UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Igiene Dentale
Presidente: Prof.ssa Giovanna Orsini

Le Ulcere Orali Ricorrenti nel contesto delle malattie auto-infiammatorie: aspetti clinici e implicazioni per l'igienista dentale

Recurrent Oral Ulcers in the context of autoinflammatory diseases: clinical aspects and implications for dental hygienist

Relatore: Chiar.mo
Prof. Marco Mascitti

Tesi di laurea di:
Carlotta Orazi

Correlatore: Dott.ssa
Lucrezia Togni

A.A. 2025/2026

Indice

Introduzione……...p.1

Capitolo 1 – Ulcere Orali Ricorrenti……..p.2

1.1 Definizione e classificazione……p.2
1.2 Epidemiologia…….……p.3
1.3 Eziologia……..p.4
1.4 Patogenesi……p.5
1.5 Manifestazioni cliniche……p.5
1.6 Caratteristiche istopatologiche…….…p.7
1.7 Criteri diagnostici e Diagnosi differenziale……..…p.8

Capitolo 2 – Gestione clinica del paziente con Ulcere Orali Ricorrenti…….p.10

2.1 Terapie topiche e sistemiche…….……..p.10
2.2 Follow-up e monitoraggio…….……p.12
2.3 Strategie preventive, educazione del paziente e controllo dei fattori di rischio: ruolo dell'igienista dentale…….……p.15

Capitolo 3 – Malattie autoinfiammatorie: aspetti generali……p.18

3.1 Definizione e classificazione…….……p.18
3.2 Differenza tra malattie autoimmuni e autoinfiammatorie…….……p.20
3.3 Meccanismi patogenetici……p.23
3.4 Principali sindromi autoinfiammatorie……..p.26

Capitolo 4 – Ulcere Orali Ricorrenti nelle malattie autoinfiammatorie……...p.32

4.1 Ruolo delle ulcere orali come manifestazione clinica precoce……..p.32
4.2 Principali condizioni associate……...p.36
4.3 Meccanismi patogenetici condivisi……p.40
4.4 Implicazioni diagnostiche……..p.45

Capitolo 5 – Implicazioni cliniche e ruolo dell'igienista dentale……p.51

5.1 Identificazione dei segni di sospetto sistemico……..p.51
5.2 Collaborazione interdisciplinare……p.55
5.3 Educazione e gestione del paziente……p.60
5.4 Impatto sulla qualità di vita……p.65

Capitolo 6 – Discussione e conclusioni……p.71

Capitolo 7 – Bibliografia……p.81

Introduzione

Le ulcere orali ricorrenti costituiscono un tema di interesse per le professioni della salute orale, sia per il disagio che possono determinare nella vita quotidiana sia per la varietà delle condizioni alle quali possono associarsi. Il dolore e la ripetizione degli episodi possono interferire con l'alimentazione, la fonazione e il mantenimento dell'igiene orale, rendendo necessaria una valutazione che consideri anche l'esperienza del paziente. La loro gestione richiede pertanto attenzione alle caratteristiche delle lesioni, al decorso nel tempo e all'impatto sulla qualità di vita.

Il presente elaborato approfondisce le ulcere orali ricorrenti con particolare riferimento al loro rapporto con le malattie autoinfiammatorie e alle implicazioni per l'attività dell'igienista dentale. Il tema viene affrontato attraverso l'analisi della letteratura, collegando gli aspetti clinici e patogenetici alle esigenze di osservazione, prevenzione e assistenza. L'obiettivo è comprendere in quali contesti una manifestazione orale ricorrente possa contribuire a orientare il sospetto di un coinvolgimento sistemico, senza attribuire alla sola presenza delle ulcere un significato diagnostico conclusivo.

In questa prospettiva, assume rilievo la distinzione tra un'aftosi limitata al cavo orale e ulcerazioni inserite in un quadro clinico più complesso. La somiglianza dell'aspetto delle lesioni rende necessario considerare l'anamnesi, l'età di esordio, la frequenza e la durata degli episodi, la familiarità e gli eventuali sintomi extraorali. L'osservazione nel tempo permette inoltre di ricostruire associazioni che potrebbero non emergere durante una singola visita. Il rapporto tra salute orale e salute generale costituisce così il filo conduttore del lavoro.

L'approfondimento delle malattie autoinfiammatorie consente di esaminare il ruolo della disregolazione dell'immunità innata e dei meccanismi che possono collegare l'infiammazione sistemica al danno delle mucose. L'elaborato considera le principali sindromi e le condizioni associate a ulcerazioni orali, dedicando attenzione alle differenze cliniche e ai limiti dell'interpretazione dei segni. La trattazione della malattia di Behçet e delle forme che possono richiamarne il quadro contribuisce a evidenziare la complessità dei rapporti tra autoinfiammazione, autoimmunità e manifestazioni mucocutanee. Particolare attenzione è riservata al contributo dell'igienista dentale, che attraverso il contatto periodico con il paziente può favorire la continuità dell'osservazione e la documentazione delle recidive. Nell'ambito delle proprie competenze e in collaborazione con l'odontoiatra, il suo ruolo comprende l'educazione alla salute orale, il controllo dei fattori traumatici locali, il sostegno all'aderenza alle indicazioni ricevute e la segnalazione di elementi meritevoli di approfondimento. La tesi intende quindi valorizzare un approccio attento alla persona, nel quale la gestione del sintomo orale si inserisca in un percorso assistenziale proporzionato al quadro clinico e condiviso tra le diverse figure sanitarie.

Capitolo 1 – Ulcere Orali Ricorrenti

1.1 Definizione e classificazione

Nel contesto delle ulcere orali ricorrenti, l'ulcera orale viene definita come una perdita di sostanza a carattere crateriforme che si estende per l'intero spessore dell'epitelio di rivestimento fino a coinvolgere il tessuto connettivo sottostante; la superficie del connettivo appare necrotica e ricoperta da essudato fibrinoso (1).

Un'ulcera viene considerata ricorrente o cronica quando non guarisce entro tre settimane; queste lesioni si presentano generalmente di forma ovale o rotondeggiante, con un fondo grigio-giallastro, e risultano generalmente dolorose (2,3).

Le ulcere orali possono essere classificate secondo diversi criteri: alcune classificazioni adottano un approccio eziologico, altre si basano sul numero delle lesioni, mentre altre ancora prendono in considerazione i meccanismi patogenetici.

In letteratura, le ulcere orali ricorrenti possono essere classificate sulla base del numero di lesioni, dell'aspetto della mucosa orale circostante — con eventuale presenza di lesioni bianche, rosse o vescicolo-bollose — e della presenza di segni e sintomi sistemici (4). Nella Figura 1 è riportata una proposta di classificazione delle ulcere orali ricorrenti.

PROPOSTA DI CLASSIFICAZIONE PER LE ULCERE ORALI PERSISTENTI	
■ **Ulcere semplici**	Ulcere traumatiche croniche Carcinoma orale a cellule squamose Carcinoma delle ghiandole salivari Infezioni granulomatose Scialometaplasia necrotizzante Ulcere eosinofile Malattia di Riga-Fede Autismo
■ **Ulcere complesse**	
Associate a lesioni bianche	Lichen Planus Orale Reazioni lichenoidi Malattia da *Graft-Versus-Host* Lupus eritematoso sistemico Lupus eritematoso discoide Candidosi
Associate a lesioni rosse	Candidosi atrofica Lichen planus atrofico/erosivo Disordini ematologici (neutropenia, leucemie, linfomi, plasmacitoma) Istiocitosi X Chemioterapia e radioterapia Farmaci
Associate a lesioni vescicolo-bollose	Pemfigo volgare Pemfigoide orale e cicatriziale Malattia a IgA lineari Epidermolisi bollosa acquisita Lupus eritematoso bolloso Lichen pemfigoide
■ **Ulcere destruenti**	
Ulcere ad insorgenza lenta	Sifilide Tubercolosi Actinomicosi Sarcoidosi Granulomatosi di Wegener Carcinoma
Ulcere a rapida progressione	Noma Mucormicosi

Figura 1 Classificazione delle ulcere orali persistenti (4)

Le lesioni aftose rappresentano una delle più comuni manifestazioni cliniche delle ulcerazioni orali. Si distinguono tre varianti cliniche: ulcere aftose minori, ulcere aftose maggiori e ulcere aftose erpetiformi.

Le ulcere aftose minori si presentano come ulcerazioni ovali, generalmente di diametro inferiore a 5 mm, ricoperte da una membrana giallastra e circondate da un orletto eritematoso. Rappresentano la forma più frequente e sono spesso associate a dolore. La guarigione avviene spontaneamente entro 7-10 giorni, senza formazione di cicatrici.

Le ulcere aftose maggiori presentano un aspetto crateriforme e un diametro superiore a 5 mm; la guarigione può richiedere fino a sei settimane e può lasciare esiti cicatriziali. Le ulcere aftose erpetiformi si manifestano invece come piccole lesioni ricorrenti, generalmente dolorose, che tendono a risolversi spontaneamente nell'arco di una o due settimane (5).

1.2 Epidemiologia

La prevalenza delle ulcere orali ricorrenti nella popolazione generale varia considerevolmente tra i diversi studi, oscillando tra il 5% e il 25%, con valori più elevati in specifici sottogruppi demografici (6). La notevole eterogeneità epidemiologica riportata in letteratura è attribuibile alla mancanza di criteri diagnostici universalmente condivisi, alla diversità dei campioni analizzati e alle differenze metodologiche tra gli studi (4).

La stomatite aftosa ricorrente mostra una predominanza nel sesso femminile, con un rapporto donne/uomini compreso tra 1,5:1 e 2:1, attribuito a fattori ormonali, immunologici e comportamentali (7). L'età di insorgenza più comune è compresa tra la seconda e la quarta decade di vita, sebbene la patologia sia documentata anche in età pediatrica e senile (8).

Nei bambini la prevalenza può raggiungere il 39%, con un picco tra i 5 e i 10 anni, mentre negli adulti tende a stabilizzarsi, pur mostrando un incremento nei soggetti esposti a stress psicofisico o affetti da comorbidità sistemiche (9,10).

La distribuzione delle ulcere orali ricorrenti presenta differenze tra le diverse aree geografiche. Studi condotti in Europa e Nord America riportano una prevalenza media compresa tra il 15% e il 25%, mentre in alcune regioni dell'Asia e del Medio Oriente sono state osservate percentuali più elevate, fino al 30-35% (11). Tali variazioni sembrano essere correlate a fattori genetici, ambientali, dietetici e socioeconomici. In particolare, nelle popolazioni dell'Asia meridionale e orientale è stata riportata una maggiore incidenza di forme severe, probabilmente associata alla maggiore diffusione di carenze nutrizionali rispetto ai Paesi occidentali (12).

Nei Paesi del bacino del Mediterraneo, invece, la prevalenza risulterebbe influenzata da fattori dietetici e da una maggiore esposizione a stress ambientali e lavorativi (13). La letteratura evidenzia inoltre una maggiore prevalenza delle ulcere orali ricorrenti nei gruppi socioeconomici medio-alti, dato che potrebbe essere correlato sia a una maggiore esposizione allo stress psicofisico sia a una più frequente ricerca di assistenza sanitaria, con conseguente maggiore identificazione dei casi (14).

1.3 Eziologia

L'eziologia delle ulcere orali ricorrenti è complessa e multifattoriale e, nonostante la loro elevata prevalenza nella popolazione generale, la causa esatta rimane tuttora non completamente chiarita.
Alterazioni della regolazione immunitaria, tra cui una ridotta attività dei linfociti T regolatori e un aumento dell'attività dei linfociti T citotossici CD8+, sono state osservate nei pazienti affetti da forme severe, suggerendo un ruolo rilevante della risposta immunitaria cellulo-mediata nella patogenesi della malattia (9,15).
La predisposizione genetica rappresenta un ulteriore elemento rilevante. Alcuni studi hanno evidenziato una maggiore incidenza di stomatite aftosa ricorrente nei parenti di primo grado dei pazienti affetti, suggerendo un possibile modello di ereditarietà poligenica (16). Alcuni alleli del complesso maggiore di istocompatibilità, tra cui HLA-B12, HLA-DR2 e HLA-DRw9, sono stati associati a un maggiore rischio di sviluppare la patologia, sebbene tali associazioni presentino variazioni significative tra le diverse popolazioni studiate (17).
Le carenze nutrizionali costituiscono un fattore frequentemente riportato. Deficit di ferro, acido folico e vitamina B12 sono stati riscontrati con maggiore frequenza nei pazienti con ulcere orali ricorrenti rispetto ai soggetti sani, suggerendo che tali carenze possano compromettere l'integrità della mucosa orale e influenzare negativamente la risposta immunitaria (12).
Il coinvolgimento di fattori microbiologici è stato ampiamente discusso, sebbene non sia stata identificata una causa infettiva specifica. Alcuni studi hanno suggerito un possibile ruolo di Streptococcus sanguinis e delle alterazioni del microbiota orale, mentre le ipotesi relative al coinvolgimento di adenovirus e virus erpetici rimangono prive di evidenze definitive (18,19).
Lo stress psicofisico rappresenta uno dei fattori scatenanti più frequentemente riportati dai pazienti. Studi clinici hanno evidenziato un aumento degli episodi ulcerativi durante periodi di stress emotivo, affaticamento o alterazioni del ritmo sonno-veglia, suggerendo una possibile interazione tra sistema nervoso centrale e risposta immunitaria della mucosa (10).
Anche i microtraumi locali, come quelli causati da uno spazzolamento traumatico, da dispositivi ortodontici o da abitudini parafunzionali, possono contribuire alla comparsa delle lesioni, soprattutto

nei soggetti predisposti (13). Infine, alcune evidenze suggeriscono un possibile ruolo dei fattori ormonali, in particolare nelle donne, con un aumento delle recidive in corrispondenza della fase luteale del ciclo mestruale, probabilmente correlato alle variazioni dei livelli di progesterone e alla conseguente modulazione della risposta immunitaria (7).

1.4 Patogenesi

Il principale meccanismo patogenetico sembra risiedere in una disregolazione della risposta immunitaria cellulo-mediata, diretta contro antigeni non ancora completamente identificati o contro autoantigeni presenti sulla superficie dei cheratinociti orali (20).
Nelle fasi iniziali che precedono la formazione dell'ulcera, ossia nella fase preulcerativa, si osserva un'infiltrazione sottomucosa dominata da linfociti T CD4+, mentre, con la comparsa della lesione ulcerativa vera e propria, si registra un predominio dei linfociti T CD8+ citotossici (11,21).
L'attivazione della risposta immunitaria di tipo Th1 determina la produzione di citochine proinfiammatorie, tra le quali il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α) svolge un ruolo centrale. Il TNF-α favorisce l'adesione e il reclutamento dei neutrofili, induce la formazione di edema intraepiteliale e stimola la produzione di ulteriori mediatori infiammatori, quali l'interleuchina-1β (IL-1β), l'interleuchina-6 (IL-6) e l'interferone-gamma (IFN-γ) (21,22).
Il risultato di questo processo infiammatorio è la citolisi dei cheratinociti dell'epitelio e la conseguente perdita focale di sostanza. L'insorgenza delle lesioni può essere influenzata da fattori scatenanti quali microtraumi meccanici, stress psicosociale, deficit nutrizionali — in particolare di ferro, acido folico e vitamina B12 — e disbiosi del microbiota orale, in grado di alterare la barriera epiteliale e amplificare la risposta infiammatoria locale (11,20,23).

1.5 Manifestazioni cliniche

La stomatite aftosa ricorrente si manifesta con episodi ripetuti di ulcerazioni dolorose della mucosa orale, che possono comparire singolarmente o in gruppi. Le lesioni presentano generalmente una forma rotondeggiante o ovale, margini ben definiti e un fondo ricoperto da una pseudomembrana fibrinosa bianco-giallastra, circondata da un alone eritematoso.
Le sedi più frequentemente interessate sono le mucose non cheratinizzate, in particolare la superficie interna delle labbra e delle guance, il pavimento orale e le superfici ventrale e laterali della lingua (20). Alcuni esempi di localizzazione delle lesioni aftose sono riportati nella Figura 2.



Figura 2. Ulcerazioni aftose minori localizzate alla mucosa del palato molle (a), alla superficie ventrale della lingua (b), alla mucosa labiale (c) e al pavimento orale (d). (24)

La comparsa dell'ulcera può essere preceduta da una sensazione localizzata di bruciore, avvertita quando la lesione non è ancora clinicamente evidente (24). In base alle dimensioni, al numero delle ulcerazioni e al decorso clinico, si distinguono tre forme: minore, maggiore ed erpetiforme.

La forma minore, che rappresenta la presentazione più comune, è caratterizzata da ulcere superficiali di diametro inferiore a 10 mm, generalmente presenti in numero limitato, che guariscono spontaneamente entro circa due settimane senza lasciare cicatrici.

Nella forma maggiore, invece, le lesioni superano i 10 mm di diametro, sono più profonde e possono interessare anche il palato molle e la regione faringea. La guarigione richiede diverse settimane, talvolta più di sei, e può lasciare esiti cicatriziali (25).

La forma erpetiforme si presenta con numerose piccole ulcerazioni, generalmente di 2-3 mm di diametro, che possono confluire formando aree ulcerate più ampie e dai contorni irregolari. Nonostante il nome, questa variante non è causata dal virus Herpes simplex (24). La Figura 3 illustra le manifestazioni cliniche della stomatite aftosa erpetiforme.



