

Revisión

La aftosis oral recurrente en Reumatología

Gabriel Riera Matute^{a,*} y Elena Riera Alonso^b

^a Servei de Reumatologia, Centre d'Espesialitats Güell, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, España

^b Servei de Reumatologia, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2011

Aceptado el 17 de mayo de 2011

On-line el 30 de julio de 2011

Palabras clave:

Aftosis oral recurrente

Estomatitis aftosa recurrente

Aftosis compleja

R E S U M E N

La aftosis oral recurrente consiste en la aparición de episodios repetidos de úlceras sin que exista una causa conocida. Son úlceras orales en número y tamaño variable según la forma de presentación, la cual también condiciona el tiempo necesario para la curación. Existen factores que favorecen su aparición, pero no son causales. En determinados casos, los brotes de aftosis tienen una causa conocida y entonces no se considera una aftosis oral recurrente. La forma de presentación de las úlceras y su gravedad son claves en el diagnóstico diferencial. El tratamiento es sintomático en la aftosis oral recurrente, mientras que si existe una causa sistémica de base el tratamiento será el indicado en este caso además del tópico.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology

A B S T R A C T

Recurrent aphthous stomatitis consists on recurring oral ulcers of unknown etiology. Oral ulcers may be different in number and size depending on the clinical presentation, which also determines the time needed for healing. Moreover, there are factors associated to outbreaks but not implicated in its etiopathogenesis. When oral aphthosis has a known etiology, it is not considered as recurrent aphthous stomatitis. The severity and the clinical presentation helps in the differential diagnosis. Treatment is symptomatic in recurrent aphthous stomatitis while, if there is an underlying systemic disease, the treatment of such disease is need in addition to topical treatment.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Oral ulcers

Recurrent aphthous stomatitis

Complex aphthosis

Introducción

Se entiende por afta (del griego *aphtai*, quemadura) una lesión ulcerada que asienta en la superficie mucosa en la que, a diferencia de la erosión, la pérdida de continuidad compromete a todo el epitelio de recubrimiento y puede afectar al tejido conjuntivo subyacente.

La aftosis oral cursa con lesiones ulceradas (aftas), que suelen ser dolorosas y autolimitadas. Las causas de las úlceras orales son muy variadas: infecciosas, enfermedades cutáneas, neoplasias, enfermedades hematológicas, enfermedades gastrointestinales, enfermedades reumáticas, fármacos, así como la radioterapia (tabla 1)¹⁻⁴. Aparecen casi siempre en la superficie no queratinizada de la boca que se halla en la mucosa de revestimiento (cara interna de las mejillas, cara interna de los labios, paladar blando, cara ventral de

la lengua y suelo de la boca), aunque no es excepcional encontrarlas en la superficie queratinizada que se halla en la mucosa masticatoria (encías y paladar duro), e incluso en la mucosa especializada que se localiza en el epitelio de la cara dorsal de la lengua. Se consideran agudas si duran menos de seis semanas o crónicas si se prolongan más tiempo. Cuando se presenta en forma de brotes orales recurrentes, en ausencia de una causa sistémica, se denomina aftosis oral recurrente (AOR) o bien estomatitis aftosa recurrente.

Epidemiología

La AOR es uno de los trastornos orales más frecuentes, con una prevalencia muy variable según las poblaciones estudiadas⁵, pero aproximadamente un 20% de la población general la sufre en algún momento de su vida. Existe una agregación familiar y es más frecuente en mujeres. Se suele iniciar en la infancia, adolescencia o en adultos jóvenes menores de 30 años, con tendencia a disminuir con el paso del tiempo, tanto en la gravedad como en la frecuencia de los brotes⁶.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: grieramatute.girona.ics@gencat.cat (G. Riera Matute).

