

Afte orali: dal case report alla evidence based medicine di gruppo

F. Del Zotti*, E. Sani, P. Schianchi**, L. Stucchi*****

*Verona, **Parma, ***Agrate B-Milano

Oggi il case report sembra aver perso il suo smalto, di fronte al valore attribuito a ciò che si può “contare” piuttosto che “raccontare”: vaste casistiche, percentuali con la virgola, comparazioni in “doppio cieco”... Eppure la professione del medico, e quella del medico generale in particolare, ancora oggi si basa proprio sul racconto (anamnestico) ed anche illustri accademici della Family Medicine (Charlton, 2000) stanno riabilitando il valore non solo umano ma anche scientifico dei case report. L’Autore fa notare che i casi singoli, vilipesi da molti “professori” ed epidemiologi, vengono, invece, sempre più apprezzati dal fior fiore della big science e trovano spazio su riviste prestigiose come Science, Nature e sulle riviste della modernissima neuropsicologia. Ne deriva quindi il consiglio di non abbandonare il case report ma semmai di rilanciarlo in chiave moderna. In coerenza con tutto questo, il lavoro del nostro gruppo è stato ispirato proprio da “casi” vicini alla nostra esperienza di medici-pazienti (con afte) o di medici che tentano nuove vie terapeutiche.

I 4 medici generali autori di questo studio hanno provato a dare un taglio “moderno” alle osservazioni singole sul problema afte orali (vedi box) applicando le seguenti strategie:

a. accorpare più case report

b. utilizzare i case report più controllabili, magari tratti proprio dalla personale esperienza di “medici-pazienti”

c. agganciare i case report ad una valutazione EBM, attuata in gruppo e via Internet al fine di accorciare le indubbie lungaggini che un’analisi EBM avrebbe comportato (Del Zotti F, 2000).

Lo studio ha preso spunto da una e-mail inviata da uno degli A. alla lista Ippocrate (una lista di discussione clinica gestita dal collega Enzo Brizio) per lamentare la non univoca ed insoddisfacente terapia dell’aftosi orale e chiedere un parere pratico sull’argomento.

Tra le tante risposte, sono emersi almeno 2 auto-case-report (riguardanti altri 2 autori dell’articolo, sofferenti di afte orali) che hanno messo in luce l’utilità di una terapia empirica “provocativa” ma molto

efficace: la causticazione dell'ulcera aftosa con la matita al Nitrato d'argento. Pochi secondi di contatto sono sufficienti a determinare una rapida risoluzione del dolore e della lesione. Il quarto autore, poi, ha confermato la validità dell'atteggiamento terapeutico aggressivo, riportando la veloce guarigione di un'afta a lenta risoluzione dopo spazzolamento brusco. Sulla base di questi dati, gli autori si sono accordati per effettuare un'analisi EBM della letteratura, sia per ricercare una conferma del loro metodo, sia per valutare ulteriori terapie.

Risultati

Si è indagato su Medline degli ultimi 25 anni usando il sistema Grateful Medicine: al sistema sono state chieste tutte le metanalisi e i trial sulle afte. Risultato: nessuna metanalisi e 66 Trial clinici. Abbiamo quindi distribuito i 66 trial ai colleghi partecipanti, ognuno ha analizzato una parte dei trial ed è stata costruita una tabella sintetica finale (tab.1) che ha consentito di rilevare:

a. l'efficacia topica del sucralfato

b. la conferma dell'indicazione dei preparati in commercio contenenti cortisonici (Corti-fluoral, Corti-ascolloid, Locorten stomatologico...), mentre sembrerebbero efficaci anche preparati antinfiammatori come la Clorexidina (Corsodyl coll) nonché Diclofenac ed ASA il cui problema è però il reperimento in forma topica sul mercato

c. l'efficacia di numerosi altri metodi topici (ad es. Amlexanox o Debacterol) che comunque non sono presenti nella farmacopea ufficiale italiana

d. la mancanza di sistematicità delle osservazioni riportate negli studi, empiriche e spesso casuali (segni di scarsa conoscenza del meccanismo eziologico dell'afta?)

e. l'osservazione segnalata da due AA circa l'efficacia della causticazione della base dell'afta nell'accelerare il processo di guarigione, non ha trovato riscontri "Evidence based" ma gli studi sull'utilizzo di alcuni dentifrici e di spazzolini ad ultrasuoni potrebbero essere una conferma indiretta dell'utilità del metodo ed uno stimolo a valutare ulteriormente questa tecnica.

Commento

I disturbi frequenti e autolimitantisi sono una peculiarità della Medicina Generale. Essi provocano un enorme impatto sulla qualità della vita di milioni di assistiti che spesso vengono privati di ausili efficaci. La difficoltà di reperire fondi e metodologie idonee per Trial riguardanti problemi "minori", non pericolosi per la vita o che si esauriscono in 10-20 giorni, come le afte, possono spiegare l'insoddisfacente numero di studi significativi in questo campo reperiti in circa 25 anni di letteratura. Inoltre, l'afta è spesso un fenomeno che il paziente subisce nelle segrete ed anguste stanze dell'auto-cura (con le evidenti costrizioni e carenze della nostra farmacopea, rispetto a quella di altre nazioni) o

in quelle della medicina specialistica odontoiatrica, che, dall'analisi della letteratura, sembra predominare il patrocinio dei trial.