Figura 3. Ulcerazioni aftose erpetiformi che interessano la superficie ventrale sinistra della lingua e il pavimento orale. (24)

Il dolore rappresenta il sintomo con il maggiore impatto sulla vita quotidiana; anche lesioni poco estese possono infatti rendere difficoltose l'alimentazione, la fonazione e le manovre di igiene orale domiciliare.
Il decorso è variabile, con periodi di remissione alternati a nuove riacutizzazioni. La valutazione clinica deve pertanto considerare non soltanto l'aspetto delle lesioni, ma anche la loro durata, la frequenza degli episodi e il disagio riferito dal paziente (20).
La presenza di manifestazioni extraorali, quali ulcerazioni genitali, disturbi oculari o episodi febbrili ricorrenti, richiede un approfondimento diagnostico, poiché le ulcere aftose possono rientrare nel quadro clinico di malattie sistemiche, come la malattia di Behçet o la sindrome PFAPA (24).

1.6 Caratteristiche istopatologiche

Dal punto di vista istopatologico, la stomatite aftosa ricorrente presenta un quadro infiammatorio aspecifico, variabile in relazione allo stadio evolutivo della lesione. Non esiste un reperto microscopico che consenta, da solo, di confermare la diagnosi; l'esame istologico deve pertanto essere interpretato nel contesto dell'anamnesi e delle caratteristiche cliniche delle ulcerazioni (20).
Nella fase che precede la comparsa dell'ulcera si osserva, a livello della lamina propria, un infiltrato di cellule mononucleate, costituito prevalentemente da linfociti. A questo si associano edema e alterazioni degenerative delle cellule degli strati basale e spinoso inferiore. Studi di microscopia elettronica hanno evidenziato la presenza di cheratinociti in apoptosi, affiancati da linfociti e monociti, suggerendo che il danno cellulare sia già presente prima della completa perdita del rivestimento epiteliale (26).
Con il progredire della lesione, il danno interessa gli strati più superficiali dell'epitelio fino alla formazione dell'ulcera (20). Nella fase ulcerativa, la superficie appare ricoperta da una pseudomembrana fibrinopurulenta, costituita da fibrina, detriti cellulari e granulociti neutrofili. Il tessuto immediatamente sottostante presenta un intenso infiltrato infiammatorio, mentre nelle aree adiacenti rimane evidente la componente linfocitaria (18).
La distribuzione delle cellule infiammatorie non è pertanto uniforme: uno studio quantitativo condotto su biopsie di afte ricorrenti ha rilevato una presenza costante di linfociti nelle lesioni preulcerative e ai margini in espansione, con una prevalenza di leucociti polimorfonucleati nelle aree di ulcerazione conclamata (27). Tra le cellule linfoidi prevalgono i linfociti T; tuttavia, i risultati relativi al rapporto tra le sottopopolazioni CD4+ e CD8+ non sono concordi e non consentono di individuare un profilo immunoistochimico diagnostico univoco.

Durante la guarigione, la componente neutrofila si riduce nei tessuti circostanti e tende a rimanere concentrata nella porzione superficiale della lesione (26). Il processo riparativo si accompagna alla progressiva ricostituzione del rivestimento epiteliale.
Considerata la scarsa specificità delle alterazioni istopatologiche, la biopsia non viene eseguita di routine nelle forme clinicamente tipiche; il suo contributo diventa invece importante nei casi dubbi, soprattutto quando è necessario porre diagnosi differenziale con altre patologie ulcerative o con lesioni neoplastiche (20).

1.7 Criteri diagnostici e Diagnosi differenziale

La diagnosi di stomatite aftosa ricorrente si basa principalmente sull'anamnesi e sull'esame clinico del cavo orale. La raccolta anamnestica deve prendere in considerazione l'età di esordio, la frequenza degli episodi, la durata delle singole lesioni, la sintomatologia dolorosa e l'eventuale presenza di condizioni predisponenti o di patologie sistemiche.
È inoltre utile indagare l'assunzione di farmaci e l'eventuale comparsa di manifestazioni in altre sedi corporee (28).
Un elemento particolarmente significativo è rappresentato dalla storia di ulcerazioni che guariscono e successivamente ricompaiono, condizione che deve essere distinta dalla persistenza della medesima lesione nel tempo. All'esame obiettivo vengono valutati il numero, le dimensioni, la forma, la sede e la consistenza delle ulcerazioni, insieme all'aspetto della mucosa circostante. La combinazione di questi elementi consente di orientare la diagnosi, evitando di classificare come aftosa qualsiasi lesione ulcerativa (29).
Nelle manifestazioni tipiche, la diagnosi è essenzialmente clinica; gli accertamenti di laboratorio vengono invece selezionati sulla base dell'anamnesi e dell'andamento della malattia. Nei pazienti con forme persistenti o particolarmente problematiche possono essere indicati l'emocromo con formula leucocitaria e il dosaggio della ferritina, della vitamina B12 e dei folati, allo scopo di individuare eventuali alterazioni ematologiche o carenze nutrizionali associate. Gli approfondimenti diagnostici per la celiachia sono appropriati quando emergono elementi clinici suggestivi della malattia (28).
La diagnosi differenziale comprende innanzitutto le ulcere traumatiche, generalmente localizzate in corrispondenza di un fattore irritativo riconoscibile e tendenti alla guarigione dopo la sua rimozione. Un'altra importante distinzione riguarda l'herpes intraorale ricorrente, che nei soggetti immunocompetenti interessa prevalentemente la mucosa cheratinizzata, come il palato duro e la gengiva aderente, mentre le afte prediligono la mucosa non cheratinizzata.

Devono essere considerate anche le patologie vescicolo-bollose, come il pemfigo volgare e il pemfigoide delle membrane mucose, che possono determinare erosioni e ulcerazioni multiple e persistenti (29).

La presenza di sintomi extraorali può invece orientare verso condizioni sistemiche: ulcerazioni genitali, lesioni cutanee e infiammazione oculare richiedono di considerare la malattia di Behçet, mentre disturbi gastrointestinali possono suggerire la presenza di celiachia o di malattie infiammatorie croniche intestinali. In età pediatrica, episodi di febbre ricorrente associati ad afte, faringite e adenopatie cervicali possono far sospettare la sindrome PFAPA (30).

Infine, un'ulcera persistente di natura non chiarita, soprattutto se presente da oltre due settimane o priva di miglioramento dopo un trattamento appropriato, richiede una rivalutazione specialistica e la considerazione dell'esecuzione di una biopsia. Tale approfondimento consente di escludere condizioni diverse dall'aftosi, comprese le neoplasie. Quando si sospetta una patologia bollosa autoimmune, all'esame istologico può inoltre essere necessario associare l'immunofluorescenza diretta (31).

La Tabella 1 riassume le caratteristiche cliniche delle principali ulcerazioni orali ricorrenti utili ai fini della diagnosi differenziale.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche delle ulcerazioni orali ricorrenti (29)

Table 3: Clinical characteristics of recurrent oral ulceration [2–4, 11, 20, 29–32].

Lesion	Gender predominance	Age predilection	Location	Shape of ulcer	Number of ulcers	Distinguishing features
Recurrent aphthous stomatitis	Women	Beginning at 2nd decade	Nonkeratinized mucosa in healthy patients	Symmetrical	Solitary/multiple	Prodromal burning, painful, round fibrin covered with erythematous borders, 3 clinical types: minor, major, herpetiform, self-limiting
Recurrent herpetic stomatitis	NA*	NA	Keratinized mucosa especially hard palate in healthy patients	Scalloped borders	Multiple	Two subgroups: recurrent herpes simplex labialis, recurrent intraoral herpes, unilateral
Herpes-associated erythema multiform	Men	20–40 years	Lips	Map-like	Multiple	Bullae and ulcerations with irregular borders and inflammatory halo, bloody encrustations on the lips
Cyclic neutropenia	NA	Begins in childhood	Any oral mucosa exposed to trauma	Aphthous-like	Multiple	Episodic ulcers with erythematous halo, concomitant fever, periodontitis, marked gingival recession, and systemic infections
Behçet's disease	Balanced male/female ratio	Between the ages of 25 and 40	Anywhere on the oral or pharyngeal mucosa	Aphthous-like	Multiple	Concomitant genital ulcers, ocular inflammation, and skin lesions

*NA: not assigned.

Capitolo 2 – Gestione clinica del paziente con Ulcere Orali Ricorrenti

2.1 Terapie topiche e sistemiche

La gestione terapeutica del paziente con ulcere orali ricorrenti richiede un approccio personalizzato, che tenga conto dell'eziologia delle lesioni, della loro gravità e delle ripercussioni sulla vita quotidiana.

Nel caso della stomatite aftosa ricorrente, il trattamento ha principalmente lo scopo di alleviare il dolore, favorire la guarigione e, quando possibile, ridurre la frequenza degli episodi. Non è infatti disponibile una terapia in grado di eliminare definitivamente la tendenza alle recidive.

La scelta terapeutica deve quindi considerare non soltanto il numero e le dimensioni delle ulcere, ma anche le difficoltà che il paziente incontra nell'alimentarsi, nel parlare e nel mantenere un'adeguata igiene orale domiciliare. Generalmente si ricorre inizialmente a trattamenti topici, riservando quelli sistemici alle forme più severe o non adeguatamente controllate dalla terapia locale (32).

Prima di iniziare il trattamento è necessario verificare che le ulcerazioni siano effettivamente riconducibili a una stomatite aftosa ricorrente. Quando le lesioni sono associate a una patologia sistemica o a una carenza nutrizionale documentata, la gestione deve comprendere anche il trattamento della condizione sottostante. Parallelamente, è utile individuare eventuali fattori locali in grado di aggravare la sintomatologia, come traumatismi ripetuti o manovre di spazzolamento eccessivamente energiche. Questi accorgimenti affiancano la terapia farmacologica e possono contribuire a rendere più tollerabili le fasi acute (33).

I corticosteroidi topici rappresentano una delle principali opzioni terapeutiche per il controllo dell'infiammazione. Tra i principi attivi descritti in letteratura rientrano il triamcinolone acetonide, il desametasone e il clobetasolo, la cui scelta dipende dall'estensione delle lesioni e dalla risposta clinica. Le preparazioni adesive risultano particolarmente utili per le ulcere circoscritte, mentre le formulazioni per sciacqui possono facilitare il trattamento quando le lesioni sono numerose o difficilmente raggiungibili.

L'applicazione precoce, già alla comparsa dei sintomi iniziali, può migliorare il controllo dell'episodio. Il paziente deve ricevere indicazioni chiare sulle modalità e sulla durata di utilizzo; soprattutto in caso di trattamenti prolungati, è opportuno monitorare l'eventuale comparsa di candidosi orale (33,34).

Accanto ai corticosteroidi possono essere utilizzati prodotti destinati prevalentemente al sollievo sintomatico. Gli anestetici locali, come la lidocaina, attenuano temporaneamente il dolore senza intervenire sulla predisposizione alle recidive. I preparati mucoadesivi e gli agenti di rivestimento,

tra cui il sucralfato, possono invece proteggere la superficie ulcerata dagli stimoli meccanici e chimici.

Anche i prodotti a base di acido ialuronico sono stati studiati come trattamento locale. La clorexidina può essere impiegata come coadiuvante in situazioni selezionate, tenendo conto della possibile comparsa di pigmentazioni dentali e alterazioni del gusto. Il suo utilizzo non implica tuttavia un'origine batterica della stomatite aftosa (34-36).

La disponibilità di numerosi prodotti non implica la superiorità di una singola terapia rispetto alle altre. Una metanalisi a rete del 2023, comprendente 43 studi randomizzati e 3.067 partecipanti, non ha rilevato differenze statisticamente significative nella riduzione del dolore tra i trattamenti topici esaminati; la qualità complessiva delle evidenze risultava bassa o moderata. Nella stessa analisi, la doxiciclina topica ha mostrato risultati favorevoli sui tempi di guarigione, ma tale dato non giustifica un ricorso indiscriminato agli antibiotici. La scelta clinica deve quindi integrare le evidenze disponibili con la tollerabilità, le caratteristiche delle lesioni e la risposta individuale del paziente (36).

Tabella 2. Trattamenti locali descritti per la stomatite aftosa ricorrente. (33)

LOCAL PHARMACOLOGICAL TREATMENTS
1.Antiseptics, anti-inflammatory and analgesics (chlorhexidine mouthwash or gel 3 0.2% v / d; triclosan gel 3 v / d; topical diclofenac 3%; ointment amlexanox 5% 2-4 v / d).
2.Antibiotics (doxycycline gel at low doses).
3.Topical corticosteroids (triamcinolone acetonide 0.05-0.5% 3-10 v / d, fluocinolone acetonide 0.025 to 0.05% 5.10 v / d; Clobetasol Propionate 0.025%).
4.Hyaluronic acid (0.2% gel 2 v / d two weeks).
5.Topical anesthetics (topical lidocaine 2% spray or gel).
6.Other: Laser, natural substances ... (Nd: YAG, myrtle, quercetin, rosa damascena).

(v/d= times a day)

Il ricorso alla terapia sistemica viene preso in considerazione quando le ulcere sono estese, particolarmente dolorose, molto frequenti o tali da compromettere l'alimentazione, soprattutto qualora il trattamento topico risulti insufficiente. In queste circostanze è necessaria una valutazione specialistica.

I corticosteroidi sistemici, come prednisone e prednisolone, possono essere utilizzati per controllare riacutizzazioni importanti, generalmente mediante cicli di breve durata, evitando per quanto possibile un'esposizione prolungata a causa del rischio di effetti indesiderati.

La colchicina rappresenta un'ulteriore possibilità terapeutica in casi selezionati caratterizzati da recidive frequenti, ma il suo impiego richiede attenzione alla tollerabilità, alle possibili interazioni farmacologiche e alle condizioni generali del paziente (34,35).

Per le forme particolarmente resistenti sono stati descritti altri farmaci immunomodulanti, tra cui dapsone e talidomide. Il loro impiego rimane limitato a contesti specialistici, poiché i potenziali benefici devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi, tra cui la tossicità ematologica del dapsone e la teratogenicità e neurotossicità della talidomide.

È inoltre essenziale distinguere la stomatite aftosa idiopatica dalle ulcerazioni associate alla malattia di Behçet: le indicazioni terapeutiche e i risultati ottenuti in quest'ultima condizione non possono infatti essere automaticamente trasferiti a tutti i pazienti con afte ricorrenti (34,35).

Anche per le terapie sistemiche le evidenze disponibili presentano alcuni limiti. La revisione Cochrane di Brocklehurst e collaboratori non ha individuato prove sufficientemente solide per definire un trattamento sistemico di riferimento. Tale conclusione non equivale tuttavia a dimostrare l'inefficacia di tutti i trattamenti. Risulta quindi fondamentale rivalutare periodicamente il paziente, considerando il dolore, la durata delle lesioni, l'intervallo tra gli episodi e gli eventuali effetti indesiderati (37).

L'igienista dentale può contribuire alla gestione del paziente supportandolo nel mantenimento di un'igiene orale delicata durante gli episodi dolorosi, rinforzando le indicazioni ricevute e segnalando all'odontoiatra eventuali difficoltà di aderenza al trattamento o modificazioni delle lesioni. La continuità assistenziale consente così di affiancare al controllo farmacologico dei sintomi un'attenzione costante alle esigenze quotidiane della persona.

2.2 Follow-up e monitoraggio

Il follow-up del paziente con ulcere orali ricorrenti costituisce parte integrante della gestione clinica, poiché consente di valutare l'andamento degli episodi, la risposta al trattamento e l'eventuale comparsa di elementi che richiedano ulteriori approfondimenti.

Nella stomatite aftosa ricorrente, la guarigione di una singola lesione non è sufficiente per stabilire l'efficacia della terapia: è necessario considerare anche la frequenza delle recidive, la durata degli intervalli liberi da ulcerazioni e l'intensità della sintomatologia. Solo il confronto nel tempo di questi parametri consente di valutare se il trattamento stia producendo un beneficio clinicamente significativo per il paziente (38).

Durante le visite di controllo è utile registrare il numero, le dimensioni e la sede delle ulcere, il tempo necessario alla guarigione e l'intensità del dolore riferito.

Per rendere più uniforme tale valutazione, Tappuni e collaboratori hanno proposto l'Ulcer Severity Score (USS), uno strumento che prende in considerazione sei caratteristiche: numero delle lesioni, dimensioni, durata, intervallo libero da ulcere, localizzazione e dolore. Il punteggio consente di confrontare la gravità della condizione prima e dopo il trattamento, affiancando alla descrizione clinica una misura standardizzata e ripetibile. Il suo utilizzo deve comunque essere accompagnato dall'esame obiettivo e dal colloquio con il paziente (38). I criteri di attribuzione del punteggio dell'Ulcer Severity Score (USS) sono riassunti nella Figura 4.