Tabla 1
Causas principales de úlceras orales

<i>Enfermedades infecciosas</i>
Estomatitis herpética
Varicela
Herpes zoster
Virus coxsackie (enfermedad mano-pie-boca, herpangina)
Mononucleosis infecciosa
Infección por VIH*
Gingivitis necrosante aguda
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>Treponema pallidum</i>
Infecciones fúngicas
Infecciones por protozoos (leishmaniasis)
<i>Neoplasias malignas</i>
<i>Trastornos de la sangre</i>
Anemia
Leucemia
Neutropenia
Discrasias de células blancas
<i>Enfermedades gastrointestinales</i>
Enfermedad celíaca
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerosa
<i>Enfermedades cutáneas</i>
Liquen plano
Pénfigo
Penfigoide
Eritema multiforme
Dermatitis herpetiforme
Enfermedad IgA lineal
Epidermolisis ampollosa
Estomatitis ulcerosa crónica
Otras dermatosis
<i>Enfermedades reumáticas</i>
Lupus eritematoso
Síndrome de Behçet
Síndrome de MAGIC**
Síndrome de Sweet
Síndrome de Reiter
Granulomatosis de Wegener
Síndrome de PFAPA***
<i>Fármacos (tabla 4)</i>
Radioterapia

Fuente: modificada de Scully et al.².

*Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

**Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilages.

*** Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis.

Etiopatogenia

La etiología y la patogenia de la AOR son hasta el momento desconocidas. Es probable, que en individuos genéticamente predisuestos, una disfunción inmunológica unida a diversos factores desencadenantes facilite la aparición de las aftas. Esta disfunción inmunológica local estaría relacionada con un aumento de las subpoblaciones de los linfocitos T (CD4 y CD8), y jugaría un papel importante en una respuesta inmune alterada en la que no se conocería el estímulo inicial. Además, se describen alteraciones en los valores séricos de las inmunoglobulinas que podrían desempeñar algún papel en la patogenia de las aftas y también se han comunicado alteraciones en las moléculas de adhesión celular que son esenciales para mantener estable la estructura del epitelio oral⁷⁻¹¹.

Se han implicado unos posibles factores locales y generales que pueden favorecer la aparición de las aftas o bien agravarlas¹²:

1. Genéticos. Existe una agregación familiar y, en algunos estudios se ha correlacionado la AOR con antígenos HLA¹³⁻¹⁵. La probabilidad de padecer lesiones aftosas es del 90% en personas con padre y madre que las padecen, y se reduce al 20% en aquellos en los que sus padres nunca las han padecido¹⁶.
2. Inmunológicos en relación a un desequilibrio inmunitario seguramente desencadenado por episodios de inmunodeficiencia transitoria¹⁷.
3. Infecciosos que probablemente tienen poca importancia. Se ha sugerido una posible reacción cruzada entre los antígenos bacterianos y los de la mucosa oral. También se ha mencionado una potencial asociación con una infección por el *H. pylori*¹⁸, así como con el virus humano Herpes-6¹⁹.
4. Traumas mecánicos²⁰ (mordeduras, prótesis dentales, cepillado dental, etc.), térmicos o químicos. Se ha comunicado una acción irritante local del lauril sulfato sódico, que es un tensoactivo utilizado en muchas pastas dentífricas, que puede influir en las personas que padecen una AOR²¹.
5. Suspensión del tabaco. En los no fumadores hay una disminución de la queratinización de la mucosa que la hace más sensible, si bien, cuando las lesiones están presentes el hecho de fumar no tiene efecto sobre la gravedad de las mismas²².
6. Déficit de minerales y vitaminas como el hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂ más frecuente en pacientes con AOR, pero sin diferencias significativas cuando se estudia cada elemento por separado²³. En otros estudios sí que se sugiere una relación significativa con el déficit de vitamina B₁₂²⁴ y también con la vitamina B₁²⁵.
7. Hipersensibilidad a los alimentos (chocolate, queso, cítricos, tomates, marisco, etc.)^{26,27}. Frecuentemente la alergia o la intolerancia alimenticia está asociada con la atopía, y en los pacientes con AOR se hallan antecedentes familiares estadísticamente significativos de atopía²⁸.
8. Cambios hormonales. Con frecuencia se ha relacionado la AOR con el ciclo menstrual, pero esta relación no se ha podido establecer claramente²⁹.
9. Estrés. Puede jugar un papel como desencadenante o como factor modificador más que como causante de la aftosis^{30,31}.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones se inician mediante un foco inflamatorio en forma de máculas eritematosas dolorosas. En pocas horas, la queratólisis mediada por citocinas, se manifiesta con una úlcera poco profunda, redondeada u ovalada, bien delimitada, con un halo inflamatorio sobreelevado en el que microscópicamente se observan gran cantidad de neutrófilos, linfocitos y monocitos. El centro es necrótico y está cubierto por una pseudomembrana de color gris amarillento (fig. 1). Tienen un crecimiento centrífugo y la curación se obtiene por la reepitelización desde los bordes.

