELLA S. PFAPA syndrome: periodic fever, adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 1280-4.
255. SCIMECA PG, JAMES-HERRY AG, WEINBLATT ME. Atypical PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis) in a young girl with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 159-61.
256. SCULLY C, LASKARIS G, PINDBORG J, PORTER SR, REICHART P. Oral manifestations of HIV infection and their management: I, More common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 158-66.
257. SCULLY C, LASKARIS G, PINDBORG J, PORTER SR, REICHART P. Oral manifestations of HIV infection and their management: II, Less common lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 167-71.
258. SCULLY C, MACFADYEN E, CAMPBELL A. Oral manifestations in cyclic neutropenia. *Br J Oral Surg* 1982; 20: 96-101.
259. SCULLY C, PORTER SR. Recurrent aphthous stomatitis: Current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.
260. SCULLY C, YAP L, BOYLE P. Ig E and Ig D concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1983; 119: 31-4.
261. SCHAEFFER HJ. Acyclovir chemistry and spectrum of activity. *Am J Med* 1982; 73: 4-6.

262. SCHREINER DT, JORIZZO JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987; 5: 769-78.
263. SCHROEDER HE, MULLER-GLAUSER W, SALLAY K. Stereologic analysis of leukocyte infiltration in oral ulcers of developing Mikulicz aphthae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983; 56: 629-40.
264. SCHROEDER HE, MÜNZEN-PEDRAZZOLI S. Application of stereologic methods to stratified gingival epithelia. *J Microscopy* 1970; 92: 179-98.
265. SCHULKING ML, HELM LR, SOUTH MA, JETER WS, SMALL PA. A case report of the successful treatment of recurrent aphthous stomatitis with some preparations of orally administered transfer factor. *Cell Immunol* 1984; 84: 415-21.
266. SEGAL AL, KATCHER AH, BRIGHTMAN KJ, MILLER MF. Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. *J Dent Res* 1974; 53: 797-803.
267. SELIGMANN M, AUCOUTURIER P, DANON F. Changes in serum immunoglobulin patterns in adults with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 23-7.
268. SHAFER WG, HINE MK, LEVY BM. *A textbook of oral pathology*. 2^a ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA. 1963: 281.
269. SHAPIRO S, OLSSON DL, CHELLEMI SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 624-30.
270. SHARPM, GETTY J, KLAUSNER JD. Thalidomide use is associated with weight gain in HIV-1-positive clients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 15: 392.
271. SHARQUIE KE. Suppression of Behçet's disease with dapsone. *Pr J Dermatol* 1984; 110:493.
272. SHIP II, MORRIS AL, DUROCHER RT, BURKET LW. Recurrent aphthous ulceration in a professional school student population. IV. Twelve month study of natural disease patterns. *Oral Surg* 1961; 14: 30.
273. SHIP II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44: 837-44.
274. SHIP II. Epidemiological aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg* 1972; 33: 400-6.
275. SIRCUS W, CHURCH R, KELLER J . Recurrent aphthous ulcerations of the mouth. *Quart J Med* 1957; 26: 235-49.

276. SLOME BA. Rampant caries: A side-effect of tricyclic antidepressant therapy. *Gen Dent* 1984; 32: 495-6.
277. SOGNAES RF, ALBRIGHT JT. Electron microscopy of the epithelial lining of the human oral mucosa. *Oral Surg*. 1958; 11: 662-73.
278. STANLEY HR. Aphthous lesions. *Oral Surg* 1972; 33: 407-16.
279. STEIGLEDER G. *Atlas de dermatología*. Ed. México:Científica, 1985. p. 14.
280. STENMAN G, HEYDEN G. Premonitory stages of recurrent aphthous stomatitis. I. Histological and enzyme histochemical investigations. *J Oral Pathol* 1980; 9: 155-62.
281. SUN A, CHANG JG, KAO CL, LIU BY, WANG JT, CHU CT, YUAN JH, CHIANG CP. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphthous ulcers and Behcet's disease. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 212-8.
282. TERRON EJ, SILVESTRE, FJ, SAMPIETRO A. El aciclovir como tratamiento actual de las infecciones orales por virus del Herpes Simplex. *Rev Act Estom* 1991; 406: 51-8.
283. TERRY WD. Variations in the subclasses of IgG. *Birth Defects* 1968; 4: 357-63.
284. THEMANN, H. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der normalen und der pathologisch veränderten Mundschleimhaut. *Fortschr. Kiefer-Gesichts-Chir* 1958; 4: 390-8.
285. TORRAS H, LECHAM, MASCARO JM. La talidomida en el tratamiento de las aftosis y enfermedad de Behçet. Experiencia de cuatro años (Thalidomide in the treatment of aphthosis and Behçet's disease. 4 year's experience.) *Med Cutan Iberolat Am* 1982; 10: 103-12.
286. TOURAINE A. L'aphtose. *Bull Soc Fr Derm Syph* 1941; 48: 61-104.
287. TYLDESLEY WR. Stomatitis and recurrent oral ulceration: is a full blood screen necessary? *Br J Oral Surg* 1983; 21: 27-30.
288. ULLMAN S, GORLIN RJ. Recurrent aphthous stomatitis: An immunofluorescence study. *Arch Dermatol* 1978; 114: 995-6.
289. UMETSU DT, AMBROSINO DM, QUINTI I, SIBER GR, GEHA RS. Recurrent sinopulmonary infection and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985; 313: 1247-51.