Ulcer Severity Score (USS)

Study Number
Date

Size of ulcer	Ulcer Characteristic	Score	Description of USS
2mm ○	Average **Size** of ulcers (mm)		Score = average size of ulcers in mm Maximum score = 20
3mm ○	Average **Number** of ulcers		Score = average number of ulcers in a crop Maximum score = 20
4mm ○	Average **Duration** of ulcers (weeks)		Score = number of ½ weeks i.e. Half week (3 days) scores 1, one and a half week (10 days) scores 3. Maximum score = 10
6mm ◯	**Ulcer-free period** (weeks)		Score = 10 minus the average ulcer-free period in weeks Maximum score = 10 (never free from ulcers).
8mm ◯	**Pain** as perceived by the patient (On a scale of 0-10)		1 for slight discomfort when ulcers are present, 10 for excruciating ulcers interfering with eating and talking. Maximum score = 10
10mm ◯ 12mm ◯	**Mucosal Site** **Group 1** Labial mucosa Buccal mucosa Buccal Sulcus Soft palate Ventral of tongue Lateral of tongue Floor of mouth **Group 2** Hard palate Attached gingival Alveolar ridge Dorsum of tongue Tonsils Pillars of fauces Uvula		Score = total of sites affected 1 for each site in group 1 (non-keratinised mucosa) 2 for each site in group 2 (keratinised Specialised, or oropharynx Maximum score = 10

Evidence of scaring: Yes No **Total Score:**

Figura 4. Scheda per la valutazione dell'Ulcer Severity Score (USS) (38).

Poiché le lesioni possono essere già guarite al momento del controllo, un diario degli episodi rappresenta un utile supporto per la raccolta delle informazioni. Il paziente può annotare la comparsa delle ulcere, la loro durata, l'intensità del dolore e i trattamenti utilizzati.

Nello studio clinico di Alsahaf e collaboratori, pubblicato nel 2023, il diario è stato utilizzato insieme all'USS per seguire i partecipanti per dodici mesi, con valutazioni ogni tre mesi. Questo esempio evidenzia l'utilità di un'osservazione prolungata, senza tuttavia suggerire una cadenza obbligatoria per tutti i pazienti: gli appuntamenti devono essere programmati sulla base della gravità del quadro clinico, del trattamento prescritto e delle esigenze individuali (39).

La valutazione della risposta terapeutica deve comprendere anche la qualità di vita. Una riduzione delle dimensioni delle ulcere può infatti avere un significato limitato se il paziente continua a incontrare difficoltà nell'alimentarsi, nel parlare o nell'eseguire le manovre di igiene orale.

Durante il follow-up è quindi importante indagare quali attività risultino ancora compromesse e se il dolore interferisca con le relazioni sociali o con il benessere emotivo. Strumenti come l'Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14), già utilizzati negli studi sulla stomatite aftosa ricorrente, possono integrare la valutazione clinica con la percezione del paziente (40).

Un ulteriore obiettivo del monitoraggio riguarda la tollerabilità delle terapie. Il colloquio deve verificare come il paziente utilizzi i farmaci, se incontri difficoltà nell'applicazione e se abbia modificato o interrotto il trattamento a causa di effetti indesiderati.

Nei pazienti sottoposti a terapia sistemica, gli accertamenti devono essere stabiliti dal medico in relazione al farmaco utilizzato e alle condizioni generali del paziente. Uno studio retrospettivo sulla colchicina ha rilevato disturbi gastrointestinali, neutropenia e aumento degli enzimi epatici già nelle prime due settimane di trattamento. Gli autori sottolineano pertanto l'importanza di un controllo precoce della sicurezza, seguito dal monitoraggio clinico e laboratoristico durante la prosecuzione della terapia. Tale intervallo si riferisce specificamente al trattamento studiato e non costituisce una regola generale applicabile a tutte le terapie per le ulcerazioni ricorrenti (41).

Il follow-up offre inoltre l'occasione per riconsiderare la diagnosi quando il comportamento delle lesioni cambia. È infatti essenziale distinguere la comparsa di nuove ulcere dalla persistenza della stessa lesione senza guarigione.

Un'ulcerazione persistente, soprattutto se di natura incerta, richiede una rivalutazione. Wong e collaboratori indicano la persistenza per almeno due settimane come motivo di invio specialistico per valutare l'eventuale indicazione alla biopsia. Le afte maggiori possono presentare tempi di guarigione più lunghi, ma questa possibilità non deve condurre ad attribuire automaticamente all'aftosi una lesione atipica o persistente (42).

L'anamnesi deve essere aggiornata anche rispetto all'eventuale comparsa di manifestazioni extraorali. Ulcere genitali, disturbi oculari, lesioni cutanee o sintomi articolari possono orientare verso una condizione sistemica e richiedere una valutazione multidisciplinare. In particolare, nei pazienti con aftosi complessa o ulcerazioni orogenitali idiopatiche, il controllo periodico assume particolare rilievo, poiché le manifestazioni necessarie per riconoscere una malattia di Behçet possono comparire in momenti differenti. Tale sorveglianza deve tuttavia essere proporzionata al quadro clinico, evitando di interpretare ogni episodio isolato di aftosi come espressione di una malattia sistemica (43).

2.3 Strategie preventive, educazione del paziente e controllo dei fattori di rischio: ruolo dell'igienista dentale

Nella gestione del paziente con ulcere orali ricorrenti, l'igienista dentale contribuisce alla prevenzione e al mantenimento della salute orale attraverso l'educazione sanitaria, l'individuazione dei possibili fattori di rischio e il supporto alla cura domiciliare.

Queste attività si inseriscono in un percorso multidisciplinare con l'odontoiatra e devono essere adattate alle caratteristiche cliniche e alle esigenze del paziente. Nel caso della stomatite aftosa ricorrente, la natura multifattoriale della patologia non consente di garantire la prevenzione di ogni episodio; l'obiettivo consiste pertanto nel limitare i fattori di rischio modificabili, ridurre gli stimoli irritativi e promuovere comportamenti compatibili con il benessere delle mucose.

È importante distinguere gli interventi che possono contribuire al controllo delle recidive da quelli finalizzati ad attenuare il disagio durante la fase ulcerativa (44).

Il contributo dell'igienista dentale inizia dalla raccolta di informazioni sulle abitudini del paziente. Durante il colloquio è importante approfondire le modalità di igiene orale domiciliare, i prodotti utilizzati, le abitudini alimentari e le circostanze che sembrano precedere la comparsa delle lesioni.

Devono inoltre essere raccolte e condivise con l'odontoiatra le informazioni relative alle terapie farmacologiche e agli eventuali cambiamenti dello stato di salute. Questa valutazione permette di individuare possibili fattori associati agli episodi, evitando di attribuire un significato causale a semplici coincidenze. La presenza di ulcerazioni ricorrenti richiede infatti un corretto inquadramento diagnostico, poiché lesioni simili alle afte possono accompagnare condizioni sistemiche o essere correlate all'assunzione di farmaci (23).

La prevenzione dei traumatismi rappresenta uno degli ambiti nei quali l'igienista dentale può intervenire più direttamente. L'osservazione delle manovre di igiene orale domiciliare consente di riconoscere uno spazzolamento eccessivamente energico o un utilizzo traumatico degli strumenti interdentali.

L'intervento dell'igienista comprende la dimostrazione di una tecnica di igiene delicata, la scelta di uno spazzolino con setole morbide e l'adattamento degli strumenti alle caratteristiche del cavo orale. Eventuali superfici dentali taglienti o dispositivi in grado di traumatizzare le mucose devono essere segnalati all'odontoiatra.

Durante gli episodi dolorosi, l'igienista può aiutare il paziente a mantenere un'adeguata igiene orale evitando, per quanto possibile, il traumatismo diretto delle ulcerazioni. Queste indicazioni contribuiscono a preservare la salute dentale e gengivale e a limitare ulteriori irritazioni, senza tuttavia

presentare il controllo del biofilm come una misura di comprovata efficacia nella prevenzione dell'aftosi (23,33).

Rientra nei compiti dell'igienista dentale anche la selezione personalizzata dei prodotti per l'igiene orale. Può essere utile verificare se il dentifricio provochi bruciore e considerare, nell'ambito del percorso condiviso con l'odontoiatra, l'utilizzo di una formulazione priva di sodio laurilsolfato (SLS). Una revisione sistematica comprendente quattro studi crossover e 124 partecipanti ha riportato risultati favorevoli per i dentifrici privi di SLS in relazione al numero delle ulcere, alla loro durata, alla frequenza degli episodi e al dolore.

Il ruolo dell'igienista consiste quindi nello spiegare le ragioni di tale scelta, verificarne la tollerabilità e raccogliere informazioni sull'andamento degli episodi, evitando di prospettare una risoluzione definitiva e mantenendo al contempo l'attenzione sulle esigenze di prevenzione della carie (45).

L'educazione alimentare deve distinguere il controllo dell'irritazione dalla ricerca di eventuali fattori scatenanti. L'igienista dentale può spiegare che alimenti acidi, piccanti o di consistenza dura possono accentuare il dolore a contatto con una mucosa ulcerata e suggerirne una limitazione temporanea qualora il paziente ne riconosca l'effetto irritante. Non è invece opportuno proporre esclusioni alimentari generalizzate.

Qualora venga riferita un'associazione ripetuta tra un alimento e la comparsa delle lesioni, il professionista può aiutare il paziente a documentarla e indirizzarlo a un eventuale approfondimento. Il consiglio alimentare deve preservare la varietà della dieta e non tradursi nella prescrizione di regimi restrittivi (33).

Il controllo dei fattori nutrizionali richiede una collaborazione con il medico. La metanalisi di Mousavi e collaboratori ha evidenziato un'associazione tra stomatite aftosa ricorrente, deficit di vitamina B12 e ferritina e riduzione dei livelli di emoglobina, senza tuttavia dimostrare che tali alterazioni siano presenti o responsabili delle lesioni in tutti i pazienti. L'igienista può rilevare durante il colloquio la presenza di abitudini alimentari fortemente restrittive e condividere tali informazioni con l'odontoiatra, affinché venga valutata l'eventuale necessità di ulteriori accertamenti (46).

Nell'ambito dell'educazione sanitaria è inoltre opportuno chiarire che l'assunzione autonoma di integratori non equivale alla correzione di una carenza documentata. Uno studio randomizzato condotto su 160 adulti non ha riscontrato una riduzione significativa della frequenza o della durata degli episodi con l'assunzione quotidiana del multivitaminico studiato rispetto al placebo (47).

Tra i fattori da esplorare rientra anche lo stress associato alla comparsa degli episodi di aftosi. L'igienista dentale può affrontare questo aspetto chiedendo al paziente se le recidive coincidano con periodi di particolare tensione e quale impatto abbiano sulla vita quotidiana. L'associazione osservata non consente tuttavia di considerare lo stress come unica causa né di affermare che la sua gestione

prevenga con certezza la comparsa delle lesioni (48). Dopo la conferma diagnostica, è infine importante spiegare al paziente che la stomatite aftosa ricorrente non è contagiosa, contribuendo così a correggere eventuali convinzioni errate.

Capitolo 3 – Malattie autoinfiammatorie: aspetti generali

3.1 Definizione e classificazione

Le malattie autoinfiammatorie costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni caratterizzate da un'attivazione inappropriata dei meccanismi dell'immunità innata, responsabile di episodi ricorrenti o di uno stato persistente di infiammazione.

Secondo la definizione proposta dal consenso internazionale di Ben-Chetrit e collaboratori, queste patologie derivano da difetti o alterazioni della regolazione dell'immunità innata e si accompagnano a un aumento degli indici di fase acuta, senza che autoanticorpi o linfociti T autoreattivi svolgano un ruolo patogenetico primario. L'infiammazione viene comunemente definita "sterile", poiché non è sostenuta direttamente da un'infezione. Il termine autoinfiammatorio identifica quindi un'alterazione dei sistemi che avviano e regolano la risposta infiammatoria dell'organismo (49).

La distinzione rispetto alle malattie autoimmuni riguarda principalmente la componente immunitaria maggiormente coinvolta. Nelle forme autoinfiammatorie assumono particolare importanza le cellule dell'immunità innata, come neutrofili e monociti/macrofagi, e i mediatori che ne regolano l'attività; nelle malattie autoimmuni prevale invece una risposta dell'immunità adattativa diretta contro antigeni propri dell'organismo.

Questa distinzione è utile per l'inquadramento generale, ma non rappresenta un confine assoluto. Sono infatti descritte condizioni nelle quali coesistono autoinfiammazione, autoimmunità e suscettibilità alle infezioni. L'assenza di autoanticorpi, pertanto, non è sufficiente da sola a definire una malattia autoinfiammatoria, così come il coinvolgimento dell'immunità adattativa non ne esclude necessariamente la presenza (50).

Dal punto di vista clinico, queste malattie possono manifestarsi con febbre ricorrente, lesioni cutanee, dolori articolari, artrite, sierositi e disturbi gastrointestinali. In alcune condizioni gli episodi sono intervallati da periodi di relativo benessere, mentre in altre l'attività infiammatoria è continua. Sebbene molte forme esordiscano durante l'infanzia, sono possibili anche manifestazioni iniziali in età adulta o avanzata. Il concetto di malattia autoinfiammatoria è quindi più ampio di quello di "febbre periodica", che descrive soltanto una parte delle possibili presentazioni cliniche (51,52).

La classificazione può essere affrontata secondo criteri genetici, clinici e patogenetici, tra loro complementari. Una prima distinzione riguarda le forme monogeniche, nelle quali una variante patogenetica di un singolo gene svolge un ruolo determinante, e quelle poligeniche o multifattoriali, nelle quali la predisposizione genetica interagisce con fattori ambientali e meccanismi regolatori.

Questa suddivisione facilita la comprensione delle diverse condizioni, ma non ne esaurisce la complessità: quadri clinici simili possono derivare da alterazioni differenti e una stessa anomalia genetica può associarsi a manifestazioni di gravità variabile (52,53).

Tra le forme monogeniche più note rientrano la febbre mediterranea familiare, associata al gene MEFV; la sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale, o TRAPS, correlata a TNFRSF1A; il deficit di mevalonato chinasi, dovuto ad alterazioni di MVK; e le sindromi periodiche associate alla criopirina, indicate con l'acronimo CAPS, legate a NLRP3.

Queste condizioni rappresentano esempi classici di malattie nelle quali un difetto molecolare altera il controllo dell'infiammazione. Il gruppo delle forme monogeniche comprende tuttavia numerose altre patologie e continua ad ampliarsi grazie allo sviluppo delle tecniche di analisi genetica (52).

Le forme multifattoriali comprendono invece condizioni nelle quali non è identificabile un'unica alterazione genetica responsabile secondo un semplice modello mendeliano. Tra gli esempi rilevanti rientrano la sindrome PFAPA e la malattia di Still.

A queste categorie si affiancano forme acquisite associate a mutazioni somatiche, cioè insorte dopo il concepimento e presenti soltanto in una parte delle cellule. Un esempio è rappresentato dalla sindrome VEXAS, correlata a mutazioni di UBA1 nelle cellule ematopoietiche e caratterizzata generalmente da un esordio in età adulta. La distinzione tra malattia genetica e malattia ereditaria è quindi importante, poiché la presenza di un'alterazione genetica non implica necessariamente una trasmissione familiare (51).

Un secondo criterio classificativo prende in considerazione il meccanismo infiammatorio prevalente. Si distinguono le inflammasomopatie, nelle quali risulta alterata l'attività di complessi intracellulari coinvolti nella maturazione di citochine come l'interleuchina-1β e l'interleuchina-18; le interferonopatie di tipo I, caratterizzate da un'eccessiva attivazione della relativa via di segnalazione; e i disturbi della regolazione di NF-κB, importante mediatore dell'espressione di geni proinfiammatori.

Altre condizioni coinvolgono il ripiegamento delle proteine o la carenza di antagonisti che normalmente limitano l'azione delle citochine. Queste categorie descrivono le principali vie patogenetiche, spesso interconnesse, e contribuiscono a spiegare perché malattie clinicamente differenti possano condividere alcuni bersagli terapeutici (53).

Particolare interesse riveste la sindrome PFAPA, il cui acronimo indica febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite cervicale. Si tratta di una condizione autoinfiammatoria a eziologia complessa, nella quale l'aftosi può accompagnare episodi febbrili ricorrenti e altre manifestazioni caratteristiche. Le ulcerazioni orali devono pertanto essere interpretate nel contesto dell'intero quadro

clinico: la loro presenza isolata non consente di classificare un paziente come affetto da una malattia autoinfiammatoria (54).

3.2 Differenze tra malattie autoimmuni e autoinfiammatorie

Le malattie autoimmuni e autoinfiammatorie comprendono condizioni nelle quali un'alterazione della risposta immunitaria può determinare infiammazione e danno tissutale. Sebbene possano condividere alcune manifestazioni cliniche, si distinguono soprattutto per i meccanismi che avviano e sostengono il processo patologico.

Nelle malattie autoimmuni prevale una risposta dell'immunità adattativa diretta contro componenti proprie dell'organismo, mentre nelle malattie autoinfiammatorie il difetto principale riguarda la regolazione dell'immunità innata.

Questa distinzione rappresenta un utile riferimento concettuale, ma non deve essere interpretata come una separazione assoluta: le componenti innate e adattative comunicano continuamente e possono contribuire, con peso differente, alla stessa malattia (55).

Per comprendere l'autoimmunità è necessario richiamare il concetto di tolleranza immunologica, ossia l'insieme dei meccanismi che impediscono una risposta dannosa contro gli antigeni propri dell'organismo, definiti antigeni self. La tolleranza centrale interviene durante la maturazione dei linfociti, principalmente nel timo per i linfociti T e nel midollo osseo per i linfociti B, attraverso processi che eliminano o modificano le cellule potenzialmente autoreattive.

La tolleranza periferica controlla invece i linfociti maturi che hanno raggiunto i tessuti e gli organi linfatici e comprende meccanismi di inattivazione funzionale, eliminazione cellulare e soppressione esercitata dai linfociti T regolatori. Quando questi sistemi risultano insufficienti, cellule autoreattive possono attivarsi e contribuire allo sviluppo della malattia (56).