Su presencia puede dificultar el habla, el comer y la deglución. El dolor suele ser parecido al que produciría una quemadura, y aumenta en contacto con los alimentos calientes y con especias.

Se diferencian tres formas en la presentación de las aftas en la AOR: *minor*, *major* y herpetiforme³².

- La aftosis *minor* es la más frecuente. Suele afectar a la mucosa no queratinizada, especialmente a los labios, mejillas y bordes de la lengua. Se caracteriza por úlceras únicas o poco numerosas (menos de 5) con un tamaño inferior a 1 cm. Habitualmente están concentradas en la parte anterior de la boca, y suelen recurrir de 2 a 4 veces al año. Tienen una curación espontánea sin dejar cicatriz en 1-2 semanas.
- La aftosis *major* es menos frecuente. Suele afectar a la mucosa queratinizada y no queratinizada, especialmente al paladar



Figura 1. Las lesiones se inician mediante un foco inflamatorio en forma de máculas eritematosas dolorosa.

blando. Se presenta en forma de úlceras únicas o poco numerosas (menos de 5) de un tamaño igual o superior a 1 cm. Habitualmente tienen predilección por la parte posterior de la boca. Son más profundas y dolorosas que las aftas *minor*. Tardan de 2 a 12 semanas en curar y dejan una cicatriz.

- La aftosis herpetiforme es la menos frecuente. Suele afectar a la mucosa no queratinizada, especialmente el suelo de la boca y la superficie ventral de la lengua. Acostumbra a tener un inicio más tardío que las dos formas anteriores, haciéndolo hacia la segunda o tercera década de la vida. Se manifiesta con un número variable de úlceras (10-100) de un tamaño de 1 a 3 mm que aparecen simultáneamente y pueden confluir. Tardan de 1 a 4 semanas en curar y pueden dejar cicatriz especialmente en las úlceras coalescentes.

Diagnóstico diferencial

La forma de presentación de las aftas orales ayuda a realizar el diagnóstico diferencial. Según ésta, se puede orientar el diagnóstico en dependencia de que se trate de una úlcera solitaria, episodios recurrentes de una o más úlceras que curan espontáneamente, episodio único de aftas precedidas por vesículas y que afecta a múltiples localizaciones orales, o bien aftosis oral persistente que afecta a diferentes localizaciones (tabla 2)³². Ante la aparición de episodios recurrentes de una o más úlceras que curan espontáneamente, el diagnóstico diferencial debe hacerse entre la estomatitis

Tabla 2

Principales causas de aftas orales según su forma de presentación

Úlcera solitaria
Trauma
Carcinoma escamoso
Infecciones (sífilis, tuberculosis)
Episodios recurrentes de una o más úlceras que curan espontáneamente
Estomatitis aftosa recurrente
Enfermedad de Behçet
«aphthous-like-ulcers» por enfermedades sistémicas o por fármacos
Eritema multiforme recurrente
Episodio único de aftas precedidas por vesículas y que afecta a múltiples localizaciones orales
Infecciones víricas (herpangina, estomatitis herpética primaria)
Eritema multiforme
Aftosis oral persistente que afecta a diferentes localizaciones
Mucocutáneas (liquen plano oral)
Ampollosas autoinmunes (pénfigo oral)
Gastrointestinales (enfermedad de Crohn)
Hematológicas (leucemia)
Fármacos

Fuente: modificada de Field et al.³².

Tabla 3

Clasificación clínica de la aftosis

Aftosis simple: ataques recurrentes de aftas menores, mayores o herpetiformes, con distintos períodos libres de enfermedad, la mayoría de las veces en personas jóvenes (AOR).

Aftosis compleja: presencia casi constante de ≥ 3 aftas orales o bien de aftas recurrentes orales y genitales. Excluida la enfermedad de Behçet, puede ser:

- Aftosis compleja primaria o idiopática
- Aftosis compleja secundaria:
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana)
 - Neutropenia cíclica
 - Síndrome PFAPA («Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis»)
 - Déficit de hierro, cinc, folato, vitaminas B₁, B₂, B₆, B₁₂
 - Enteropatía por gluten

Enfermedad de Behçet

Síndrome de MAGIC («Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilages»)

Fuente: modificada de Letsinger et al.³⁵.

aftosa recurrente o AOR, la enfermedad de Behçet, la *aphthous-like-ulcers* por enfermedades sistémicas o por fármacos y el eritema multiforme recurrente.