290. VALDEZ J. Radiation-induced salivary dysfunction: Clinical course and significance. *Spec Care Dent* 1991 11: 252-5.
291. VAN SCOTT EJ, EKEL TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch Dermatol* 1963; 88: 373.
292. VAN HALE HM, ROGERS RS. Light and fluorescent microscopic studies of recurrent aphthous ulcers. *Cutis* 1984; 34: 284-90.
293. VAN HALE HM, ROGERS RS, DOYLE JA, SCHROEDER AL. Immunofluorescence microscopic studies of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1981; 117: 779-81.
294. VELOSO FT, SALEIRO JV. Small bowel changes in recurrent ulceration of the mouth. *Hepatogastroenterology* 1987; 34-7.
295. 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* 1992; 74: 79-86.
296. WALKER DM, DOLBY AE. Aphthous ulceration, cromoglycic acid and cellular immune response. *Lancet* 1975; 21:1390.
297. WALKER DM, DOLBY AE. Recurrent aphthous ulceration. *Int J Dermatol* 1976; 15: 589-91.
298. WANG SW, LI HK, HE JS, YIN TA. Le zinc, oligo-élément et l'aphtose. Le dosage du zinc plasmatique et le traitement de l'aphtose par le zinc. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1986; 87: 339-43.
299. WEIDLE PJ. Thalidomide for aphthous ulcers in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 368.
300. W.H.O. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980; 44: 302-7.
301. WILSON CWM. Food sensitivities, taste change, aphthous ulcers and atopic symptoms in allergic disease. *Ann Allergy* 1980; 44: 302-7.
302. WOOD MJ, GEDDES AM. Antiviral therapy. *Lancet* 1987; 2: 1189-92.
303. WORMSER GP, MACK L, LENOX T, HEWLETT D, GOLDFARB J, YARRISH RL, REITANO M. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aphthous stomatitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1988; 98: 14-7.

304. WRAY D, FERGUSON MM, MASON DK, HUTCHEON AW, DAGG JI. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid and iron. *Br Med J* 1975; 2: 490-3.
305. WRAY D, GRAYKOWSI EA, NOTKINS AL. Role of mucosal injury in initiating aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981; 283: 1569-70.
306. WRAY D, VIAGOPOULIS TP, SIRAGAN RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 388-95.
307. WRIGHT A., RYAN FP, WILLINGHAM SE et al. Food allergy or intolerance in severe recurrent aphthous ulceration of the mouth. *Br Med J* 1986; 292: 1237-8.
308. YEOMAN CM, GREENSPAN JS, HARDING SM. Recurrent oral ulceration. A double blind comparison of treatment with Betamethasone valerate aerosol and placebo. *Br DentJ* 1978; 144: 114-6.
309. YOUNT WJ, HONG R, SELIGMAN M, GOOD R, KUNKEL HG. Imbalances of gamma globulin subgroups and gene defects in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Clin Invest* 1970; 49: 1957-66.
310. ZEGARELLI EV, KUTSCHER AH, SILVER HF et al. Triamcinolone acetonide in the treatment of acute and chronic lesions of the oral mucous membranes. *Oral Surg* 1960; 13: 170-5.
311. ZIMMERMANN M. Untersuchung zur therapeutischen Wirksamkeit eines He-Ne-Lasers. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir* 1990; 14: 313-9.