Nelle malattie autoimmuni, il danno può dipendere dall'azione dei linfociti T, dalla produzione di autoanticorpi o dall'interazione tra questi meccanismi. Gli autoanticorpi possono riconoscere strutture cellulari, interferire con la funzione di specifici recettori oppure formare immunocomplessi che favoriscono l'infiammazione.

Il loro ruolo varia tuttavia tra le diverse patologie: alcuni partecipano direttamente al danno, mentre altri rappresentano soprattutto marcatori utili all'inquadramento clinico. Inoltre, la presenza di autoreattività non coincide necessariamente con una malattia autoimmune, poiché autoanticorpi possono essere rilevati anche in soggetti privi di manifestazioni patologiche. È quindi necessario distinguere il fenomeno immunologico dell'autoimmunità dalla presenza di una malattia clinicamente manifesta (57).

Le malattie autoimmuni possono interessare prevalentemente un singolo organo oppure coinvolgere più distretti. Ad esempio, il diabete mellito di tipo 1 rappresenta una forma di autoimmunità diretta principalmente contro una specifica popolazione cellulare, mentre il lupus eritematoso sistemico può determinare manifestazioni a carico di numerosi organi. Questa variabilità dipende dalla distribuzione degli antigeni riconosciuti, dalle cellule coinvolte e dai meccanismi attraverso i quali si produce il danno. Non tutte le malattie autoimmuni presentano quindi lo stesso profilo anticorpale, lo stesso decorso o la stessa estensione dell'infiammazione (57).

Nelle malattie autoinfiammatorie, invece, il punto di partenza è generalmente un'alterazione dei sistemi che riconoscono i segnali di pericolo e regolano la risposta infiammatoria. Sono particolarmente coinvolti monociti, macrofagi, neutrofili e le vie molecolari dell'immunità innata. La risposta patologica può quindi svilupparsi senza che sia necessario il riconoscimento di uno specifico autoantigene da parte dei linfociti.

In alcune sindromi, l'attivazione eccessiva degli inflammasomi favorisce la maturazione e il rilascio di citochine proinfiammatorie; in altre prevalgono alterazioni della segnalazione di NF-κB, degli interferoni o dei meccanismi di risposta allo stress cellulare. L'autoinfiammazione comprende pertanto processi differenti e non può essere ricondotta esclusivamente all'aumento dell'interleuchina-1 (58).

Una differenza tradizionalmente utilizzata riguarda il significato degli autoanticorpi. Nelle forme autoinfiammatorie classiche non è riconosciuto un ruolo patogenetico primario di autoanticorpi specifici o linfociti autoreattivi, mentre questi elementi possono essere centrali nelle malattie autoimmuni. Tuttavia, l'assenza di autoanticorpi non dimostra, da sola, un'origine autoinfiammatoria e la loro presenza non la esclude necessariamente. Sono infatti descritte condizioni nelle quali coesistono autoinfiammazione, autoimmunità e alterazioni delle difese contro le infezioni (50).

Anche la predisposizione genetica presenta alcune differenze, ma non consente una suddivisione rigida. Molte malattie autoimmuni comuni hanno un'origine poligenica, nella quale numerose varianti genetiche contribuiscono alla suscettibilità interagendo con fattori ambientali. Tra le associazioni più rilevanti figurano quelle con i geni del sistema HLA, coinvolti nella presentazione degli antigeni ai linfociti T.

Esistono tuttavia anche forme monogeniche di autoimmunità, come quelle associate ad alterazioni di AIRE o FOXP3, che compromettono i meccanismi di tolleranza. Non sarebbe pertanto corretto considerare tutte le malattie autoimmuni come esclusivamente multifattoriali (56).

Le prime sindromi autoinfiammatorie caratterizzate dal punto di vista molecolare erano spesso associate ad alterazioni di un singolo gene, come la febbre mediterranea familiare e la TRAPS. Successivamente, il gruppo si è ampliato includendo condizioni a genetica complessa e forme

associate a varianti somatiche, acquisite nel corso della vita e presenti soltanto in una parte delle cellule.

Ciò spiega perché una malattia autoinfiammatoria possa manifestarsi anche in assenza di una chiara familiarità. Inoltre, sebbene molte forme ereditarie esordiscano nell'infanzia, sono possibili presentazioni in età adulta o avanzata: l'età di comparsa costituisce quindi un elemento orientativo, ma non un criterio sufficiente per distinguere autoimmunità e autoinfiammazione (51).

Sul piano clinico, diverse sindromi autoinfiammatorie si caratterizzano per attacchi ricorrenti di febbre e infiammazione, associati, a seconda della condizione, a dolore addominale, sierosite, artralgia, artrite, eruzioni cutanee o lesioni mucose. Gli episodi possono essere intervallati da periodi di apparente benessere, ma in alcuni pazienti persiste un'attività infiammatoria anche tra gli attacchi. Altre forme presentano invece un decorso prevalentemente continuo. Anche le malattie autoimmuni possono alternare periodi di riacutizzazione e remissione e comprendere febbre, astenia e manifestazioni articolari o cutanee. La periodicità e la tipologia dei sintomi contribuiscono quindi a orientare la valutazione, senza costituire una distinzione assoluta tra le due categorie (59).

Le differenze si riflettono anche nell'approccio diagnostico. Nel sospetto di malattia autoimmune, la ricerca di autoanticorpi selezionati sulla base del quadro clinico può contribuire all'inquadramento, ma deve essere interpretata insieme ai sintomi e agli altri accertamenti.

Nelle malattie autoinfiammatorie assumono particolare rilievo l'età di esordio, la familiarità, la durata degli attacchi, gli eventuali fattori scatenanti e l'andamento degli indici infiammatori durante e tra gli episodi. In presenza di elementi compatibili con una forma monogenica, l'indagine genetica può contribuire alla diagnosi. Una variante di significato incerto, tuttavia, non equivale a una conferma diagnostica, così come un risultato negativo non esclude tutte le condizioni autoinfiammatorie (51,57).

Le conoscenze patogenetiche orientano inoltre le strategie terapeutiche. Nelle malattie autoimmuni possono essere utilizzati trattamenti che modulano l'attività dei linfociti o interferiscono con specifici mediatori dell'infiammazione. Nelle sindromi autoinfiammatorie, l'identificazione delle vie alterate ha favorito l'impiego di terapie mirate, tra cui gli inibitori dell'IL-1 in alcune condizioni e farmaci diretti contro altri segnali infiammatori in patologie differenti.

Non esiste tuttavia una corrispondenza esclusiva tra categoria di malattia e classe di farmaci: citochine e vie intracellulari possono essere condivise e uno stesso bersaglio terapeutico può risultare rilevante in condizioni differenti. La risposta al trattamento, pertanto, non è sufficiente da sola a definire la natura autoimmune o autoinfiammatoria di una malattia (58,59).

Queste sovrapposizioni hanno portato alla proposta di un continuum immunologico, nel quale le malattie vengono considerate in relazione al contributo prevalente dei meccanismi innati e adattativi.

Agli estremi si collocano condizioni con caratteristiche più chiaramente autoinfiammatorie o autoimmuni, mentre numerose patologie occupano posizioni intermedie.
Questo modello non elimina le differenze tra le due categorie, ma consente di interpretarle all'interno di un sistema immunitario integrato. La classificazione diventa così uno strumento per comprendere i meccanismi prevalenti della malattia, anziché una rigida divisione in compartimenti completamente separati (55).
Un esempio è rappresentato dal lupus eritematoso sistemico, tradizionalmente considerato una malattia autoimmune, nel quale i meccanismi dell'immunità innata, compresa la risposta agli acidi nucleici e la produzione di interferoni di tipo I, contribuiscono ad avviare e mantenere l'infiammazione. Analogamente, il coinvolgimento dei linfociti in una malattia autoinfiammatoria non contraddice necessariamente la sua classificazione, ma riflette la stretta interdipendenza tra le diverse componenti della risposta immunitaria (60).
L'aspetto di una lesione mucosa, quindi, non consente da solo di attribuirle un'origine autoimmune o autoinfiammatoria. È necessario considerare l'insieme delle manifestazioni, la storia clinica e gli accertamenti pertinenti (51,61). Per l'igienista dentale, la conoscenza di queste differenze supporta l'osservazione delle mucose e la comunicazione con l'odontoiatra e gli altri professionisti sanitari, contribuendo a collocare il reperto orale nel quadro generale del paziente.

3.3 Meccanismi patogenetici

Le malattie autoinfiammatorie comprendono condizioni eterogenee accomunate da un'alterazione dei meccanismi che regolano l'immunità innata. In condizioni fisiologiche, la risposta infiammatoria consente di contrastare le infezioni, rimuovere le cellule danneggiate e favorire la riparazione dei tessuti; la sua intensità e durata sono regolate da sistemi che ne limitano l'attivazione e ne favoriscono successivamente la risoluzione.
Nelle malattie autoinfiammatorie questo equilibrio risulta compromesso: i segnali proinfiammatori possono essere attivati in modo inappropriato oppure persistere a causa di un'insufficiente regolazione. Ne derivano episodi ricorrenti o stati persistenti di infiammazione, che possono svilupparsi anche in assenza di un'infezione.
Non esiste tuttavia un unico meccanismo responsabile di tutte queste patologie: possono essere coinvolti sensori intracellulari, vie di segnalazione delle citochine, sistemi di controllo delle proteine e processi di morte cellulare (61).
Il riconoscimento dei segnali di pericolo costituisce uno dei primi passaggi della risposta immunitaria innata. Le cellule utilizzano recettori denominati pattern recognition receptors (PRR), capaci di

rilevare componenti microbiche o segnali associati al danno cellulare, indicati rispettivamente come PAMP e DAMP. Il loro riconoscimento può indurre la produzione di citochine e chemochine e il richiamo di altre cellule del sistema immunitario.

Nell'autoinfiammazione, un'alterazione dei sensori o dei sistemi che ne controllano l'attività può ridurre la soglia necessaria per avviare la risposta, favorendo una reazione sproporzionata rispetto allo stimolo iniziale (52).

La predisposizione genetica assume particolare rilievo nelle forme monogeniche. Alcune varianti patogenetiche aumentano l'attività di proteine che promuovono l'infiammazione, mentre altre riducono la funzione di proteine regolatrici. Nelle forme multifattoriali, invece, la suscettibilità deriva dall'interazione di più varianti genetiche con fattori ambientali ed epigenetici.

Questi ultimi modificano l'espressione dei geni senza alterare la sequenza del DNA e possono contribuire alla diversa intensità della risposta immunitaria. La presenza di una predisposizione genetica, pertanto, non determina necessariamente manifestazioni identiche in tutti i soggetti, poiché l'espressione clinica dipende anche dal contesto biologico nel quale tale predisposizione agisce (53).

Tra i meccanismi maggiormente studiati rientra l'attivazione degli inflammasomi, complessi multiproteici intracellulari coinvolti nella risposta ai segnali di pericolo. Nell'inflammasoma NLRP3, l'assemblaggio del sensore con la proteina adattatrice ASC e la procaspasi-1 determina l'attivazione della caspasi-1.

Quest'ultima consente la maturazione delle forme inattive dell'interleuchina-1β e dell'interleuchina-18, rendendole biologicamente attive. La caspasi-1 può inoltre scindere la gasdermina D, i cui frammenti formano pori nella membrana cellulare e favoriscono il rilascio dei mediatori infiammatori. Questo processo può culminare nella piroptosi, una forma di morte cellulare capace di amplificare l'infiammazione.

Nelle sindromi periodiche associate alla criopirina, indicate con l'acronimo CAPS, varianti attivanti di NLRP3 determinano un'attività eccessiva di questa via. L'inflammasoma rappresenta quindi un collegamento tra riconoscimento del pericolo, produzione di citochine e danno cellulare, pur non costituendo il meccanismo dominante in tutte le malattie autoinfiammatorie (62).

Un altro inflammasoma rilevante è quello della pirina, proteina codificata dal gene MEFV e coinvolta nella febbre mediterranea familiare. La sua attività è regolata da un sistema che comprende la proteina RhoA, le chinasi PKN1 e PKN2 e le proteine 14-3-3. In condizioni fisiologiche, questo sistema contribuisce a mantenere la pirina in uno stato inattivo; alcune varianti associate alla malattia compromettono tale controllo e facilitano l'attivazione della risposta infiammatoria.

La stessa via permette di comprendere parte della patogenesi del deficit di mevalonato chinasi. In questa condizione, l'alterazione del metabolismo del mevalonato riduce la disponibilità di intermedi

necessari alla geranil-geranilazione di proteine come RhoA, interferendo con la regolazione della pirina. Malattie dovute ad alterazioni genetiche differenti possono quindi convergere sulla medesima via effettrice, caratterizzata dall'attivazione della caspasi-1 e dalla produzione di IL-1β (63).

L'infiammazione può derivare anche dalla perdita dei suoi antagonisti naturali. Nel deficit dell'antagonista del recettore dell'interleuchina-1, denominato DIRA, le varianti patogenetiche di IL1RN compromettono infatti il controllo dell'attività di IL-1α e IL-1β.

Un ulteriore meccanismo riguarda lo stress intracellulare. Nella TRAPS, associata a varianti di TNFRSF1A, il ripiegamento e il traffico anomali del recettore possono contribuire all'accumulo intracellulare della proteina e ad alterazioni dello stato ossidativo. L'autoinfiammazione può dunque derivare anche da difetti dell'omeostasi cellulare, oltre che da un'attivazione diretta dei sensori immunitari (52).

Un ruolo centrale è svolto dalla via del fattore nucleare κB (NF-κB), che controlla l'espressione di numerosi geni coinvolti nell'infiammazione e nella sopravvivenza cellulare. La sua attività deve essere finemente regolata per evitare una produzione prolungata di mediatori infiammatori.

Tra le proteine che partecipano a questo controllo vi è A20, codificata da TNFAIP3, che interviene nella regolazione dei segnali dipendenti dall'ubiquitina. Nell'aploinsufficienza di A20, la ridotta disponibilità della proteina compromette il contenimento della risposta infiammatoria ed è stata associata a un'aumentata attivazione di NF-κB e a una maggiore espressione di citochine proinfiammatorie.

Dal punto di vista clinico, possono comparire febbre, interessamento articolare e ulcerazioni orali e genitali, configurando un quadro che può ricordare la malattia di Behçet (64).

Il rapporto tra NF-κB e integrità dei tessuti è tuttavia più complesso di una semplice associazione tra maggiore attività e maggiore infiammazione. Nell'aploinsufficienza di RELA, gene che codifica una subunità di NF-κB, la riduzione dei segnali necessari alla sopravvivenza cellulare aumenta la suscettibilità alla morte indotta dal TNF. Questa alterazione è stata associata a ulcerazioni mucocutanee croniche e mostra come il danno delle mucose possa dipendere anche da una ridotta capacità delle cellule di resistere agli stimoli infiammatori (65).

Un diverso gruppo di meccanismi caratterizza le interferonopatie di tipo I, nelle quali risulta aumentata la segnalazione degli interferoni, in particolare IFN-α e IFN-β. In condizioni fisiologiche queste molecole partecipano alla difesa antivirale; nelle interferonopatie, difetti nella gestione degli acidi nucleici cellulari o nella regolazione dei relativi sensori possono determinare un'attivazione inappropriata di tale risposta.

Tra le vie coinvolte figurano il sistema cGAS-STING, legato al riconoscimento del DNA citoplasmatico, e i sensori dell'RNA. Gli interferoni prodotti attivano il proprio recettore e la cascata

JAK-STAT, inducendo l'espressione di geni che sostengono la risposta infiammatoria. La sindrome di Aicardi-Goutières e la vasculopatia associata a STING a esordio infantile rappresentano esempi di queste condizioni (66).

Pur avendo un'origine prevalentemente innata, questi processi possono coinvolgere anche l'immunità adattativa. Le citochine prodotte durante l'infiammazione influenzano infatti l'attivazione e il comportamento dei linfociti. Nella sindrome PFAPA, alcuni studi hanno evidenziato alterazioni riconducibili sia all'immunità innata sia a una risposta di tipo Th1.

Questi risultati sostengono l'esistenza di un'interazione tra i due compartimenti e aiutano a comprendere perché alcune condizioni non possano essere descritte attraverso una separazione rigida tra autoinfiammazione e autoimmunità. L'attivazione immunitaria documentata nella PFAPA non chiarisce tuttavia tutti i passaggi responsabili della formazione delle singole lesioni aftose (67).

Negli ultimi anni è stato inoltre approfondito il concetto di trained immunity, ossia una modificazione duratura della risposta delle cellule dell'immunità innata sostenuta da cambiamenti metabolici ed epigenetici. Se in condizioni fisiologiche questa capacità può migliorare la risposta a stimoli successivi, una sua regolazione inappropriata può favorire il mantenimento di uno stato proinfiammatorio. Il contributo di questi processi varia tuttavia tra le diverse patologie (53).

La conoscenza delle vie patogenetiche ha favorito lo sviluppo di trattamenti mirati, rivolti a specifiche citochine o ai loro sistemi di segnalazione. Per le malattie associate a ulcerazioni orali, questi meccanismi forniscono una base per interpretare il rapporto tra infiammazione sistemica e danno della mucosa.

La somiglianza clinica delle ulcere non implica però un'origine molecolare identica: l'eccessiva produzione di mediatori infiammatori, il difetto dei sistemi regolatori e la vulnerabilità delle cellule tissutali possono contribuire in misura differente a seconda della condizione considerata (61,65).