Además de la forma de presentación de las aftas orales, la gravedad de las manifestaciones clínicas de la aftosis oral también ayuda a efectuar el diagnóstico diferencial. Con este criterio, se clasifican en: aftosis simple y aftosis compleja (fig. 2)³³⁻³⁶. La aftosis simple es la forma de presentación más frecuente¹. Cursa con aftas orales recurrentes en cualquiera de sus tres formas posibles (*minor*, *major* o herpetiforme), en general con 3-6 episodios anuales que son de corta duración y que curan espontáneamente, lo que permite establecer el diagnóstico de AOR. La aftosis compleja se manifiesta con brotes más prolongados que a veces son continuos, con tres o más aftas orales y puede acompañarse de úlceras genitales o perianales.

Ante una aftosis oral compleja, el primer paso debe ser el de descartar una enfermedad de Behçet. Una vez se ha excluido este diagnóstico, la aftosis oral compleja puede ser catalogada como primaria o bien como secundaria.

Para establecer el diagnóstico de aftosis compleja primaria, se deben descartar todos los procesos que la pueden producir y que permitiría clasificarla como secundaria (tabla 3)³⁵, pero incluso así, se debe tener en cuenta que el diagnóstico de una enfermedad de Behçet puede ser difícil en las fases iniciales y se puede retrasar incluso varios años, lo que justifica un cuidadoso seguimiento a todo paciente diagnosticado de aftosis compleja primaria³⁷.

Las aftosis orales complejas secundarias pueden ser un signo de diversos procesos sistémicos que pueden cursar con episodios similares a una aftosis oral recurrente. La causa más frecuente es la enfermedad inflamatoria intestinal, de la que puede ser su primera manifestación.

En la práctica reumatológica no es infrecuente hallar aftas orales secundarias a determinados fármacos y a algunas enfermedades con manifestaciones articulares.

En cuanto a los fármacos, se han comunicado múltiples casos de ulceración oral en relación a los mismos y, entre ellos, varios son utilizados comúnmente en reumatología, incluso para tratar enfermedades sistémicas que a su vez puede ser causantes de la aftosis oral (tabla 4)³⁸⁻⁴².

En lo que se refiere a las enfermedades sistémicas que pueden tener afectación articular (artritis o artralgias), las hay que incluyen la presencia de las aftas entre sus criterios diagnósticos:

1. Lupus eritematoso: ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico⁴³.
2. Enfermedad de Behçet: úlceras orales recurrentes (aftosis *major*, *minor* o herpetiforme) observadas por un médico o el paciente y haber recurrido al menos tres veces en un período de 12 meses⁴⁴.