D'altra parte gli auto-case report attendibili di alcuni degli AA e l'esperienza clinica con una terapia empirica non trovano riscontro nella letteratura.

Tutto ciò è anche una testimonianza sia di quanto è insufficiente per i MG la ricerca tradizionale che compare in Medline sia della necessità impellente che i MG sviluppino ricerche autonome. A questo proposito, la nostra fiducia è in crescita. Sino ad 1-2 due anni fa nessuno avrebbe predetto che 4 MG di province tra loro lontane avrebbero, con poco sforzo, realizzato uno Studio EBM collettivo: oggi, grazie allo spirito di osservazione, alla telematica e all'orgoglio professionale essi hanno dimostrato che è possibile. Domani, con l'aiuto di qualche conoscenza epidemiologica in più, "pattuglie" più numerose di MG romperanno gli argini anacronistici posti dalla "ricerca ufficiale" contro i Trial in MG e realizzeranno studi significativi per i tanti disturbi tanto "minori" quanto orfani di terapie efficaci.

Autore	Titolo	Parole chiave	Parole	Intervento in EBM	Result
1	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
2	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
3	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
4	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
5	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
6	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
7	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
8	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
9	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
10	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
11	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
12	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
13	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
14	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
15	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
16	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
17	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
18	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
19	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
20	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
21	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
22	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
23	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
24	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
25	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
26	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
27	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
28	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
29	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
30	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
31	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
32	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
33	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
34	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
35	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
36	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
37	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
38	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
39	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
40	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
41	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
42	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
43	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
44	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
45	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
46	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
47	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
48	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
49	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine
50	18	Malocclusione ortodontica (MOT)	Effetti di salute e benessere	Analisi della ricerca tradizionale	Officine

[clicca qui per ingrandire l'immagine](#)

Bibliografia

Charlton Bruce. Individual case studies in primary health care. Family Practice 1999; 16:1-3

Del Zotti F. Viaggio nel tunnel (carpale). Rivista Simg 2000, 1

Kleinman DV, Swango PA, Pindborg. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren. JJ Community Dent Oral Epidemiol 1994 Aug;22(4):243-53 1986-87.

Axell T, Henricsson. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. V Acta Odontol Scand 1985 May;43(2):121-5

Miller MF, Ship II. A retrospective study of the prevalence and incidence of recurrent aphthous ulcers in a professional population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1977 Apr;43(4):532-7

Lehner T. Immunologic aspects of recurrent oral ulcers. Oral Surg 33:80-85, 1972

Taylor LF, Gagg J, Walker DM. Increased production of tumor necrosis factor by peripheral blood leukocytes in

patients with recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 21: 21-25, 1992

Wray D, Graykowsky EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. BMJ 283, 1569-1570, 1981

Sircus W, Church R, Kekkeher J. recurrent aphthous ulceration of the mouth. Q J Med 26 235-249, 1957

McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis. A review and critique. Obstet Gynecol 80: 455-458, 1992 Chellemi SJ, Olson DL, Shapiro S. The association between smoking and aphthous ulcers. Oral Surg Oral Med Oral Path 29: 832-836, 1970

Stanley HR. Aphthous lesions. Oral Surg 33: 407-416, 1972

Cooke BED. Recurrent oral ulcers. Br J Dermatol 81: 159-161, 1969

Lehner T. Autoimmunity in oral diseases, with special reference to recurrent oral ulcerations. Proc R Soc Med 61: 515-524, 1968

Nell'edizione on-line di questa rivista l'elenco completo dei trial selezionati (www.simg.it)

Lecture consigliate

The Merck Manual Seventeenth edition p. 756

Cainelli, Giannetti, Rebora. Manuale di dermatologia medica e chirurgia. McGraw-Hill

Manuale Merck di diagnosi e terapia

Alessi, Caputo: La cute e la sua patologia. Raffaello Cortina Editore

Allegra, Gennari. Le malattie della mucosa orale. Ciba-Geigy Edizioni 1991

Le afte orali

L'afte orale si manifesta con ulcerazioni dolenti, talora recidivanti, localizzate alla mucosa orale.

Epidemiologia

L'afte è una delle più comuni malattie del cavo orale e si ritiene che il 30-40% della popolazione manifesti questo disturbo nel corso della vita. La prevalenza della stomatite aftosa ricorrente che emerge dagli studi epidemiologici effettuati, varia entro limiti molto ampi a seconda delle popolazioni studiate^{1,2,3}.

Si osserva abitualmente in giovani adulti, senza predilezione di sesso.

