



DE LAS AFTAS A LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Dr. Gerard Espinosa

**Servicio de Enfermedades Autoinmunes
Hospital Clínic, Barcelona**

BACKGROUND

Motivo frecuente de consulta

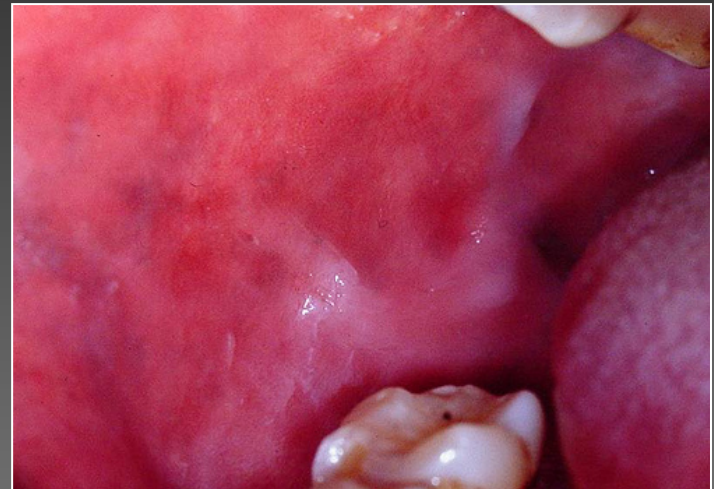
Síntoma “menor”

Impacto en la calidad de vida



PUNTO CLAVE

¿Tiene usted llagas, úlceras o aftas bucales?



CLASIFICACIÓN

- Según su forma de presentación

Úlceras orales agudas

- Traumática
- Estomatitis aftosa recurrente
- Enfermedad de Behçet
- Infecciones
 - Virales
(VHS, VVZ, Coxsackie, VEB, CMV, paramyxovirus, VIH)
 - Bacterianas
(*F nucleatum*, *B vicentii*, *P intermedia*, *B gingivalis*)*
(*T pallidum*, *N gonorrhoea*, *M tuberculosis*, *M leprae*)
- Reacciones alérgicas
- Sialometaplasia necrotizante
- Eritema multiforme
- Enfermedades hematológicas



Herpes simple labial



Coxsackie (enf. mano-boca-pie)



Enfermedad de Behçet



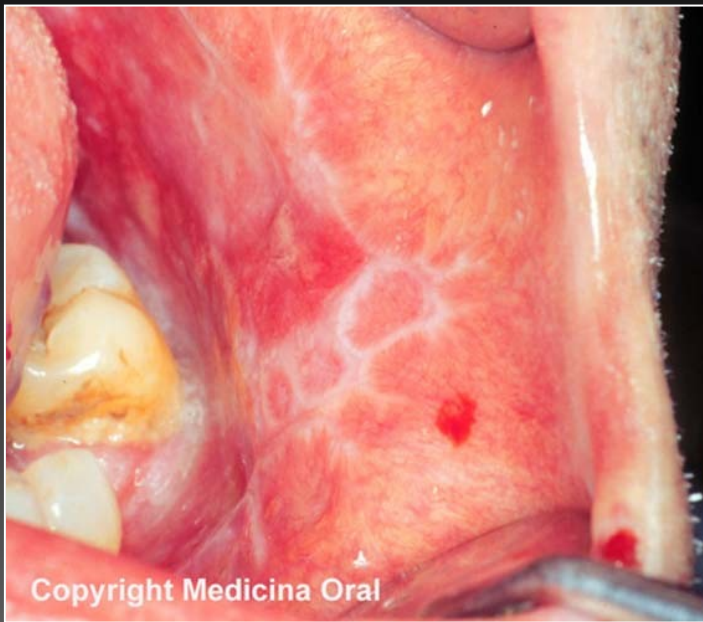
Sialometaplasia necrotizante

CLASIFICACIÓN

- Según su forma de presentación

Úlceras orales crónicas (>2 semanas)

- Liquen plano erosivo
- Pénfigo vulgar
- Penfigoide mucoso
- Fármacos
- Lupus eritematoso sistémico
- Síndrome de Reiter
- Infecciones (*TBC, fúngicas, Leishmania*)
- Úlcera eosinofílica
- Carcinoma de células escamosas



Liquen plano
(www.uv.es/.../Docencia/atlas/liquen/1.htm)



Pénfigo vulgar
(www.intramed.net/ira.asp?contenidoD=59421)