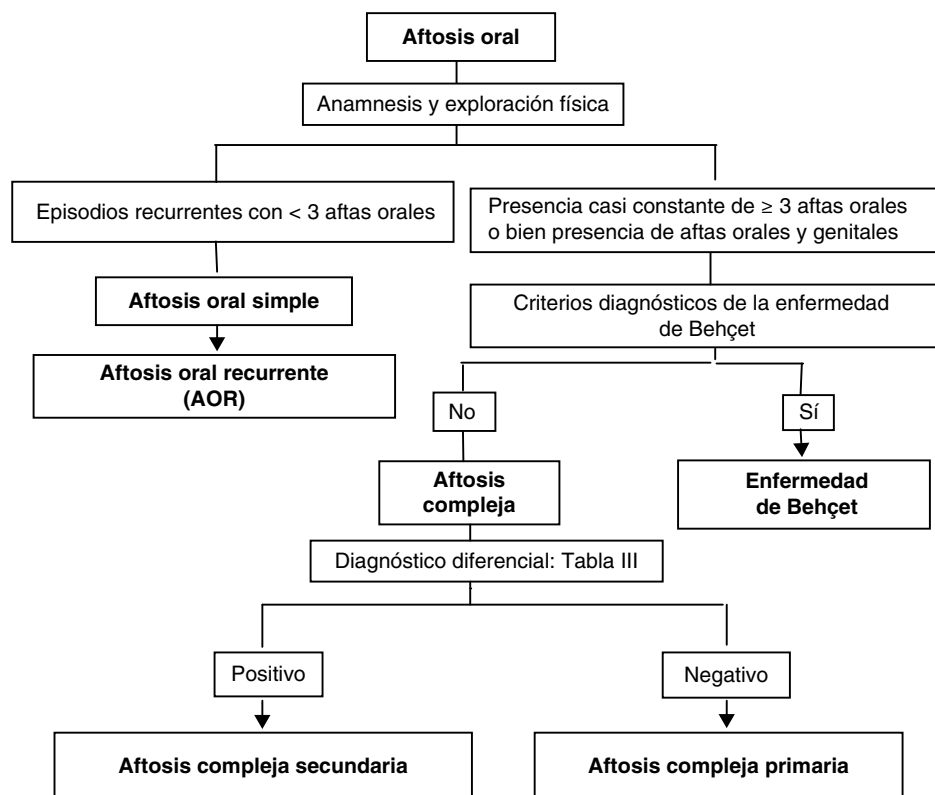


Figura 2. Algoritmo del diagnóstico diferencial de la AOR. Fuente: modificado de Letsinger al.³⁵.

3. Granulomatosis de Wegener: inflamación oral o nasal con el desarrollo de úlceras orales dolorosas o indoloras o secreción nasal purulenta o sanguinolenta⁴⁵.
4. Enfermedad de Crohn: ulceraciones aftosas múltiples y pequeñas en el tracto digestivo superior e inferior, no necesariamente con organización longitudinal, por al menos tres meses, más granulomas no caseosos⁴⁶.
5. Síndrome de PFAPA («*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis*»): aftas orales⁴⁷.

Existen otras enfermedades sistémicas que tienen o pueden tener afectación articular y que a veces cursan con aftas orales, pero su presencia no está incluida entre sus criterios diagnósticos:

1. Síndrome de Reiter: pueden estar presentes y, característicamente no son dolorosas⁴⁸.
2. Síndrome de Sjögren: en una mucosa oral seca frecuentemente se presentan ulceraciones⁴⁹.
3. Síndrome de Sweet o dermatosis neutrofílica aguda febril^{50,51}.
4. Colitis ulcerosa: las aftas orales no son más prevalentes que las halladas en un grupo control formado por pacientes con trastornos funcionales de la motilidad intestinal⁵², pero son más persistentes y acostumbran a ser de mayor tamaño⁵³.

Otro síndrome que considerar en el diagnóstico diferencial de las enfermedades reumáticas capaces de producir una aftosis oral compleja, es el de MAGIC («*Mouth And Genital ulcers with Inflamed*

Tabla 4

Fármacos que pueden producir úlceras orales

Alendronato	Diclofenaco	Indometacina	Pancreatina	
Alprazolam	Dideoxicidina	Interferon	Penicilamina	
Alopurinol	Diltiazem	Interleukina-2	Penicilina	
Aspirina	Disopiramida	Imipramina	Potasio	Cloruro
Atorvastatina	Docetaxel	Isoprenalina	Proguanilo	
Aurotiomalato	Doxorubicina	Keterolaco	Prometazina	
Azatioprina	Emepronio-Bromuro	Lamotrigina	Propranolol	
Aztreonam	Enalapril	Leflunomida	Propiltiouracilo	
Barbitúricos	Eritromicina	Levamisol	Quinidina	
Bleomicina	Estreptomicina	Litio	Ritonavir	
Captopril	Everolimus	Losartán	Saquinavir	
Carbamazepina	Fenilbutazona	Melfan	Sertralina	
Ciclosporina	Fenindiona	Metamizol	Sulfonamidas	
Cisplatino	Fenitoína	Metotrexato	Sulindaco	
Citarabina	Fluconazol	Metronizadol	Terbutalina	
Claritromicina	Flunisolida	Mitomicina	Tetraciclina	
Clonazepam	Fluoxetina	Molgramostim	Vancomicina	
Cloranfenicol	Ganciclovir	Naproxeno	Vincristina	
Cloroquina	Hidralazina	Nicorandil	Venlafaxina	
Clorpromacina	Hidroxiurea	Nifedipino	Warfarina	
Codeína	Ibuprofeno	Olanzapina	Zidovudina	

Cartilages»), que carece de unos criterios diagnósticos establecidos, pero se manifiesta mediante un cuadro de solapamiento entre el síndrome de Behçet en el que las aftas recurrentes son un criterio diagnóstico y una policondritis recidivante⁵⁴.