3.4 Principali sindromi autoinfiammatorie

Le sindromi autoinfiammatorie comprendono un insieme eterogeneo di malattie accomunate da un'alterazione dei meccanismi dell'immunità innata, ma caratterizzate da manifestazioni cliniche, modalità di trasmissione e decorso differenti. Alcune sono determinate da varianti patogenetiche in un singolo gene, mentre altre presentano una predisposizione multifattoriale.

Sebbene la febbre ricorrente rappresenti una manifestazione frequente, non tutte seguono un andamento periodico: in alcuni pazienti l'infiammazione persiste anche tra gli episodi oppure assume un decorso cronico. Il coinvolgimento può interessare la cute, le articolazioni, le membrane sierose, l'apparato gastrointestinale e il sistema nervoso.

L'età di esordio è spesso pediatrica, ma sono riconosciute anche forme che si manifestano nell'adulto (51).

La febbre mediterranea familiare, generalmente indicata con l'acronimo FMF, costituisce il modello classico delle febbri periodiche ereditarie. È associata a varianti del gene MEFV, che codifica la pirina, una proteina coinvolta nella regolazione dell'infiammazione. La trasmissione è prevalentemente autosomica recessiva, sebbene il rapporto tra genotipo e manifestazioni cliniche sia più complesso e alcuni pazienti sintomatici presentino una sola variante patogenetica identificata.

La malattia è particolarmente diffusa nelle popolazioni originarie del bacino mediterraneo, ma può manifestarsi in qualsiasi gruppo etnico. Gli attacchi durano generalmente da 12 a 72 ore e comprendono febbre, dolore addominale da interessamento peritoneale, dolore toracico di origine pleuritica e artrite, soprattutto a carico delle grandi articolazioni degli arti inferiori. Può comparire inoltre un eritema simile all'erisipela.

Una complicanza importante è rappresentata dall'amiloidosi AA, favorita dall'infiammazione persistente e potenzialmente responsabile di danno renale. La colchicina costituisce il trattamento di riferimento per prevenire gli attacchi e ridurre il rischio di questa complicanza (68).

La sindrome periodica associata al recettore del fattore di necrosi tumorale, o TRAPS, è generalmente trasmessa con modalità autosomica dominante ed è associata a varianti patogenetiche di TNFRSF1A. Rispetto alla FMF, gli episodi infiammatori tendono a essere più prolungati e possono durare oltre una settimana.

Il quadro clinico comprende febbre, mialgie intense, dolore addominale, manifestazioni cutanee migranti e interessamento oculare, con congiuntivite o edema periorbitario. La combinazione tra durata degli attacchi, dolore muscolare ed edema periorbitario può orientare il sospetto clinico, pur non essendo sufficiente per la diagnosi. Anche nella TRAPS un'infiammazione non adeguatamente controllata può favorire l'amiloidosi AA (69).

Il deficit di mevalonato chinasi, o MKD, è una malattia autosomica recessiva dovuta a varianti bialleliche di MVK. Comprende un ampio spettro clinico, dalle forme prevalentemente infiammatorie, storicamente indicate come sindrome da iperimmunoglobulinemia D, fino alle forme metaboliche più gravi associate ad aciduria mevalonica.

L'esordio avviene frequentemente nel primo anno di vita. Gli attacchi febbrili durano generalmente da tre a sette giorni e possono accompagnarsi a linfoadenopatia cervicale, dolore addominale, diarrea, vomito, artralgie ed eruzioni cutanee.

Le ulcere orali ricorrenti costituiscono una manifestazione di particolare interesse in ambito odontoiatrico, soprattutto quando si associano a sintomi gastrointestinali e febbre a esordio molto precoce. L'aumento delle immunoglobuline D non è costante e non rappresenta, da solo, un criterio

diagnostico affidabile. L'inquadramento si basa infatti sull'integrazione tra quadro clinico, indagini genetiche e, quando indicate, valutazioni biochimiche (70).

Le sindromi periodiche associate alla criopirina, note come CAPS, sono legate prevalentemente a varianti attivanti di NLRP3 e comprendono fenotipi di diversa gravità. La forma più lieve è la sindrome autoinfiammatoria familiare da freddo, caratterizzata da episodi scatenati dall'esposizione al freddo, con rash simil-orticarioide, febbre e disturbi articolari.

La sindrome di Muckle-Wells presenta un'attività infiammatoria più rilevante e può associarsi a ipoacusia neurosensoriale e amiloidosi. All'estremo più grave si colloca la sindrome CINCA/NOMID, spesso a esordio neonatale, con interessamento cutaneo, articolare e neurologico, comprendente meningite asettica cronica e alterazioni scheletriche.

Queste condizioni vengono considerate parti di uno spettro clinico, poiché presentano manifestazioni sovrapposte. Sono inoltre descritte forme dovute a mosaicismo somatico. Il riconoscimento precoce assume particolare importanza per prevenire danni irreversibili, soprattutto uditivi e neurologici; il blocco dell'interleuchina-1 ha modificato profondamente la gestione di queste malattie (71).

Tra le altre forme monogeniche rientrano condizioni nelle quali prevalgono manifestazioni articolari, cutanee o vascolari. La sindrome di Blau, associata a varianti di NOD2, è caratterizzata dalla combinazione di dermatite granulomatosa, artrite e uveite. La sindrome PAPA, legata a PSTPIP1, comprende artrite piogenica sterile, pioderma gangrenoso e acne; il termine "piogenica" descrive l'aspetto della manifestazione articolare senza implicare necessariamente un'origine infettiva.

Il deficit dell'antagonista del recettore dell'interleuchina-1, o DIRA, può manifestarsi già in epoca neonatale con pustolosi, osteomielite sterile e periostite. Il deficit di adenosina deaminasi 2, o DADA2, presenta invece un quadro variabile, che può comprendere vasculopatia, eventi cerebrovascolari precoci, alterazioni ematologiche e immunodeficienza. Questi esempi mostrano come l'autoinfiammazione possa manifestarsi attraverso quadri molto diversi dalle sole febbri periodiche (52).

Un ulteriore gruppo è rappresentato dalle interferonopatie di tipo I, nelle quali prevale un'alterata regolazione della risposta agli interferoni. La sindrome di Aicardi-Goutières si associa soprattutto a manifestazioni neurologiche, talvolta accompagnate da lesioni cutanee simili ai geloni, mentre la vasculopatia associata a STING a esordio infantile, denominata SAVI, può determinare lesioni vasculopatiche cutanee e malattia polmonare interstiziale.

In queste condizioni, la febbre periodica non costituisce necessariamente l'elemento clinico principale. Il loro inserimento nello spettro autoinfiammatorio dipende dai meccanismi immunitari coinvolti, mentre la presentazione clinica può differire notevolmente da quella delle sindromi prevalentemente mediate dall'interleuchina-1 (66).

Tra le forme a eziologia complessa, la sindrome PFAPA riveste particolare interesse in ambito odontoiatrico. L'acronimo deriva da periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis, ossia febbre periodica, stomatite aftosa, faringite e adenite cervicale.

L'esordio avviene generalmente prima dei cinque anni, ma sono riconosciute anche forme persistenti o a esordio nell'adulto. Gli episodi durano solitamente da tre a sette giorni e si ripetono a intervalli relativamente regolari, spesso di alcune settimane. Tra gli attacchi, il bambino presenta generalmente uno stato di benessere e una crescita regolare.

Le afte sono spesso piccole e superficiali, ma non sono presenti in tutti i pazienti né necessariamente durante ogni episodio. La diagnosi è clinica e richiede l'esclusione di altre cause, comprese infezioni ricorrenti, neutropenia ciclica e febbri periodiche monogeniche. Ad oggi non è stato identificato un singolo difetto genetico responsabile di tutti i casi. La periodicità degli episodi e l'associazione tra febbre, faringite e adenopatia contribuiscono a distinguere questa condizione dall'aftosi orale isolata (54).

L'aploinsufficienza di A20, o HA20, rappresenta un'altra condizione particolarmente significativa per il coinvolgimento delle mucose. È associata a varianti con perdita di funzione di TNFAIP3 e presenta generalmente una trasmissione autosomica dominante. La ridotta attività della proteina A20 compromette il controllo dei segnali infiammatori e può determinare manifestazioni già nei primi anni di vita.

Il quadro clinico comprende ulcerazioni orali e genitali ricorrenti, febbre, interessamento gastrointestinale, lesioni cutanee e disturbi articolari. L'espressione clinica può variare considerevolmente anche tra membri della stessa famiglia.

Per la somiglianza con la malattia di Behçet, HA20 viene considerata una delle principali condizioni monogeniche che possono mimarla. Un'aftosi a esordio precoce associata a manifestazioni sistemiche e a una storia familiare suggestiva può quindi motivare una valutazione specialistica mirata. La malattia può inoltre presentare caratteristiche di autoimmunità e immunodeficienza, evidenziando la complessità della disregolazione immunitaria (72).

La malattia di Behçet occupa una posizione particolare nello spettro delle malattie infiammatorie immunomediate. È una vasculite sistemica a interessamento vascolare variabile, nella quale contribuiscono sia meccanismi innati sia adattativi; non è pertanto completamente sovrapponibile alle sindromi autoinfiammatorie monogeniche.

Le ulcere orali ricorrenti rappresentano una delle manifestazioni più comuni e possono precedere il coinvolgimento di altri organi. Possono associarsi a ulcerazioni genitali, lesioni cutanee, uveite e manifestazioni articolari, vascolari, neurologiche o gastrointestinali.

In età pediatrica, i diversi elementi del quadro clinico possono comparire progressivamente, rendendo necessario un monitoraggio nel tempo. L'aftosi orale è tuttavia molto frequente anche nella popolazione generale e, considerata isolatamente, non consente di diagnosticare la malattia. La sua rilevanza dipende dalla ricorrenza, dal contesto clinico e dall'associazione con altri segni (73).

Lo spettro delle condizioni autoinfiammatorie comprende anche forme prevalentemente osservate nell'adulto o caratterizzate da un interessamento d'organo. La malattia di Still dell'adulto può presentarsi con febbre elevata, rash evanescente, artralgie o artrite e marcata risposta infiammatoria sistemica.

La sindrome di Schnitzler associa tipicamente un'eruzione orticarioide cronica a una componente monoclonale, spesso di tipo IgM, con possibile presenza di febbre e dolore osseo. L'osteomielite cronica non batterica, che può assumere un andamento multifocale ricorrente, è invece caratterizzata da infiammazione ossea sterile. In alcuni pazienti può interessare anche la mandibola, assumendo particolare rilievo nella valutazione di tumefazioni e dolore del distretto oro-facciale. Queste condizioni condividono aspetti autoinfiammatori, pur presentando una base genetica e una storia naturale differenti rispetto alle febbri periodiche ereditarie (74).

Infine, la sindrome VEXAS ha ampliato la conoscenza delle forme autoinfiammatorie acquisite. È associata a varianti somatiche di UBA1 nelle cellule ematopoietiche e interessa soprattutto uomini in età adulta avanzata. Può manifestarsi con febbre, lesioni cutanee, condrite, interessamento polmonare e alterazioni ematologiche, tra cui anemia macrocitica.

La sua identificazione ha dimostrato che una malattia autoinfiammatoria geneticamente definita può originare da mutazioni acquisite nel corso della vita. VEXAS rappresenta quindi un esempio del legame tra infiammazione sistemica e alterazioni clonali dell'emopoiesi e richiede un inquadramento multidisciplinare (75).

Per comprendere le principali sindromi autoinfiammatorie è quindi necessario considerare congiuntamente andamento temporale, età di esordio, familiarità e distribuzione delle manifestazioni cliniche. Nell'ambito delle ulcere orali ricorrenti assumono particolare rilievo la sindrome PFAPA, il deficit di mevalonato chinasi, l'aploinsufficienza di A20 e la malattia di Behçet.

La presenza di lesioni apparentemente simili non implica tuttavia una patogenesi identica: è l'associazione con i segni sistemici a conferire loro significato clinico e a orientare gli eventuali approfondimenti diagnostici (54,70,72,73).

Tabella 3. Caratteristiche genetiche e cliniche di alcune sindromi autoinfiammatorie monogeniche. FMF: febbre mediterranea familiare; PAAND: autoinfiammazione associata alla pirina con dermatosi neutrofila; MKD: deficit di mevalonato chinasi; PAPA: artrite piogenica sterile, pioderma gangrenoso e acne; PFIT: febbri periodiche, immunodeficienza e trombocitopenia; AR: autosomica recessiva; AD: autosomica dominante (52).

INFLAMMASOMOPATHIES						
DISEASE	**GENE**	**LOCUS**	**PROTEIN**	**PATHOGENESIS**	**CLINICAL HALLMARKS**	**INHERITANCE**
FMF	*MEFV* (NM_000243.2)	16p13.3	Pyrin	Gain-of-function mutations causing poor affinity to regulatory proteins (PKN1, PKN2, 14-3-3) -> constitutive activation of pyrin inflammasome	Fever (12–72 h), serositis (abdominal pain, chest pain), non-erosive acute arthritis of large joints, erysipela-like lower extremity rash	AR/AD
PAAND	*MEFV* (S242R mutation)	16p13.3	Pyrin	Loss of pyrin inhibition by 14-3-3 protein	Fever, neutrophilic dermatosis, acne, pyoderma gangrenosum, cutaneous abscesses	AD
MKD	*MVK* (NM_000431.4)	12q24.11	Mevalonate kinase	↓ prenylation of proteins, necessary for Rho-A activation and PI3K-mediated inhibition of pyrin inflammasome	Early-onset (<1 year), fever (3–7 days), GI symptoms, arthromyalgia or arthritis, maculo-papular or urticarial rash, aphthous stomatitis, hepatosplenomegaly, cervical adenopathy	AR
PAPA	*PSTPIP1* (NM_003978.5)	15q24.3	CD2-binding protein 1 (CD2-BP1)	Gain-of-function mutations of CD2-BP1, which interacts with pyrin and enhances pyrin inflammasome activation	Pyoderma gangrenosum, arthritis, acne	AD
PFIT	*WDR1* (NM_017491.5)	4p16.1	WD40 repeat protein 1	Hypomorphic mutation, actin accumulation, pyrin inflammasome dysregulation, ↑ IL18	fever (up to 7 days), mucosal ulcerations, thrombocytopenia, infections	AR

Capitolo 4 – Ulcere Orali Ricorrenti nelle malattie autoinfiammatorie

4.1 Ruolo delle ulcere orali come manifestazione clinica precoce

Le ulcere orali ricorrenti possono rappresentare una delle prime manifestazioni cliniche osservabili di alcune malattie autoinfiammatorie e di condizioni immunomediate caratterizzate da una componente autoinfiammatoria. Il loro interesse clinico deriva dalla possibilità che compaiano quando il quadro sistemico è ancora incompleto, prima che l'associazione tra manifestazioni mucose, febbre e coinvolgimento di altri organi consenta un inquadramento definito. Tuttavia, l'aftosi orale è frequente anche in persone prive di una malattia sistemica. Il riconoscimento di un suo possibile significato precoce richiede quindi una valutazione che consideri le caratteristiche delle lesioni, la loro evoluzione e i sintomi associati. La sola presenza di afte, anche dolorose e ricorrenti, non permette infatti di attribuire un'origine autoinfiammatoria al disturbo (25).

In questo contesto, è utile distinguere il concetto di manifestazione precoce da quello di indicatore predittivo. Una manifestazione è precoce quando compare nelle fasi iniziali di una malattia, mentre un indicatore predittivo dovrebbe consentire di stimarne lo sviluppo futuro. Le ulcere orali possono precedere altre manifestazioni cliniche, ma non costituiscono, se considerate isolatamente, un indicatore affidabile della futura comparsa di una sindrome autoinfiammatoria. La loro presenza può piuttosto suggerire la necessità di un approfondimento quando il decorso risulta insolito o si accompagna a segni extraorali.

Anche un'aftosi complessa, caratterizzata da lesioni molto frequenti o da un interessamento orogenitale, richiede un'interpretazione clinica e un'osservazione nel tempo, senza essere automaticamente assimilata alla malattia di Behçet (43). Le evidenze più consolidate sulla precedenza temporale delle ulcere rispetto ad altre manifestazioni riguardano proprio la malattia di Behçet. In uno studio multicentrico retrospettivo condotto su 661 pazienti, Alpsoy e collaboratori hanno rilevato che le ulcere orali rappresentavano la manifestazione iniziale nell'88,7% dei casi. L'intervallo medio tra il primo sintomo e il soddisfacimento dei criteri diagnostici utilizzati nello studio era di 4,3 ± 5,7 anni. Questi risultati documentano la possibilità di una fase iniziale dominata dall'interessamento orale, durante la quale il quadro clinico può non presentare ancora tutti gli elementi necessari per un inquadramento diagnostico definito. Le percentuali si riferiscono, tuttavia, a una popolazione già affetta da Behçet e non esprimono la probabilità che una persona con aftosi comune sviluppi successivamente la malattia. Inoltre, la natura retrospettiva dello studio comporta possibili imprecisioni nella ricostruzione dell'esordio dei sintomi (76).