Carcinoma
Scully C. NEJM 2006;355:165-72



Úlcera eosinofílica
(emedicine.medscape.com/article/1078603-overview)

Fármacos con potencial para causar úlceras orales

Aparato cardiovascular	Antihipertensivos Captopril o diltiazem Enalapril o hidralazina Nifedipino Propranolol	Antiarrítmicos Disopiramida Quinidina	Anticoagulantes Warfarina
Aparato respiratorio	Terbutalina		
Sistema nervioso	Antiepilépticos Fenitoína Lamotrigina Antipsicótico Clorpromacina	Antidepresivos Fluoxetina Imipramina Venlafaxina	Benzodiazepinas Alprazolam Clonazepam Neurolepticos Olanzapina
Inmunodepresores	Azatioprina Ciclosporina	Barbitúricos Citarabina Clorambucilo	Levamisol
Antineoplásicos	Bleomicina Cisplatino Doxorubicina	Hidroxiurea Melfalán Metotrexato	Mitomicina Vincristina
Antiinfecciosos	Antibióticos Cloranfenicol Eritromicina Estreptomina Metronidazol Penicilamina Penicilina Sulfonamidas Tetraciclinas	Antivirales Ganciclovir Ritonavir Saquinavir Zidovudina	Antifúngicos Fluconazol
Analgésicos	Aspirina Codeína	Ibuprofeno Indometacina	Metamizol Naproxeno
Otros	Alendronato Alopurinol Atorvastatina	Cloroquina Litio Nicorandil Proguanilo	Prometazina Propiltiouracilo Sales de oro