Tratamiento

El desconocimiento de la causa de la AOR no permite un tratamiento etiológico. Los existentes son tratamientos sintomáticos que intentan disminuir el dolor, acortar el plazo de curación de las aftas, y aumentar los períodos asintomáticos que median entre las crisis. Cuando las úlceras son de pequeño tamaño, poco sintomáticas e infrecuentes, es posible que ni llegue a ser necesario el aplicar un tratamiento tópico, y que sea suficiente con medidas dietéticas, evitando los alimentos que pueden favorecer la aparición de las aftas o que las pueden empeorar, incluidos aquellos que por su textura dura podrían erosionar la mucosa oral. Si se identifican factores precipitantes que se pueden corregir, se actuará sobre ellos. En el caso que exista un proceso de base que explique la aparición de la aftosis, el tratamiento del mismo la puede mejorar.

En una revisión sistemática sobre el resultado de los distintos tratamientos tópicos utilizados en la AOR, se llegó a las siguientes conclusiones en cuanto a su capacidad para disminuir la incidencia de las úlceras y a su poder analgésico⁵⁵:

1. Clorhexidina
 - a. Incidencia de la úlcera. Comparada con placebo en colutorio puede ser más efectiva en reducir la gravedad, incidencia y duración de la úlcera (evidencia de muy baja calidad).
 - b. Analgesia. Comparada con placebo en gel puede ser más efectiva en disminuir el dolor (evidencia de muy baja calidad).
2. Hexetidina
 - a. Incidencia de la úlcera. Comparada con placebo puede no ser más efectiva en reducir la gravedad, incidencia y duración de la úlcera (evidencia de muy baja calidad).
 - b. Analgesia. Comparada con placebo puede no ser más efectiva en disminuir el dolor (evidencia de muy baja calidad).
3. Carbenoxolona gel o colutorios
 - a. Incidencia de la úlcera. Comparada con placebo en colutorio puede ser más efectiva en reducir el número de úlceras (evidencia de muy baja calidad).
 - b. Analgesia. Comparada con placebo en colutorio puede ser más efectiva en reducir el dolor (evidencia de muy baja calidad).
4. Corticosteroides tópicos
 - a. Incidencia de la úlcera. Comparados con placebo pueden ser más efectivos en reducir la incidencia de nuevas úlceras y su duración (evidencia de muy baja calidad).
 - b. Analgesia. Comparados con placebo pueden ser más rápidos en disminuir la cantidad y duración del dolor, sin causar efectos adversos locales o sistémicos valorables (evidencia de muy baja calidad).
5. Analgésicos locales: bencidamida colutorio
 - a. Incidencia de la úlcera. Comparada con placebo puede no ser más efectiva en reducir la incidencia de nuevas úlceras (evidencia de muy baja calidad).
 - b. Analgesia. Comparada con placebo puede no ser más efectiva en reducir el dolor, pero puede ser preferida por su efecto analgésico tópico transitorio (evidencia de muy baja calidad).
6. Tetraciclina colutorio
 - a. Analgesia. Comparada con placebo puede ser más efectiva en reducir el dolor (evidencia de muy baja calidad).

También se han propuesto otros tratamientos tópicos como el sucralfato⁵⁶, que al formar una película protectora sobre el fondo de la úlcera oral, disminuye el dolor y acorta el tiempo de curación.

Así mismo, se ha descrito una mayor rapidez en la curación de las úlceras con amlexanox al 5%, que es una pomada moco adhesiva de aplicación oral⁵⁷.

Se puede recurrir a la cauterización local por medio de soluciones cáusticas como el nitrato de plata⁵⁸. Se ha utilizado la crioterapia con nitrógeno líquido, pero no se ha demostrado un mayor efecto analgésico respecto el placebo⁵⁹. También se ha utilizado el tratamiento mediante láser⁶⁰, y con ultrasonidos de baja intensidad⁶¹.