Questa gradualità assume particolare rilievo in età pediatrica. Nei bambini, infatti, le manifestazioni della malattia di Behçet possono accumularsi nel corso degli anni: inizialmente possono essere presenti soltanto ulcerazioni orali, mentre lesioni genitali, alterazioni cutanee o interessamento oculare possono comparire successivamente. L'assenza di un quadro completo alla prima osservazione non esclude quindi la successiva comparsa di ulteriori manifestazioni, ma non giustifica neppure una diagnosi anticipata basata esclusivamente sulle afte. Il sospetto acquista maggiore consistenza quando alla ricorrenza delle lesioni si aggiungono segni appartenenti a differenti organi o apparati. È inoltre necessario ricordare che Behçet è una vasculite sistemica a patogenesi complessa, con partecipazione dell'immunità innata e adattativa, e non coincide con il modello delle malattie autoinfiammatorie monogeniche (73).

L'aspetto clinico delle ulcerazioni può contribuire alla descrizione del quadro, ma offre possibilità limitate di distinguere precocemente una malattia sistemica dall'aftosi idiopatica. Lesioni tondeggianti o ovalari, dolorose, con fondo fibrinoso e alone eritematoso possono comparire in entrambe le situazioni. Occorre quindi rilevare numero, dimensioni, sede, durata e modalità di guarigione, verificando se gli episodi siano separati da intervalli di completo benessere o se nuove ulcere compaiano prima della risoluzione delle precedenti. Una maggiore frequenza delle recidive, lesioni estese e una compromissione dell'alimentazione indicano un maggiore carico clinico, ma non identificano una specifica eziologia. La valutazione morfologica deve pertanto essere integrata con l'anamnesi generale e con l'esclusione di altre possibili cause di ulcerazione (25).

Nella sindrome PFAPA, il significato dell'aftosi dipende soprattutto dalla sua associazione con un andamento febbrile caratteristico. Le ulcere possono comparire durante episodi ricorrenti accompagnati da faringite e adenopatia cervicale, contribuendo al riconoscimento della sindrome già nell'infanzia. Gli attacchi durano generalmente da tre a sette giorni e si ripetono a intervalli relativamente regolari; tra un episodio e l'altro, il bambino presenta tipicamente benessere e crescita adeguata. Le afte non sono però presenti in tutti i pazienti né durante ogni attacco. Di conseguenza, la loro assenza in una singola visita non esclude la PFAPA, mentre la loro presenza senza il caratteristico contesto febbrile non è sufficiente a sostenerne la diagnosi.

L'informazione più utile è rappresentata dalla ripetizione nel tempo della stessa associazione di sintomi. Per riconoscere questo andamento è particolarmente importante ricostruire la relazione temporale tra ulcerazioni e febbre. Il paziente o i familiari possono infatti considerare separatamente le afte, gli episodi di faringodinia e l'ingrossamento dei linfonodi, senza coglierne la possibile ricorrenza simultanea. La registrazione degli attacchi consente invece di verificare se questi fenomeni appartengano a un unico quadro. Nella PFAPA, dunque, le ulcere non devono necessariamente

precedere la febbre o gli altri segni, ma possono costituire uno degli elementi iniziali della combinazione clinica che orienta il sospetto (54).

Un'altra condizione nella quale le ulcere possono contribuire al riconoscimento precoce è il deficit di mevalonato chinasi. L'esordio è spesso molto precoce e gli episodi infiammatori possono comprendere febbre, adenopatie, dolore addominale, diarrea, vomito, eruzioni cutanee e aftosi orale. In questo caso, è soprattutto l'associazione tra lesioni mucose e manifestazioni sistemiche, in particolare gastrointestinali, a richiamare l'attenzione. L'aftosi non rappresenta una manifestazione obbligatoria e non permette, da sola, di distinguere questa malattia dalla PFAPA. La presenza di sintomi fin dai primi mesi di vita, di attacchi particolarmente severi o di ulteriori manifestazioni non tipiche della PFAPA può orientare verso un approfondimento specialistico. L'inquadramento richiede l'integrazione tra dati clinici e indagini appropriate, comprese quelle genetiche; il dosaggio delle immunoglobuline D non è sufficiente a confermare o escludere la malattia (70).

Le ulcerazioni mucose rivestono un ruolo rilevante anche nell'aploinsufficienza di A20, una condizione associata a varianti patogenetiche di TNFAIP3. Una revisione sistematica pubblicata nel 2024, comprendente 177 pazienti, ha riportato ulcerazioni mucose in 129 casi, accanto a febbre e manifestazioni gastrointestinali, cutanee e articolari. Questo dato evidenzia la frequenza dell'interessamento mucoso, ma non indica che tutte le ulcerazioni fossero orali o che rappresentassero sempre il primo sintomo. Il sospetto assume particolare rilievo in presenza di un quadro a esordio precoce, con afte ricorrenti associate a ulcere genitali, sintomi intestinali o altre manifestazioni di disregolazione immunitaria. La variabilità del fenotipo contribuisce alle difficoltà diagnostiche e può determinare un iniziale inquadramento in altre condizioni infiammatorie (77).

Nelle forme pediatriche con caratteristiche simili alla malattia di Behçet, un esordio molto precoce, una familiarità significativa o manifestazioni atipiche possono inoltre suggerire la ricerca di una condizione monogenica che ne mimi il fenotipo. Ciò non implica che ogni bambino con afte ricorrenti debba essere sottoposto a indagini genetiche: la selezione dei pazienti dipende dalla valutazione complessiva e dall'orientamento specialistico. La raccolta della storia familiare è particolarmente utile quando consente di individuare combinazioni ricorrenti di ulcerazioni, febbre e interessamento di altri organi, mentre una semplice familiarità per afte isolate presenta un significato meno specifico (73).

Una possibile base biologica della sovrapposizione tra diversi quadri associati ad aftosi emerge dagli studi genetici. Manthiram e collaboratori hanno identificato loci di suscettibilità condivisi tra PFAPA, malattia di Behçet e stomatite aftosa ricorrente, comprendenti regioni vicine a IL12A, STAT4, IL10 e CCR1-CCR3. Questi risultati sostengono l'ipotesi di meccanismi immunitari parzialmente comuni e aiutano a comprendere perché manifestazioni mucose simili possano comparire in condizioni

cliniche differenti. Tuttavia, la condivisione di fattori genetici non dimostra una progressione obbligata dall'aftosi isolata alla PFAPA o alla malattia di Behçet. Il concetto di spettro descrive affinità biologiche e fenotipiche, senza definire una sequenza evolutiva applicabile al singolo paziente (78).

Dal punto di vista clinico, l'attenzione deve concentrarsi soprattutto sui segni che accompagnano le ulcere. Febbre ricorrente non spiegata, adenopatie, lesioni genitali, manifestazioni cutanee, dolori articolari persistenti, disturbi oculari e sintomi gastrointestinali possono modificare il significato di un reperto orale altrimenti aspecifico. Nel bambino, anche una crescita insoddisfacente o una compromissione dello stato generale tra gli episodi richiedono di ampliare la valutazione. La diagnosi differenziale deve comunque comprendere condizioni diverse dall'autoinfiammazione, come carenze nutrizionali, celiachia, malattie infiammatorie intestinali, infezioni, reazioni a farmaci e patologie ematologiche.

Un'interpretazione precoce corretta consiste quindi nel riconoscere quando l'ulcerazione meriti un approfondimento sistemico, mantenendo aperte le diverse possibilità eziologiche. La raccolta longitudinale dei dati può essere più informativa di una singola osservazione. È utile documentare l'età del primo episodio, la frequenza delle recidive, la durata delle lesioni, il dolore e l'eventuale concomitanza con febbre o altri disturbi. Fotografie datate e un diario dei sintomi possono integrare l'anamnesi, soprattutto quando la visita avviene dopo la guarigione. È inoltre necessario distinguere una successione di ulcere che guariscono e ricompaiono da una singola lesione persistente, poiché le due situazioni richiedono considerazioni differenti (79).

Quando il sospetto di autoinfiammazione è motivato, il medico può valutare indagini ematologiche e indici di flogosi, tenendo conto del momento in cui vengono eseguiti rispetto agli episodi. Nelle malattie a decorso intermittente, infatti, i risultati ottenuti durante un attacco possono differire da quelli rilevati in una fase di benessere. Gli esami non sostituiscono l'osservazione clinica e non esiste un singolo test capace di attribuire automaticamente un significato autoinfiammatorio alle ulcere. Le raccomandazioni internazionali per alcune malattie mediate dall'interleuchina-1 sottolineano l'importanza di integrare caratteristiche cliniche, indagini di laboratorio, valutazione genetica quando indicata e monitoraggio dell'interessamento d'organo (69).

In una prospettiva di igiene dentale, questi elementi attribuiscono particolare importanza all'osservazione delle mucose durante gli accessi periodici. Le visite odontoiatriche possono offrire l'occasione di rilevare lesioni ricorrenti e raccogliere informazioni che il paziente non ha ancora riferito ad altri professionisti. L'igienista dentale può contribuire documentando i reperti, aggiornando l'anamnesi e segnalando all'odontoiatra l'associazione tra ulcerazioni e sintomi generali, favorendo così l'eventuale valutazione medica (80).

Anche la comunicazione con il paziente assume rilievo. È opportuno spiegare che le afte sono comuni e spesso isolate, ma che alcuni sintomi associati possono rendere utile un approfondimento. Un'informazione chiara può favorire la segnalazione di manifestazioni apparentemente non collegate al cavo orale, evitando sia la sottovalutazione sia l'attribuzione prematura a una malattia rara. Nei quadri ancora incompleti, il controllo nel tempo rappresenta una parte attiva del percorso clinico, poiché consente di riconsiderare il sospetto alla luce di nuovi dati senza trasformare l'incertezza iniziale in una diagnosi definitiva (43).

Il ruolo delle ulcere orali come manifestazione precoce deve quindi essere interpretato in relazione alla specifica malattia e alla storia del paziente. La precedenza rispetto ad altri segni è ben documentata nella malattia di Behçet; nella PFAPA, nel deficit di mevalonato chinasi e nell'HA20, invece, le ulcerazioni contribuiscono soprattutto al riconoscimento di un insieme di manifestazioni. La loro osservazione accurata può orientare l'invio specialistico, mentre il valore diagnostico emerge dall'integrazione tra reperto orale, decorso clinico e coinvolgimento sistemico (70,76,77).

4.2 Principali condizioni associate

Le ulcere orali ricorrenti possono comparire in diverse condizioni autoinfiammatorie, ma il loro significato varia in relazione alla malattia considerata. In alcuni quadri costituiscono una manifestazione caratteristica e contribuiscono in modo rilevante all'orientamento diagnostico; in altri rappresentano invece un reperto meno costante, da interpretare insieme alla febbre, alle manifestazioni cutanee e all'interessamento di altri organi. Le associazioni più significative comprendono la sindrome PFAPA, il deficit di mevalonato chinasi e alcune forme monogeniche di disregolazione immunitaria, come l'aploinsufficienza di A20. Un ruolo centrale è inoltre occupato dalla malattia di Behçet, caratterizzata da un'importante componente autoinfiammatoria ma da una patogenesi più complessa, nella quale intervengono anche meccanismi dell'immunità adattativa (52,81).

L'associazione tra aftosi e malattia sistemica non può essere definita soltanto attraverso l'aspetto delle lesioni. Ulcere dolorose, rotondeggianti, con fondo fibrinoso e alone eritematoso possono comparire sia nell'aftosi idiopatica sia nelle condizioni infiammatorie sistemiche. Per distinguere questi quadri assumono maggiore importanza l'età di esordio, la frequenza delle recidive, il rapporto temporale con gli episodi febbrili, le caratteristiche della guarigione e la presenza di manifestazioni extraorali. Anche la distribuzione delle ulcerazioni, limitata alla bocca oppure estesa alla mucosa genitale e gastrointestinale, contribuisce a definire il contesto clinico. La valutazione deve quindi integrare l'esame del cavo orale con un'anamnesi generale accurata (25,82).

Nella malattia di Behçet, le ulcere orali rappresentano una delle manifestazioni più frequenti e possono associarsi a ulcerazioni genitali, lesioni cutanee, uveite e interessamento articolare, vascolare, neurologico o gastrointestinale. Il reperto orale assume pertanto particolare significato quando si inserisce in un quadro multisistemico. Non esiste tuttavia un esame di laboratorio o istopatologico specifico che consenta di confermare la malattia sulla base della sola aftosi; anche la presenza di HLA-B51 rappresenta un fattore di suscettibilità e non una prova diagnostica individuale (81).

Le ulcerazioni orali di Behçet possono presentarsi nelle forme minori, maggiori o erpetiformi. Le lesioni minori sono superficiali e tendono a guarire senza esiti cicatriziali, mentre quelle maggiori sono più profonde, dolorose e persistenti e possono lasciare cicatrici. Le forme erpetiformi comprendono numerose piccole ulcerazioni, talvolta confluenti; questa denominazione descrive la morfologia e non indica un'origine erpetica. Le recidive frequenti possono interferire con la masticazione, la fonazione e l'igiene orale domiciliare. La severità delle lesioni orali deve essere valutata come una componente della malattia, senza utilizzarla isolatamente per dedurre la presenza o la gravità del coinvolgimento degli organi interni (82).

Nella sindrome PFAPA, l'aftosi assume rilevanza soprattutto quando compare in associazione a episodi ricorrenti di febbre, faringite e adenite cervicale. Una revisione del 2025 di Michailou e Perdikogianni descrive l'aftosi in circa metà dei pazienti, evidenziando che essa non rappresenta una manifestazione obbligatoria. Le lesioni sono solitamente piccole e superficiali e possono risultare meno evidenti della faringite o dell'ingrossamento linfonodale. La loro rilevanza dipende soprattutto dalla comparsa durante episodi febbrili simili tra loro. L'assenza di afte al momento della visita non esclude pertanto la sindrome, mentre la presenza di aftosi isolata non consente di formularne la diagnosi (54,83).

Nel deficit di mevalonato chinasi, o MKD, le ulcere orali possono accompagnare attacchi febbrili associati a dolore addominale, diarrea, vomito, linfoadenopatia, eruzioni cutanee e disturbi articolari. Nello studio di ter Haar e collaboratori su 114 pazienti del registro Eurofever, l'età mediana di comparsa dei sintomi era di sei mesi e la maggior parte dei pazienti presentava sintomi gastrointestinali, adenopatie e coinvolgimento mucocutaneo. Quest'ultima categoria comprendeva manifestazioni differenti e non deve essere interpretata come equivalente alla sola aftosi orale (84).

La combinazione di aftosi, febbre e adenopatia può ricordare la PFAPA, ma l'esordio nel primo anno di vita e un coinvolgimento gastrointestinale o sistemico marcato possono suggerire un diverso orientamento diagnostico. Questi elementi non hanno tuttavia valore assoluto e richiedono una valutazione specialistica. La denominazione storica di "sindrome da iper-IgD" può risultare fuorviante, poiché l'aumento delle immunoglobuline D non è costante e non permette di confermare

o escludere il deficit. La diagnosi integra il fenotipo con le indagini genetiche e, quando necessarie, biochimiche (70).

Tra le forme monogeniche con interessamento mucoso, l'aploinsufficienza di A20, o HA20, riveste un ruolo particolarmente importante. È associata a varianti con perdita di funzione di TNFAIP3, gene che codifica una proteina coinvolta nel contenimento dei segnali infiammatori, e presenta generalmente una trasmissione autosomica dominante.

Nello studio di Aeschlimann e collaboratori, comprendente 16 pazienti appartenenti a sette famiglie, tutti presentavano ulcerazioni ricorrenti orali, genitali e/o gastrointestinali. Il dato riguarda quindi l'insieme delle sedi mucose e non implica che tutti i pazienti presentassero necessariamente afte orali. Erano inoltre frequenti disturbi muscoloscheletrici, sintomi gastrointestinali e lesioni cutanee; alcuni pazienti presentavano febbre episodica e infezioni ricorrenti. L'espressività clinica variava anche all'interno della stessa famiglia (85).

L'HA20 può presentare un fenotipo clinico simile alla malattia di Behçet, soprattutto quando prevalgono ulcerazioni orogenitali, ma può anche manifestarsi con caratteristiche analoghe a quelle delle malattie infiammatorie intestinali o di altre condizioni di disregolazione immunitaria. La revisione sistematica di Elhani e collaboratori, basata su 177 casi, ha confermato la frequenza delle ulcerazioni mucose e l'ampiezza del fenotipo, comprendente anche manifestazioni autoimmuni. Un esordio precoce, una storia familiare compatibile e il coinvolgimento di più distretti possono pertanto motivare un approfondimento genetico (77).

Un'altra rara condizione associata a ulcerazioni mucocutanee è l'aploinsufficienza di RELA. Il gene codifica la subunità p65 del fattore di trascrizione NF-κB. Badran e collaboratori hanno descritto una famiglia nella quale il difetto era associato a ulcerazioni mucose e a una maggiore suscettibilità delle cellule alla morte indotta dal TNF. Questa condizione evidenzia come il danno mucoso possa derivare anche dalla compromissione dei meccanismi di sopravvivenza cellulare e di protezione dei tessuti. Trattandosi di una patologia molto rara, tuttavia, i risultati delle prime descrizioni familiari non consentono di definire una frequenza generalizzabile delle singole manifestazioni (65).

Un coinvolgimento orale significativo è stato documentato anche nella sindrome PFIT, associata a varianti bialleliche di WDR1 e caratterizzata da febbre periodica, immunodeficienza e trombocitopenia. Standing e collaboratori hanno descritto due sorelle con episodi infiammatori, infezioni ricorrenti e alterazioni piastriniche, nelle quali l'infiammazione orale poteva essere particolarmente severa. L'interesse di questa condizione risiede soprattutto nel mostrare come autoinfiammazione e suscettibilità alle infezioni possano coesistere. La sua inclusione tra le condizioni associate non implica tuttavia che rappresenti una causa frequente di ulcere orali nella pratica odontoiatrica (86).