DE LA AFTOSIS A LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA



**DE LA AFTOSIS COMPLEJA (recurrente,
oral u orogenital) A LA ENFERMEDAD
AUTOINMUNE SISTÉMICA**



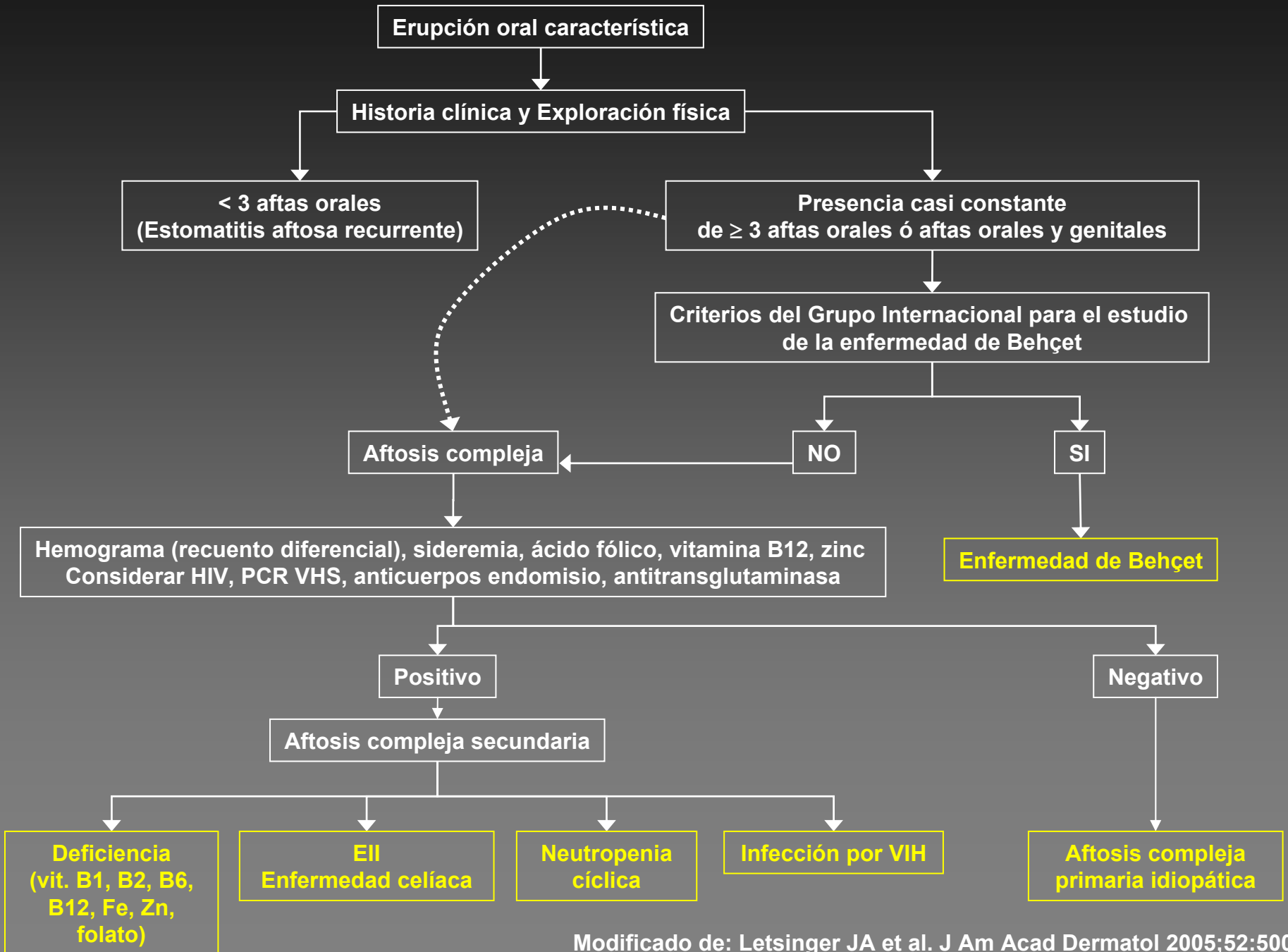
Cause	Examples	Suggestive Findings	Basis of Diagnosis
Unknown	Aphthae (EAR)	A history of recurrent round or ovoid mouth ulcers since childhood	Clinical presentation and the exclusion of systemic illnesses
	(PFAPA) Periodic fever, aphthae, pharyngitis, and adenitis Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome	A history of recurrent mouth ulcers since childhood; recurrent fever, pharyngitis, lymphadenitis	Clinical presentation and the exclusion of other systemic illnesses
Infections	Recurrent infection with herpesvirus*	A history of recurrent localized ulcers, sometimes aphthous-like, usually on the palate or tongue, generally at the same site in each episode, often appearing after oral trauma; may be evidence of immunocompromised state	Clinical presentation and virologic studies
	HIV infection	Intraoral infections (candidiasis, hairy leukoplakia) or neoplasms (Kaposi's sarcoma, lymphoma); other clinical evidence of or risk factors for HIV infection	Clinical presentation and HIV testing
Rheumatic diseases	Behçet's syndrome	Aphthous-like ulcers occurring on genital or other mucosae; skin pustules, erythema nodosum, or other lesions; uveitis; joint involvement; central nervous system manifestations	Clinical presentation and serologic testing to rule out other conditions
	Reactive arthritis (Reiter's syndrome)	Urethritis; colitis; keratoderma blennorrhagicum; conjunctivitis; balanitis; joint and other involvement; usually found in men	Serologic testing to rule out other conditions
	Sweet's syndrome	Red plaques on skin; fever; aphthous-like ulcers on genital or other mucosae; often associated with other conditions (e.g., inflammatory bowel disease, leukemia)	Serologic testing to rule out other conditions
Cutaneous diseases†	Erythema multiforme	Lesions on mucosae other than oral or on skin or eyes; lip swelling	Clinical presentation and biopsy of perilesional tissue
Hematologic diseases	Cyclic neutropenia	Recurrent fevers; associated intraoral and other recurrent infections; onset in childhood or adolescence	Clinical presentation and complete blood count
	Leukemias	Infections; anemia; petechiae or purpura	Complete blood count
Gastrointestinal diseases	Gluten-sensitive enteropathy	Dental defects; malabsorption; bloating; diarrhea; weight loss	Clinical presentation; presence of antigliadin and transglutaminase antibodies; biopsy of small intestine
	Inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease)	Labial or facial swelling; bloody diarrhea; weight loss; occasionally, joint manifestations; hepatobiliary disease	Clinical presentation and colonoscopy or biopsy of ulcer tissue
Drugs	Nonsteroidal antiinflammatory drugs Beta-blockers Nicorandil (Ikorel) Alendronate (Fosamax)	Rash	History and response to drug withdrawal

DE LA AFTOSIS **COMPLEJA** (recurrente, **oral u orogenital**) A LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA

Erupción oral característica

Sospecha clínica

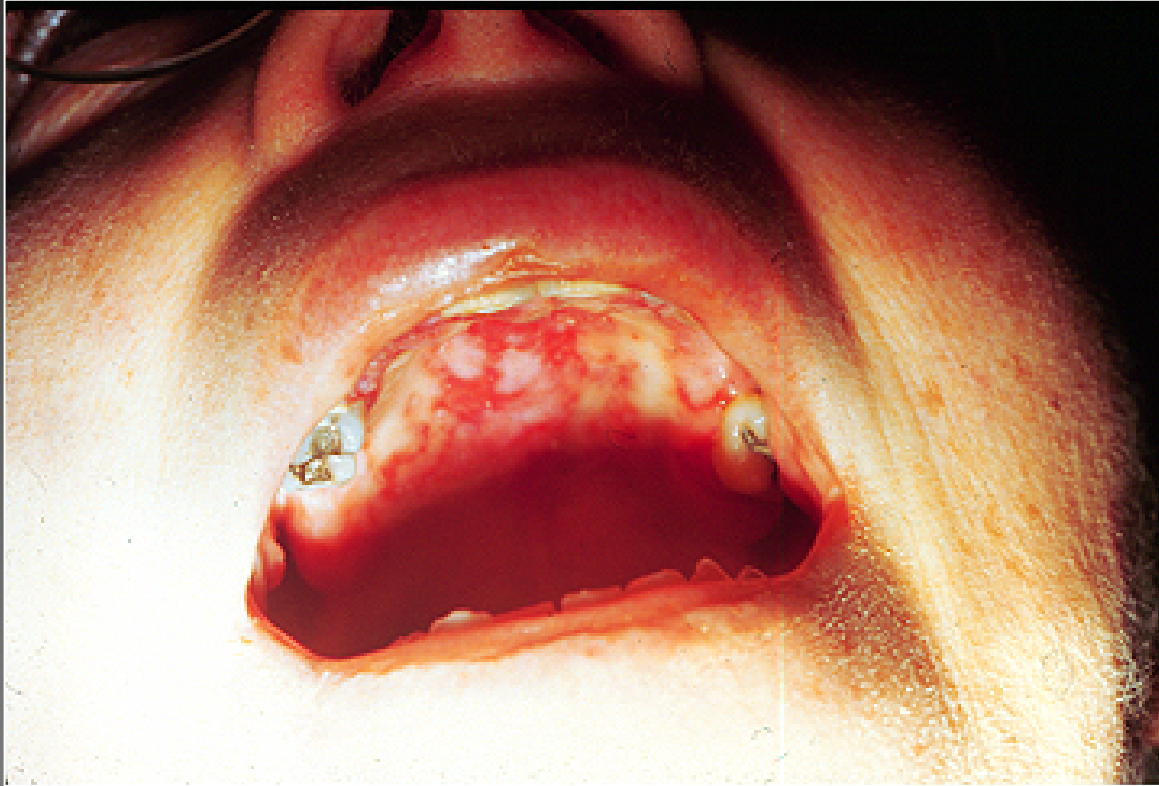
Historia clínica y Exploración física



Aftosis compleja: Diagnóstico diferencial

	Recurrent oral ulcers – genital ulceration not reported or very rare	Recurrent oral or orogenital ulceration
Unknown	Recurrent oral stomatitis PFAPA PAPA, Hiper IgD Familial Hibernian fever	Complex aphthosis
Multi-system, immune-mediated disease	<ul style="list-style-type: none"> ■ SLE ■ Vasculitis ANCA+ (rara): 10-62% y 5-6% presentación ■ ACG: 64 casos (1964-) ■ Sarcoidosis 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Behçet's syndrome 100% Reiter's syndrome ■ Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC)
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> Ulcerative colitis Coeliac disease Other malabsorption states 	Crohn's disease
Nutritional	Iron, B ₁₂ and folate deficiency	
Dermatological		<ul style="list-style-type: none"> Sweet's syndrome Erythema multiforme Bullous skin disease Erosive lichen planus Fixed drug reaction
Infection	<ul style="list-style-type: none"> HIV Chickenpox Hand, foot and mouth disease 	<ul style="list-style-type: none"> CMV (in immunocompromised patients) Herpes simplex (HSV1)
Drug reaction	<ul style="list-style-type: none"> Nicorandil (anal ulcers also reported) Bisphosphonates 	NSAID
Haematological		<ul style="list-style-type: none"> Cyclical neutropenia Lymphoma