Eziopatogenesi

La causa precisa dell'affezione è sconosciuta: nessun batterio o virus noto è risultato responsabile della malattia. È probabile, invece, una predisposizione genetica (in circa un terzo dei casi l'anamnesi familiare è positiva). Evidente anche una reazione immunitaria locale. Nel 70-80% delle persone colpite sono dimostrabili autoanticorpi contro componenti della mucosa orale, anche se attualmente si ritiene che gli anticorpi diretti contro i cheratinociti della mucosa orale siano un epifenomeno e che non siano rilevanti nell'induzione della citolisi⁴. Fondamentale appare il ruolo dell'immunità T-mediata. La popolazione leucocitaria presente nell'epitelio necrotico e nell'infiltrato sottomucoso è infatti rappresentato per la maggior parte da T-linfociti CD4 e CD8. Verosimile che la necrosi dei

cheratinociti sia provocata dall'azione di T-linfociti citotossici che legano antigeni associati ai cheratinociti e rilasciano perforina e TNF α .

Le condizioni più frequentemente associate sono la deficienza di ferro, di acido folico e di vitamina B12, la celiachia, il morbo di Crohn, l'anemia perniciosa, le immunodeficienze multiple (ad es. l'infezione da HIV).

Sono ritenuti fattori scatenanti i traumi orali⁶, lo stress⁷, alcuni alimenti, la cessazione del fumo, la fase luteale del ciclo mestruale; a questo riguardo una revisione critica della letteratura⁸ sembra non confermare un ruolo scatenante del ciclo mestruale nell'insorgenza delle afte anche se alcune pazienti riferiscono la remissione della malattia durante la gravidanza o con l'assunzione di contraccettivi orali.

Per quanto riguarda il fumo, sembra che rappresenti un fattore protettivo⁹ forse per l'aumentata cheratinizzazione dell'epitelio da esso indotta. Non è neppure da escludere un'azione protettiva diretta della nicotina visto il beneficio riportato da chi ha fatto uso di chewing-gum alla nicotina.

Istologia

È presente un infiltrato infiammatorio aspecifico con trombosi arteriolare. In fase iniziale compaiono edema del derma, infiltrato linfocitario e neutrofilo a livello papillare, spongiosi marcata con exocitosi prevalentemente neutrofila, poi ulcerazione e, infine, risoluzione, quasi sempre senza fibrosi. La citolisi dei cheratinociti avviene in poche ore e in 24 ore l'epitelio va incontro a necrosi¹⁰ diretta contro i cheratinociti e senza coinvolgimento della sottomucosa che continua a presentare un infiltrato prevalentemente linfocitario.

Sintomi e segni

Raramente si osserva uno stadio vescicolare, la cui assenza costituisce elemento differenziale tra la stomatite aftosa ricorrente e la stomatite erpetica. Inizialmente l'ulcera si manifesta come una erosione rotondeggiante, molto dolorosa, poco profonda, a margini netti, con bordo giallastro circondato da un alone eritematoso; il fondo è giallo-grigiastro.

Le ulcere minori hanno un diametro di 2-4 mm, sono da 1 a 6 e, dopo una fase di dolore acuto di 3-5 giorni, guariscono senza cicatrizzare in circa 10 giorni.

Le ulcere maggiori, di diametro fino a 10mm, riparano più lentamente con evidenti esiti cicatriziali. La sede delle lesioni è soprattutto il margine e la superficie ventrale della lingua, il palato molle, la mucosa e il pavimento buccale, il vestibolo labiale. Solo raramente sono interessati il palato duro e la gengiva fissa, sedi, invece, delle ulcere erpetiche intraorali ricorrenti.

In base alle dimensioni e alla disposizione delle ulcere si distinguono tre quadri clinici^{11, 12}:

1. Ulcere aftose minori: diametro <10 mm, numero scarso, sede anteriore, (80% circa dei casi).
2. Ulcere aftose maggiori: diametro >10 mm, numero scarso, sede prevalentemente anteriore (10%).
3. Ulcere erpetiformi: diametro 1-2 mm, lesioni numerose, sede anteriore e posteriore (10%).

Diagnosi differenziale

L'afte classica è ben riconoscibile ma va comunque differenziata dalla stomatite erpetica, dall'eritema polimorfo, dalla malattia mani-piedi-bocca e dall'erpangina.

Terapia

Le terapie proposte sono le più numerose e fantasiose: complessivamente possiamo classificarle in topiche o sistemiche. L'esperienza pratica ha inoltre suggerito la conversione dell'ulcera in ferita mediante causticazione dell'afte ottenuta con mezzi chimici o fisici.

La tab. 2 riassume le terapie proposte dalla trattatistica consultata.

Tabella 2 - Terapia dell'afte orale

Casi gravi	Terapia sistemica	IFN, talidomide, cortisone, colchicina
Casi meno gravi	Terapia topica	Sucralfato, steroidi, tetracicline
Casi meno gravi	Causticazione	Laser, Nitrato d'argento, altri