Le ulcerazioni possono inoltre essere osservate nei pazienti con sindrome da febbre ricorrente indifferenziata, o SURF. Questa definizione comprende quadri eterogenei caratterizzati da episodi autolimitanti di infiammazione sistemica che non soddisfano i criteri per la PFAPA e non dispongono di una diagnosi molecolare confermata. Le ulcere orali figurano tra le manifestazioni riportate insieme a febbre, malessere, dolore addominale e disturbi muscoloscheletrici. La SURF richiede un inquadramento specialistico e una rivalutazione nel tempo, poiché l'eterogeneità dei pazienti e dei criteri utilizzati negli studi limita i confronti (87).

Per altre sindromi autoinfiammatorie, il rapporto con l'aftosi è meno caratteristico. Nella febbre mediterranea familiare prevalgono attacchi brevi di febbre e sierosite; nella TRAPS assumono maggiore rilievo episodi prolungati, mialgie, rash migrante ed edema periorbitario; nelle CAPS sono più suggestivi il rash simil-orticarioide e, in relazione al fenotipo, il coinvolgimento uditivo, neurologico o scheletrico. L'eventuale presenza di ulcere in un paziente affetto da una di queste condizioni deve essere valutata nel contesto complessivo, considerando anche possibili cause concomitanti. L'aftosi non costituisce infatti un elemento comune a tutte le malattie autoinfiammatorie (52).

È inoltre necessario mantenere distinta l'associazione con l'autoinfiammazione dalla diagnosi differenziale delle ulcerazioni ricorrenti. La neutropenia ciclica, ad esempio, può determinare episodi di febbre e ulcere orali, ma rappresenta una condizione ematologica e non una classica sindrome autoinfiammatoria. La presenza di infezioni ricorrenti, gengivite o interessamento parodontale può contribuire al sospetto e motivare accertamenti medici. Anche celiachia, malattie infiammatorie intestinali, carenze nutrizionali, farmaci e infezioni possono associarsi a lesioni aftose o aftoidi. La loro considerazione evita di attribuire impropriamente ogni ulcerazione accompagnata da sintomi generali a una rara malattia autoinfiammatoria (25).

La parziale sovrapposizione tra alcune delle condizioni descritte trova sostegno negli studi sulla suscettibilità genetica. Manthiram e collaboratori hanno identificato loci condivisi tra PFAPA, malattia di Behçet e stomatite aftosa ricorrente, suggerendo l'esistenza di affinità biologiche tra questi quadri. Tale risultato contribuisce a spiegare la somiglianza di alcune manifestazioni, ma non rende le tre condizioni equivalenti né dimostra una progressione obbligata dall'una all'altra. Le differenze nella distribuzione dei sintomi, nell'interessamento d'organo e nel decorso rimangono essenziali per l'inquadramento clinico (78).

Nella pratica odontoiatrica, il contributo più utile consiste quindi nel descrivere con precisione il coinvolgimento orale e nel collegarlo alla storia generale del paziente. La contemporaneità tra afte e attacchi febbrili può orientare verso una sindrome periodica; l'associazione con lesioni genitali e sintomi oculari richiede di considerare la malattia di Behçet e i suoi quadri simulanti; ulcerazioni

severe accompagnate da infezioni o alterazioni ematologiche possono suggerire forme più complesse di disregolazione immunitaria. Queste associazioni guidano l'approfondimento, ma non sostituiscono la diagnosi specialistica. Per l'igienista dentale, la documentazione delle recidive e la comunicazione dei reperti all'odontoiatra costituiscono un'applicazione concreta dell'approccio multidisciplinare raccomandato per le manifestazioni orali delle malattie infiammatorie sistemiche (80).

4.3 Meccanismi patogenetici condivisi

La presenza di ulcere orali ricorrenti in diverse malattie autoinfiammatorie suggerisce l'esistenza di processi biologici capaci di collegare l'alterazione della risposta immunitaria sistemica al danno della mucosa orale. Ciò non implica, tuttavia, che tutte le condizioni associate ad aftosi condividano una patogenesi identica. L'ulcerazione rappresenta un esito clinico comune al quale possono condurre anomalie differenti: un'eccessiva produzione di mediatori infiammatori, un'insufficiente regolazione della risposta immunitaria oppure una maggiore suscettibilità delle cellule tissutali alla morte. Le conoscenze attuali consentono quindi di individuare alcuni meccanismi convergenti, mantenendone distinta la rilevanza nelle singole malattie.

La mucosa orale costituisce una sede nella quale predisposizione individuale e stimoli ambientali possono interagire e tradursi in manifestazioni cliniche ricorrenti (53,88). Essa è infatti continuamente sottoposta a sollecitazioni meccaniche, sostanze alimentari e contatto con comunità microbiche complesse. Il mantenimento della sua integrità dipende dall'equilibrio tra difesa immunitaria, tolleranza verso gli stimoli abituali e riparazione tissutale.

Nell'aftosi ricorrente è stata descritta una risposta immunitaria prevalentemente cellulare, nella quale i linfociti T e i mediatori proinfiammatori contribuiscono al danno epiteliale. Tra i fattori in grado di modificare la suscettibilità individuale figurano predisposizione genetica, microtraumi, stress e alcune carenze nutrizionali. Questi elementi non costituiscono necessariamente la causa di una malattia autoinfiammatoria, ma possono concorrere alla comparsa delle lesioni in una mucosa predisposta. È quindi necessario distinguere il difetto immunologico di fondo dalle condizioni locali che possono facilitarne l'espressione clinica (21).

Nella malattia di Behçet, il rapporto tra infiammazione e ambiente orale appare particolarmente articolato. La risposta immunitaria può influenzare la composizione microbica e l'attività delle ulcere; a loro volta, le lesioni dolorose possono ostacolare lo spazzolamento e peggiorare le condizioni di igiene orale. Può così instaurarsi un'interazione sfavorevole tra dolore, accumulo di biofilm e infiammazione locale. La revisione di Mumcu e Fortune descrive questo rapporto come parte di un sistema nel quale intervengono anche fattori individuali, terapie e accesso alle cure odontoiatriche.

Tale interpretazione non consente di attribuire la malattia a una scarsa igiene orale, ma evidenzia come le condizioni del cavo orale possano contribuire a modificarne l'espressione mucosale (89).

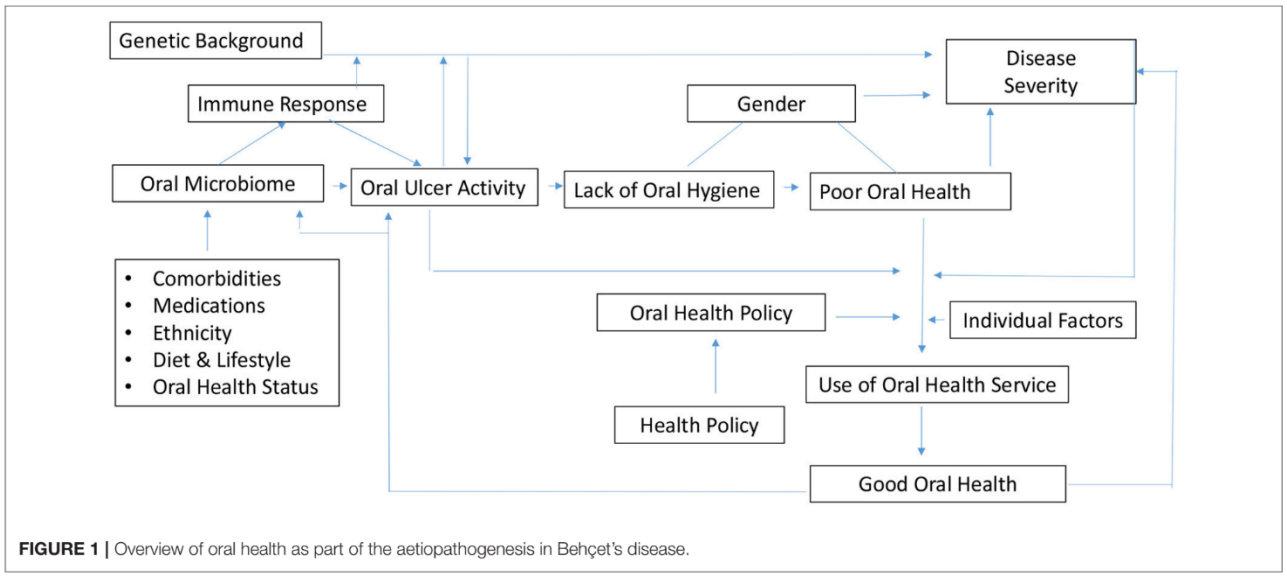


Figura 5. ***Interazioni tra salute orale e patogenesi della malattia di Behçet.*** *Lo schema illustra le relazioni tra predisposizione genetica, risposta immunitaria, microbioma orale, attività delle ulcere e condizioni di salute orale (89).*

Come descritto nel Capitolo 3, diverse malattie autoinfiammatorie sono caratterizzate da alterazioni dei sistemi di riconoscimento del pericolo, degli inflammasomi e della produzione di citochine proinfiammatorie. Nel contesto delle ulcerazioni orali, tuttavia, il passaggio dall'alterazione sistemica alla localizzazione del danno nella mucosa rimane soltanto parzialmente chiarito. La presenza di una determinata via infiammatoria non dimostra infatti che essa rappresenti il meccanismo diretto della singola lesione aftosa.

Un esempio è rappresentato dal deficit di mevalonato chinasi, nel quale l'alterazione della via del mevalonato interferisce con la regolazione dell'inflammasoma della pirina, favorendo una maggiore attivazione infiammatoria. Le ulcere orali possono accompagnare gli episodi febbrili e altre manifestazioni, tra cui linfoadenopatia e disturbi gastrointestinali. Il difetto molecolare spiega la predisposizione all'infiammazione sistemica, mentre rimangono meno definiti i passaggi che determinano la localizzazione del danno nella mucosa orale. La comparsa delle ulcere durante le riacutizzazioni è coerente con una partecipazione del cavo orale alla risposta infiammatoria, ma non identifica da sola una specifica via patogenetica (63,70).

Anche la sindrome PFAPA offre elementi a favore di una stretta comunicazione tra immunità innata e adattativa. Lo studio di Stojanov e collaboratori ha evidenziato, durante gli attacchi, modificazioni dell'espressione genica e dei mediatori immunitari compatibili con l'attivazione dell'immunità innata e di una risposta di tipo Th1. Gli autori hanno inoltre osservato una risposta al blocco del recettore dell'IL-1 in un piccolo gruppo di pazienti. Le dimensioni limitate della componente terapeutica dello studio non consentono tuttavia di attribuire all'IL-1 un ruolo esclusivo nella formazione delle afte o di ricavare indicazioni terapeutiche generalizzabili. Le manifestazioni orali devono quindi essere considerate parte di un quadro infiammatorio più ampio, nel quale interagiscono mediatori e popolazioni cellulari differenti (67).

La revisione di Michailou e Perdikogianni del 2025 rafforza l'interpretazione della PFAPA come condizione multifattoriale, nella quale fattori ambientali possono agire su una predisposizione genetica. Il coinvolgimento dell'orofaringe e del tessuto tonsillare ha favorito lo studio di possibili stimoli locali e delle comunità microbiche, senza che sia stato identificato un singolo agente infettivo responsabile della sindrome. Per quanto riguarda l'aftosi, resta quindi necessario distinguere la plausibilità di un rapporto con l'ambiente orofaringeo dalla dimostrazione di una causa diretta (83).

Un ulteriore meccanismo condiviso riguarda la regolazione del fattore di trascrizione NF-κB. Nell'aploinsufficienza di A20, dovuta a varianti patogenetiche di TNFAIP3, la ridotta disponibilità della proteina A20 compromette i meccanismi che normalmente limitano l'attivazione cellulare. Le ulcere mucose assumono particolare interesse perché mostrano come l'insufficienza di un regolatore intracellulare possa tradursi in un fenotipo caratterizzato da infiammazione ricorrente delle superfici di rivestimento (64).

La revisione sistematica di Elhani e collaboratori, comprendente 177 casi di HA20, documenta un'ampia variabilità clinica e una frequente presenza di ulcerazioni mucose, associate in alcuni pazienti a febbre, interessamento gastrointestinale e manifestazioni cutanee, articolari e autoimmuni. Il dato conferma che la perdita di regolazione di NF-κB non determina un fenotipo identico in tutti i pazienti e che l'aploinsufficienza di A20 rappresenta un modello di sovrapposizione tra autoinfiammazione e altre forme di disregolazione immunitaria (77).

Il rapporto tra NF-κB e ulcerazione è ulteriormente evidenziato dall'aploinsufficienza di RELA, che mostra come il danno non derivi necessariamente da un aumento indiscriminato dei segnali infiammatori. Badran e collaboratori hanno descritto una famiglia con ulcerazioni mucocutanee nella quale la riduzione della funzione di RELA si associava a una maggiore suscettibilità dei fibroblasti all'apoptosi indotta dal TNF. In questo caso, il difetto comprende quindi una risposta protettiva insufficiente delle cellule tissutali. Il confronto con il difetto di A20 evidenzia come alterazioni differenti dello stesso sistema di segnalazione possano convergere verso un danno mucoso attraverso

meccanismi diversi. La mucosa deve pertanto essere considerata un tessuto attivamente coinvolto nella patogenesi e non soltanto il bersaglio finale della risposta infiammatoria (65).

Tra le cellule che contribuiscono al danno infiammatorio assumono particolare rilievo i neutrofili, soprattutto nella malattia di Behçet. La loro attivazione può favorire il rilascio di enzimi, specie reattive dell'ossigeno e neutrophil extracellular traps (NET). Questi sistemi, fisiologicamente coinvolti nella difesa contro i microrganismi, possono contribuire al danno tissutale e all'attivazione endoteliale quando risultano eccessivi o scarsamente regolati. La loro rilevanza nella patogenesi sistemica di Behçet non consente tuttavia di interpretare ogni ulcera orale come conseguenza diretta di una vasculite o dell'attività delle NET (90).

Anche l'immunità adattativa contribuisce ad amplificare questi processi. Nella malattia di Behçet sono state descritte alterazioni delle risposte dei linfociti T, con coinvolgimento delle popolazioni Th1 e Th17 e dei sistemi regolatori. Le citochine prodotte possono sostenere il reclutamento e l'attivazione delle cellule dell'immunità innata, creando circuiti di amplificazione reciproca. La componente autoinfiammatoria non esclude pertanto una partecipazione dell'immunità adattativa alla persistenza dell'infiammazione (88).

Anche l'associazione della malattia di Behçet con HLA-B51 e con varianti di ERAP1 suggerisce un contributo dei meccanismi di presentazione e riconoscimento antigenico. Questi dati aiutano a comprendere perché la malattia non possa essere ricondotta esclusivamente all'immunità innata. L'associazione genetica non identifica tuttavia un singolo antigene responsabile delle ulcere e HLA-B51 rimane un fattore di suscettibilità, non una spiegazione sufficiente della malattia né un indicatore diagnostico autonomo dell'aftosi (91).

Una delle evidenze più dirette di meccanismi parzialmente condivisi tra condizioni caratterizzate da aftosi deriva dallo studio di Manthiram e collaboratori. Gli autori hanno identificato nella PFAPA associazioni con varianti situate in prossimità di geni già implicati nella suscettibilità alla malattia di Behçet e all'aftosi ricorrente, tra cui IL12A, STAT4, IL10 e la regione CCR1-CCR3. Questi risultati sostengono una parziale convergenza biologica nella risposta delle mucose. La proposta di uno spettro di condizioni correlate deve però essere interpretata come un modello patogenetico e non come una sequenza obbligata di progressione clinica (78).

Il microbiota orale rappresenta un ulteriore ambito di ricerca. Una revisione sistematica con metanalisi pubblicata nel 2025 ha evidenziato differenze nelle comunità microbiche orali tra pazienti con ulcere aftose ricorrenti e controlli. Le osservazioni risultavano tuttavia influenzate dal tipo di campione analizzato, poiché saliva e mucosa ulcerata non fornivano risultati necessariamente sovrapponibili. L'associazione tra disbiosi e aftosi sostiene l'interesse per l'interazione tra

microrganismi e risposta dell'ospite, ma non consente di stabilire se l'alterazione microbica preceda l'ulcera o ne rappresenti una conseguenza (92).

Una revisione sistematica del 2026 sugli studi di sequenziamento del gene 16S rRNA effettuati su campioni della mucosa ha ulteriormente evidenziato questi limiti. Le alterazioni microbiche risultavano soprattutto associate ai siti ulcerati, mentre la mucosa non ulcerata o guarita tendeva a essere più simile a quella dei controlli. L'eterogeneità metodologica e le ridotte dimensioni dei campioni limitano tuttavia la possibilità di formulare conclusioni definitive. Questi risultati suggeriscono che almeno una parte della disbiosi osservata possa essere locale e dipendente dalla fase della lesione (93).

Il trasferimento delle osservazioni sull'aftosi comune alle malattie autoinfiammatorie richiede pertanto prudenza: un'associazione documentata in una determinata popolazione non dimostra l'esistenza di un meccanismo universale. Sono necessari studi longitudinali in grado di osservare la mucosa prima, durante e dopo la comparsa dell'ulcera, distinguendo le modificazioni che precedono il danno da quelle che lo accompagnano.