Si la AOR cursa con episodios recurrentes recalcitrantes, se han recomendado varios tratamientos sistémicos con éxito diverso, tales como: corticoides⁶², pentoxifilina⁶³, levamisol⁶⁴, colchicina y dapsona⁶⁵, talidomida^{66,67}, tratamiento biológico^{68,69}, clofazimina⁷⁰, y otros (metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, etc.)^{71,72}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Scully C. Aphthous ulceration. *N Engl J Med*. 2006;355:165-72.
2. Scully C, Shotts R. ABC of oral health, Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. *BMJ*. 2000;321:162-5.
3. Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:295-306.
4. Rogers III RS. Recurrent aphthous stomatitis: Clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16:278-83.
5. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med*. 1998;9:306-21.
6. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:200-7.
7. Rogers III RS. Recurrent Aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J Invest Dermatol*. 1977;69:499-509.
8. Eversole LR. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg*. 1997;16:284-94.
9. Correnti M, Gutiérrez R, Perrone M. Factores inmunológicos y microbiológicos asociados con la etiología de la estomatitis aftosa recurrente. *Acta odontol venez*. 2008;46:531-8.
10. Correnti M, Gutiérrez R, Perrone M, Ávila M. Expresión de moléculas de adhesión y subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Acta odontol venez*. 2009;47:79-81.
11. Gutiérrez R, Correnti M, Perrone M, De Guglielmo A. Determinación de subpoblaciones linfocitarias en lesiones de pacientes con estomatitis aftosa recurrente. *Acta odontol venez*. 2008;46:144-50.
12. Ortiz Vega AP, Chimenos Küstner E. Diagnóstico diferencial de las úlceras orales. *Piel*. 2002;17:119-27.
13. Jaber L, Weinberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. Close association of HLA-B52 and HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:184-7.
14. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet*. 2008;35:427-32.
15. Wilbelmsen NS, Weber R, Monteiro F, Kalil J, Mizziara ID. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:426-31.
16. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Nunziata M, Piccolo S, et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:728-32.
17. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, Antoniadis DZ. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med*. 2007;212:101-5.
18. Albanidou-Farmaki E, Giannoulis L, Markopoulos A, Fotiadis S, Aggouridaki X, Farmakis K, et al. Outcome following treatment for *Helicobacter pylori* in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2005;11:22-6.
19. Ghodrtnama F, Wray D, Bagg J. Detection of serum antibodies against cytomegalovirus, varicella zoster virus and human herpesvirus 6 in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 1999;28:12-5.
20. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283:1569-70.
21. Fakhry-Smith S, Din C, Nathoo SA, Gaffar A. Clearance of sodium lauryl sulphate from the oral cavity. *J Clin Periodontol*. 1997;24:313-7.
22. Sawair FA. Does smoking really protect from recurrent aphthous stomatitis? *Ther Clin Risk Manag*. 2010;6:573-7.
23. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, Moragas JM. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:85-7.

24. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B₁₂ levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:66–7.
25. 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.
26. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54:388–95.
27. Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy. *Acta Med Indones.* 2010;42:236–40.
28. Veller-Fornasa C, Bezze G, Rosin S, Lazzaro M, Tarantello M, Cipriani R. Recurrent aphthous stomatitis and atopy. *Acta Derm Venereol.* 2003;83:469–70.
29. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. *Obstet Gynecol.* 1992;80:455–8.
30. Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, Esguep A. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, Burning mouth syndrome and Recurrent aphthous stomatitis [Article in English, Spanish]. *Med Oral.* 2004;9:1–7.
31. Gallo CB, Mimura MAM, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics.* 2009;64:645–8.
32. Field EA, Alland RB. Review article: oral ulceration—etiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:949–62.
33. Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, Solomon AR, Daniels JC, Rudloff HE, et al. Complex aphthosis: a forme frustre of Behçet's syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:80–4.
34. McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL. Complex aphthosis and Behçet's disease. *Dermatol Clin.* 2003;21:41–8, vi.
35. Letsinger JA, McCarty MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: A large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:500–8.
36. Espinosa-Garriga G. ¿Qué hacer ante un paciente con aftas orales recurrentes? *JANO* 9 Diciembre 2005–12 enero 2006. N° 1589: p. 37–41. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1589/37/1v0n1589a13083151-pdf001.pdf>.
37. Gürler A, Boyvat A, Türsen U. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J.* 1997;38:423–7.
38. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15:221–39.
39. Bascones-Martínez A, Figuero-Ruiz E, Esparza-Gómez GC. Oral ulcers [Article in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2005;125:590–7.
40. Göker E, Rodenhuis S. Early onset of oral aphthous ulcers with weekly docetaxel. *Neth J Med.* 2005;63:364–6.
41. Abdollahi M, Rahimi R, Radfar M. Current opinion on drug-induced oral reactions: a comprehensive review. *J Contemp Dent Pract.* 2008;9:1–15.
42. Sasaoka T, Kato TS, Oda N, Wada K, Komamura K, Asakura M, et al. Common occurrence of everolimus-associated aphthous stomatitis in Japanese heart transplant recipients. *Transplant Proc.* 2010;42:3700–3.
43. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:1271–7.
44. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease [No authors listed]. *Lancet* 1990;335:1078–80.
45. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33:1101–7.
46. Yao T, Matsui T, Hiwatashi N. Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum.* 2000;43 10 Suppl:S85–93.
47. Thomas KT, Feder Jr HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999;135:15–21.
48. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, Calin A, Fisher LL, Ford DK, et al. Reiter's syndrome. Evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum.* 1981;24:844–9.
49. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:554–8.
50. Moreland LW, Brick JE, Kovach RE, DiBartolomeo AG, Mullins MC. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome): a review of the literature with emphasis on musculoskeletal manifestations. *Semin Arthritis Rheum.* 1988;17:143–55.
51. Del Pozo Losada J. Síndrome de Sweet. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2008;9:174–83.
52. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A, Sardella A, Campanini MC, Velio P, et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:7–10.
53. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, Paller AS, Esterly NB. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics.* 2005;116:e439–44.
54. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, Zvaifler NJ, Barber J, O'Duffy JD. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome, Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med.* 1985;79:65–72.
55. Porter SR, Scully Cbe C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid (Online)* 2007; pii: 1303. Disponible en: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/orh/1303/1303-get.pdf>.
56. Rattan J, Schneider M, Arber N, Gorsky M, Dayan D. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphthous stomatitis. *J Intern Med.* 1994;236:341–3.
57. Bell J. Amlexanox for the treatment of recurrent aphthous ulcers. *Clin Drug Investing.* 2005;25:555–66.
58. Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;153:521–5.
59. Arıkan OK, Birol A, Tuncez F, Erkek E, Koc C. A prospective randomized controlled trial to determine if cryotherapy can reduce the pain of patients with minor form of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101:E1–5.
60. Colvard M, Kuo P. Managing aphthous ulcers: laser treatment applied. *J Am Dent Assoc.* 1991;122:51–3.
61. Brice SL. Clinical evaluation of the use of low-intensity ultrasound in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:14–20.
62. McPhee IT, Circus W, Farmer ED, Harkness RA, Cowley GC. Use of steroids in treatment of aphthous ulcerations. *Br Med J.* 1968;2:147–9.
63. Thornhill MH, Baccaglioni L, Theaker E, Pemberton MN. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pentoxifylline for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol.* 2007;143:463–70.
64. Lehner T, Wilton JMA, Ivanyi L. Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet.* 1976;308:926–9.
65. Lynde CB, Bruce AJ, Rogers IIIrd RS. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol.* 2009;145:273–6.
66. 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. *N Engl J Med.* 1997;336:1487–93.
67. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Revuz J, Chosidow O. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore).* 2010;89:176–82.
68. O'Neill ID. Off-label use of biologicals in the management of inflammatory oral mucosal disease. *J Oral Pathol Med.* 2008;37:575–81.
69. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfrikakis P. Anti-TNF agents for Behçet's disease: análisis of publisher data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2010 Dec 16 [Epub ahead of print].
70. De Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR, Weckx LL. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108:714–21.
71. Altenburg A, Abdel-Naser MB, Seeber H, Abdallah M, Zouboulis CC. Practical aspects of management of recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1019–26.
72. Millán Parrilla F, Quevedo Estébanez E, Gimeno Carpio E. Tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante. *Piel (Barc, Ed Impr).* 2010;25:463–9.