Excepcional {



Lupus eritematoso sistémico

LES: Criterios clasificatorios (ACR) 1997

I	EXANTEMA MALAR
II	LUPUS DISCOIDE
III	FOTOSENSIBILIDAD
IV	ÚLCERAS ORALES O NASOFARÍNGEAS Ulceración oral ó nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
V	ARTRITIS
VI	SEROSITIS
VII	AFECTACIÓN RENAL
VIII	AFECTACIÓN NEUROLÓGICA
IX	AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA
X	ALTERACIÓN INMUNOLÓGICA
XI	ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)

Aftosis oral: Lupus eritematoso sistémico

SLE manifestations	1990–2000	1990–1995	1995–2000	p ^b
	(n = 1000)	(n = 1000)	(n = 840) ^a	
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
Malar rash	311 (31.1)	264 (26.4)	144 (17.1)	<0.001
Discoid lesions	78 (7.8)	54 (5.4)	50 (5.9)	
Subacute cutaneous lesions	67 (6.7)	46 (4.6)	21 (2.5)	0.023
Photosensitivity	229 (22.9)	187 (18.7)	112 (13.3)	0.002
Oral ulcers	125 (12.5)	89 (8.9)	61 (7.3)	
Arthritis	481 (48.1)	413 (41.3)	240 (28.6)	<0.001
Serositis	160 (16)	129 (12.9)	52 (6.2)	<0.001
Nephropathy	279 (27.9)	222 (22.2)	57 (6.8)	<0.001
Neurologic involvement	194 (19.4)	136 (13.6)	97 (11.5)	
Thrombocytopenia	134 (13.4)	95 (9.5)	76 (9.0)	
Hemolytic anemia	48 (4.8)	33 (3.3)	24 (2.9)	
Fever	166 (16.6)	139 (13.9)	62 (7.4)	<0.001
Raynaud phenomenon	163 (16.3)	132 (13.2)	74 (8.9)	0.003
Livedo reticularis	70 (7.0)	55 (5.5)	30 (3.6)	
Thrombosis	92 (9.2)	72 (7.2)	41 (4.9)	0.049
Myositis	43 (4.3)	40 (4)	11 (1.3)	<0.001

Aftosis oral: Lupus eritematoso sistémico

Authors	Petri et al. [5]	Wang et al. [7]	Alarcón et al. [6]	Present cohort
No. of patients	574	539	555	1000
Geographical area	America	Asia	America	Europe
Malar rash	331 (57.7)	410 (76.1)	322 (58)	311 (31.1)
Discoid lesions	162 (28.2)	30 (5.6)	107 (19.3)	78 (7.8)
Photosensitivity	335 (58.4)	222 (41.2)	334 (60.2)	229 (22.9)
Oral ulcers	219 (38.2)	185 (34.3)	293 (52.8)	125 (12.5)
Arthritis	NR	272 (50.5)	489 (88.1)	481 (48.1)
Nephropathy	319 (55.6)	399 (74)	223 (40.2)	279 (27.9)
Neurologic involvement	NR	123 (22.8)	67 (12.1)	194 (19.4)
Thrombocytopenia	NR	161 (29.9)	NR	134 (13.4)
Hemolytic anemia	NR	102 (18.9)	NR	48 (4.8)

Manifestaciones clínicas más frecuentes de las vasculitis ANCA+

Órganos	PAM	Wegener	Churg-Strauss
Pulmón	Tos, hemoptisis (sospecha de hemorragia alveolar con presencia de infiltrados pulmonares no migratorios o nódulos)		Asma
Riñón	Glomerulonefritis rápidamente progresiva: Proteinuria y/o hematuria y/o insuficiencia renal		Hipertensión con o sin alteración del sedimento
ORL	Rinorrea purulenta o sanguinolenta, sinusitis, otitis media, úlceras mucosa nasal y oral		Pólipos nasales, sinusitis recurrente, rinitis alérgica
Ojo	Uveítis, conjuntivitis, epiescleritis, proptosis ocular (masa retroorbitaria)		
Corazón	Miocarditis, pericarditis, alteración de la conducción, isquemia coronaria		
Neurológico	Mononeuritis múltiple, polineuropatía		
Piel	Púrpura palpable, nódulos, úlceras cutáneas, <i>livedo reticularis</i>		
Sistémico	Fiebre de origen desconocido, pérdida de peso, aumento de reactantes de fase aguda**		
Músculo-esquelético	Poliartralgias/poliartritis simétricas, mialgias		

Aftosis oral: Vasculitis asociadas a ANCA

Criterios clasificatorios para la Granulomatosis de Wegener

- 1.- **Inflamación oral o nasal: Desarrollo de úlceras dolorosas o indoloras en mucosa oral o secreción nasal purulenta o hemática.**
- 2.- Alteraciones en la radiografía de tórax: Nódulos, cavitación o infiltrados no migratorios ni fugaces.
- 3.- Alteraciones del sedimento urinario: Microhematuria (>5 hematíes por campo) o presencia de cilindros hemáticos.
- 4.- Inflamación granulomatosa en la biopsia.

La presencia de dos o más criterios proporciona una sensibilidad del 88,2% y una especificidad del 92% para el diagnóstico de GW.

Aftosis oral: Arteritis de células gigantes



Córdoba S, et al.

Actas Dermosifiliogr 2009;100:235-48



Brodmann M, et al.

Clin Rheumatol (2009) 28 (Suppl 1):S47-S49



Schurr C, et al.

Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:993-8

Aftosis oral: Sarcoidosis

<i>Location</i>	<i>Number of cases</i>	<i>Treatment</i>
Jaw bones	21	Curettage, systemic steroids, surgery, splinting, no Tx,
Buccal mucosa	13	Surgical excision, irradiation
Gingiva	10	Systemic steroids
Lips	6	Surgical excision, steroids
Floor of the mouth/ sublingual gland	5	Surgical excision
Tongue	5	Surgical excision
Palate	3	Surgical excision, steroids
Multiple oral involvement	3	Steroids
Sub mandibular gland	2	Minocycline, no Tx
68		

Úlceras orales: 6 casos

Aftosis oral: Enfermedad de Behçet

- **Aftas orales recidivantes**

(Aftas menores, mayores o úlceras herpetiformes observadas por un médico o por el paciente; 3 episodios durante un periodo de 12 meses)

más 2 de:

- **Úlceras genitales recidivantes**
- **Lesiones oculares**
- **Lesiones cutáneas**
- **Test de patergia positivo**



Derm Wschr 1937; 105: 1152–7

Lancet 1990; 335: 1078-80

Erupción oral característica

Sospecha clínica

Historia clínica y Exploración física

¿Cuándo biopsiar?

- Etiología desconocida sin mejoría después de 2 semanas.
- Etiología probable que no responde a tratamiento específico después de 2 semanas.
- Sospecha de factor desencadenante sin mejoría después de 2 semanas de haber retirado este factor.

TRATAMIENTO

• Estomatitis aftosa recurrente:

- Acetónido de triamcinolona 0,1%
- Propionato de clobetasol 0,025%
- Acetónido de fluocinolona 0,1%
- Clorhexidina

- Glucocorticoides (prednisona 40-60 mg/día)

- Talidomida (100-300 mg/día)

- Pentoxifilina, Colchicina, Ciclosporina

TRATAMIENTO

- **Enfermedad autoinmune sistémica:**

Tratamiento del brote de la enfermedad

TRATAMIENTO

• Enfermedad de Behçet:

- Corticoides tópicos, lidocaína y clorhexidina
- Higiene oral
- Sucralfato en suspensión (RCT)

- Colchicine: muy usada pero sin evidencia
- Azatioprina: efectiva en la prevención
- Talidomida (1 RCT y 3 estudios abiertos)
- IFN α (1 RCT y algunos estudios abiertos)
- Antagonistas anti-TNF- α (1 RCT con etanercept)

-

Intensidad

+

TRATAMIENTO

• Enfermedad de Behçet:

- Corticoides tópicos, lidocaína y clorhexidina
- Higiene oral
- Sucralfato en suspensión (RCT)

- Colchicine: muy usada pero sin evidencia
- Azatioprina: efectiva en la prevención
- Talidomida (1 RCT y 3 estudios abiertos)
- IFN α (1 RCT y algunos estudios abiertos)
- Antagonistas anti-TNF- α (1 RCT con etanercept)
(mala calidad de vida a pesar de o intolerancia a AZA, colchicina o talidomida y requerimiento de PDN >7.5 mg/day)

-

Intensidad

+

CONCLUSIONES

- La aftosis oral es un síntoma frecuente.
- La aftosis oral recurrente es la causa más frecuente de aftosis oral crónica.
- Es esencial una historia clínica rigurosa y una exploración física completa.
- En algunos casos el diagnóstico se establecerá mediante biopsia.