Tra le prospettive più recenti rientra inoltre il concetto di trained immunity, o immunità innata addestrata. Tale modello descrive modificazioni metaboliche ed epigenetiche attraverso le quali alcune cellule dell'immunità innata possono rispondere diversamente a stimolazioni successive. Una regolazione inappropriata di questi processi potrebbe contribuire alla persistenza dell'autoinfiammazione, ma il loro ruolo specifico nella recidiva delle ulcere orali non è ancora definito. Non è quindi possibile attribuire la periodicità delle afte a una memoria infiammatoria dimostrata della mucosa (53).

Nel complesso, l'ulcerazione ricorrente può essere interpretata come il risultato di un equilibrio instabile tra difesa immunitaria, danno e mantenimento dell'integrità tissutale. Gli studi genetici documentano suscettibilità condivise, le malattie monogeniche mostrano le conseguenze di specifici difetti molecolari e gli studi sul microbiota descrivono associazioni locali ancora insufficienti a dimostrare rapporti causali. Questi diversi livelli di conoscenza devono rimanere distinti anche nell'interpretazione clinica. Due ulcere morfologicamente simili possono appartenere a condizioni biologicamente differenti, mentre una stessa alterazione immunitaria può produrre manifestazioni diverse tra i pazienti. La comprensione dei meccanismi condivisi acquista quindi valore quando viene integrata con età di esordio, familiarità, andamento degli episodi e sintomi extraorali (65,77,78,93).

4.4 Implicazioni diagnostiche

Le ulcere orali ricorrenti assumono un significato diagnostico particolare quando compaiono nel contesto di una possibile malattia autoinfiammatoria. Pur essendo manifestazioni frequenti anche nella popolazione generale, possono rappresentare uno degli elementi iniziali di un quadro sistemico che diventa riconoscibile soltanto nel tempo. La difficoltà principale consiste nel distinguere un'aftosi isolata da un'ulcerazione associata a una condizione più complessa, senza attribuire automaticamente alle lesioni un significato patologico sistemico.

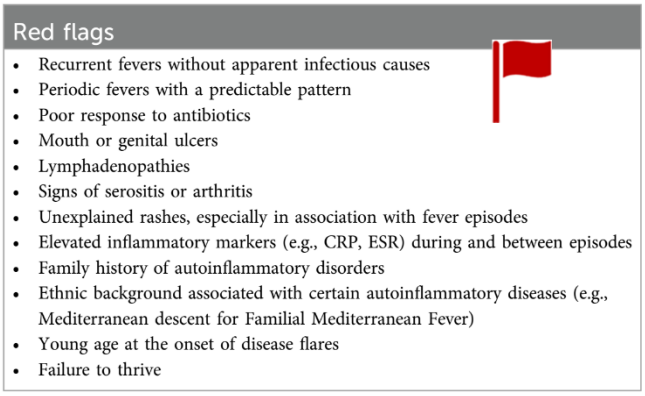
La morfologia aftosa, infatti, non identifica una singola malattia: ulcerazioni simili possono comparire nella stomatite aftosa ricorrente, nella malattia di Behçet e in altre condizioni infiammatorie o ematologiche. Il valore diagnostico dell'osservazione orale dipende quindi soprattutto dall'integrazione con la storia clinica, le manifestazioni extraorali e l'evoluzione del paziente. In questa prospettiva, l'aftosi costituisce un possibile segnale di approfondimento, ma non una dimostrazione autonoma di autoinfiammazione (43).

Il primo passaggio consiste in una descrizione accurata delle lesioni. Devono essere documentati il numero delle ulcere, le dimensioni, la localizzazione, la durata, la dolorabilità e l'eventuale guarigione con esiti cicatriziali. È inoltre necessario distinguere una successione di episodi separati da completa guarigione dalla persistenza della stessa ulcerazione. Questa distinzione orienta il ragionamento diagnostico, poiché una lesione che non guarisce richiede considerazioni differenti rispetto a un'aftosi realmente ricorrente.

L'esame del cavo orale deve comprendere gengive, lingua, palato e mucose labiali e geniene, ricercando alterazioni associate o possibili cause traumatiche. La presenza di una precedente fase vescicolare, di gengivite diffusa, di lesioni cutanee concomitanti o di una possibile correlazione con l'assunzione di farmaci può indirizzare verso diagnosi alternative. La descrizione obiettiva conserva quindi un ruolo fondamentale anche quando il sospetto iniziale riguarda una malattia sistemica (79).

Il sospetto di autoinfiammazione aumenta soprattutto quando alle ulcere si associano episodi febbrili ricorrenti e manifestazioni infiammatorie in altre sedi. Tra gli elementi da considerare figurano linfoadenopatie, dolori articolari, artrite, eruzioni cutanee, sierositi, disturbi gastrointestinali e ulcerazioni genitali. Nei bambini assumono rilievo anche un esordio molto precoce e le alterazioni della crescita. Nessuno di questi elementi è sufficiente, isolatamente, a formulare una diagnosi: il loro significato deriva dalla combinazione, dalla ricorrenza e dall'assenza di una spiegazione alternativa convincente (94).

Tabella 4. ***Segnali clinici che orientano verso il sospetto di autoinfiammazione in età pediatrica.*** *(94).*



Un principio essenziale riguarda la distinzione tra criteri di classificazione e diagnosi clinica. I primi sono sviluppati principalmente per identificare gruppi relativamente omogenei di pazienti nell'ambito della ricerca e non sostituiscono il ragionamento necessario nella pratica assistenziale. Questo limite è esplicitamente richiamato nel lavoro di Gattorno e collaboratori sui criteri Eurofever/PRINTO per le febbri autoinfiammatorie ricorrenti. La loro applicazione presuppone che siano già state considerate ed escluse importanti condizioni alternative. Gli strumenti classificativi aiutano pertanto a organizzare le informazioni, ma acquistano significato soltanto all'interno di una valutazione specialistica coerente (95).

Questo problema è particolarmente evidente nella malattia di Behçet, per la quale non esiste un singolo esame di laboratorio capace di confermare o escludere la diagnosi. Le ulcere orali devono essere interpretate insieme alle eventuali manifestazioni genitali, oculari, cutanee, vascolari e neurologiche. Negli International Criteria for Behçet's Disease, l'aftosi orale contribuisce al punteggio complessivo, ma non è sufficiente da sola a raggiungere la soglia prevista. Inoltre, la positività per HLA-B51 esprime una predisposizione e presenta un'utilità diagnostica limitata quando considerata isolatamente. Anche il test di patergia deve essere inserito nel contesto clinico, poiché la sua sensibilità varia e la negatività non esclude la malattia (81).

In età pediatrica, la diagnosi può essere ulteriormente complicata dalla comparsa non simultanea delle manifestazioni. Un bambino può presentare inizialmente soltanto alcuni elementi del quadro, mentre altri diventano evidenti negli anni successivi. Un esordio molto precoce, una familiarità marcata o manifestazioni atipiche devono inoltre ampliare il ragionamento diagnostico verso condizioni monogeniche che possono mimare la malattia di Behçet. L'osservazione longitudinale permette di comprendere se le manifestazioni rimangano limitate al cavo orale, si organizzino progressivamente in un quadro riconoscibile oppure richiedano una diversa interpretazione (73).

La ricostruzione dell'andamento temporale è decisiva anche nel sospetto di sindrome PFAPA. L'associazione di episodi febbrili stereotipati con faringite, adenite cervicale e possibile aftosi, intervallati da periodi di benessere, rappresenta un importante elemento di orientamento clinico. Non tutti i pazienti presentano afte durante ogni attacco e la loro assenza occasionale non esclude la sindrome. È utile ricostruire la durata della febbre, gli intervalli tra gli episodi e la ripetitività dei sintomi associati, evitando di fondare la valutazione soltanto su una generica anamnesi di episodi febbrili frequenti (54).

Anche la risposta ai corticosteroidi, spesso rapida nella PFAPA, costituisce un elemento di supporto e non una prova diagnostica autonoma. La riduzione della febbre o delle lesioni dopo un trattamento antinfiammatorio non identifica infatti necessariamente una specifica malattia. È opportuno documentare i farmaci assunti e la risposta osservata, lasciando allo specialista l'interpretazione del dato (83).

Nel deficit di mevalonato chinasi, le ulcere possono inserirsi in episodi caratterizzati da febbre, linfoadenopatia e sintomi gastrointestinali, con possibili sovrapposizioni con la PFAPA. Le raccomandazioni SHARE aggiornate nel 2024 sottolineano il ruolo dell'analisi del gene MVK e, nei casi indicati, degli accertamenti biochimici o funzionali. Il dosaggio dell'acido mevalonico urinario, particolarmente informativo durante gli attacchi, può contribuire all'inquadramento, ma non sostituisce l'interpretazione complessiva. La scelta degli accertamenti deve quindi derivare da un sospetto clinico motivato e non dalla sola presenza di aftosi ricorrente (70).

Le implicazioni diagnostiche dell'aftosi sono rilevanti anche nell'aploinsufficienza di A20, soprattutto quando le ulcerazioni si associano a febbre, infiammazione intestinale, manifestazioni cutanee o altre forme di disregolazione immunitaria. La notevole variabilità del fenotipo rende poco affidabile la ricerca di una presentazione clinica unica e invariabile. La familiarità può orientare il sospetto, ma la sua assenza non esclude la condizione. Nei pazienti con caratteristiche suggestive, considerare questa possibilità consente di evitare che tutte le ulcerazioni orogenitali vengano ricondotte alla malattia di Behçet senza valutare l'eventuale presenza di un difetto monogenico sottostante (77).

L'utilità della genetica nei quadri simili a Behçet è stata evidenziata anche in popolazioni selezionate in ambito specialistico. L'approfondimento molecolare può modificare l'interpretazione di un fenotipo apparentemente riconducibile alla malattia, con possibili implicazioni prognostiche, terapeutiche e per la consulenza familiare. Questi risultati non possono tuttavia essere trasferiti alla popolazione generale con afte ricorrenti: precocità dell'esordio, gravità, familiarità e associazioni cliniche insolite risultano più informative della sola frequenza delle ulcerazioni (96).

L’esecuzione di indagini genetiche introduce inoltre problemi interpretativi. Le linee guida ISSAID/EMQN richiamano la necessità di correlare i risultati al fenotipo, alle modalità di trasmissione e, quando possibile, alla segregazione familiare. Una variante di significato incerto non equivale alla dimostrazione della causa della malattia e, analogamente, un risultato negativo non esclude ogni possibile condizione autoinfiammatoria. La genetica rappresenta quindi uno strumento di conferma e approfondimento, il cui valore dipende dalla qualità dell’inquadramento clinico che precede e accompagna l’analisi (97).

Gli accertamenti di laboratorio devono essere selezionati per rispondere a quesiti specifici. Nei pazienti con sospetta infiammazione sistemica, l’emocromo con formula e gli indici di fase acuta possono contribuire a documentare l’attività del processo. Può risultare utile confrontare i risultati ottenuti durante gli episodi con quelli rilevati nei periodi di benessere, per riconoscere l’eventuale persistenza di infiammazione subclinica. Nessuno di questi parametri, tuttavia, costituisce un test generale in grado di distinguere un’afta comune da un’afta associata ad autoinfiammazione (69).

La lettura degli esami dipende anche dal momento del prelievo. Valori normali in una fase asintomatica non descrivono necessariamente ciò che avviene durante un attacco, mentre un incremento della proteina C-reattiva non identifica da solo la causa dell’infiammazione. Per questo motivo è utile una documentazione temporale che colleghi febbre, lesioni, sintomi associati ed esami già eseguiti. Nell’ambito orale, fotografie datate e descrizioni delle sedi possono integrare il diario degli episodi, specialmente quando le ulcere sono già guarite al momento della visita specialistica. Questa documentazione ha valore di supporto e non sostituisce l’esame diretto (94).

Una diagnosi differenziale di particolare rilievo è rappresentata dalla neutropenia ciclica, condizione ematologica che può associarsi a febbre, ulcerazioni orali e infiammazione gengivale. La sua considerazione evita di interpretare ogni associazione tra aftosi e febbre periodica come espressione di una sindrome autoinfiammatoria. Quando il sospetto riguarda un andamento ciclico, un singolo emocromo può non essere sufficiente e può rendersi necessaria una valutazione seriale organizzata in ambito medico. La presenza di alterazioni gengivali o parodontali importanti, soprattutto se accompagnate da infezioni ricorrenti, deve quindi essere riportata con precisione e non considerata un reperto secondario rispetto all’aftosi (98).

Il percorso diagnostico deve mantenere aperta anche la possibilità di cause più comuni o appartenenti ad altri ambiti. Tra queste rientrano ulcerazioni traumatiche, infezioni, reazioni a farmaci, carenze nutrizionali e malattie gastrointestinali. Nell’età pediatrica, la distribuzione delle lesioni e l’associazione con manifestazioni cutanee o gengivite possono orientare verso condizioni infettive differenti dall’aftosi. I sintomi intestinali persistenti e le alterazioni della crescita richiedono invece una valutazione mirata, senza essere attribuiti automaticamente all’autoinfiammazione.

L’approfondimento deve pertanto seguire gli indizi clinici, evitando sia l’esecuzione indiscriminata di esami sia l’esclusione frettolosa di una malattia sistemica (79).

La biopsia presenta un ruolo selettivo. Non rappresenta un esame capace di identificare sistematicamente la causa delle comuni ulcere aftose ricorrenti, ma diventa importante quando la lesione è persistente, atipica o non spiegata dall’anamnesi e dall’esame clinico. Il consenso di Zeng e collaboratori del 2022 propone di considerarla nelle ulcerazioni di diagnosi incerta che persistono oltre due settimane o non rispondono a un iniziale trattamento appropriato. L’obiettivo è soprattutto ricercare o escludere condizioni differenti, comprese neoplasie, malattie bollose e processi granulomatosi.

Nel sospetto di una malattia autoinfiammatoria, pertanto, l’esame istologico non deve essere inteso come una conferma automatica dell’ipotesi, ma come parte della diagnosi differenziale quando le caratteristiche della lesione lo richiedono. Anche la scelta della sede e della modalità di prelievo dipende dal quesito diagnostico; nel sospetto di malattie immunobollose, ad esempio, possono essere necessari campioni destinati a indagini differenti dall’istologia convenzionale. Il coordinamento tra clinico e laboratorio è quindi essenziale affinché l’accertamento produca informazioni realmente utili (31).

Non tutti i pazienti con febbre ricorrente e manifestazioni infiammatorie raggiungono immediatamente una diagnosi definita. La letteratura descrive il gruppo eterogeneo delle sindromi da febbre ricorrente indifferenziata, spesso indicate con l’acronimo SURF, nelle quali il quadro non soddisfa le caratteristiche della PFAPA e non è disponibile una diagnosi molecolare conclusiva. Questa categoria evidenzia i limiti delle classificazioni attuali e la necessità di un’osservazione specialistica nel tempo. Non deve però diventare un’etichetta da applicare alla semplice associazione tra afte e febbre occasionale, poiché presuppone un percorso di valutazione e l’esclusione delle principali alternative (87).

Il follow-up conserva quindi una funzione diagnostica oltre che assistenziale. Nei pazienti con aftosi complessa, la rivalutazione periodica permette di verificare la comparsa di nuove manifestazioni e aggiornare l’interpretazione iniziale. Non sono disponibili parametri clinici o laboratoristici capaci di prevedere con affidabilità individuale l’evoluzione verso la malattia di Behçet. La sorveglianza non deve pertanto essere presentata come attesa di una progressione inevitabile, ma come possibilità di riconoscere tempestivamente eventuali cambiamenti (43).

La valutazione deve inoltre tenere conto delle conseguenze di un eventuale interessamento d’organo. Nel sospetto di Behçet, la comparsa di disturbi visivi, dolore oculare o altre manifestazioni suggestive richiede un approfondimento specialistico tempestivo, senza attendere che il quadro orale diventi più caratteristico. In età pediatrica, la collaborazione tra professionisti è particolarmente utile per

riconoscere manifestazioni che il bambino può descrivere con difficoltà. Le ulcere possono rappresentare il motivo iniziale della consultazione, ma la priorità assistenziale deve essere determinata dall'insieme dei reperti (73).

In questo percorso, l'igienista dentale può contribuire soprattutto attraverso l'osservazione ripetuta del cavo orale, la documentazione delle lesioni e la comunicazione con l'odontoiatra. La letteratura sulle manifestazioni orali delle malattie reumatiche e immunomediate sottolinea il valore del riconoscimento dei segni del cavo orale nell'inquadramento complessivo del paziente. Applicato all'attività di igiene dentale, questo principio si traduce nella raccolta accurata delle informazioni riferite, nella segnalazione delle recidive e nell'attenzione alle manifestazioni gengivali o mucose associate. Il contributo dell'igienista consiste nel rendere disponibili osservazioni utili al percorso diagnostico, mentre la formulazione della diagnosi sistemica e l'indicazione agli accertamenti competono ai professionisti responsabili della valutazione clinica. La continuità delle visite può permettere di riconoscere cambiamenti che una singola osservazione non evidenzia, come un aumento della frequenza delle ulcere, una modifica delle sedi, una guarigione più lenta o un'associazione riferita con episodi febbrili. Una documentazione ordinata facilita il confronto e riduce il rischio che ogni episodio venga considerato come un evento indipendente. Il significato diagnostico delle ulcere ricorrenti emerge infatti dalla relazione tra osservazioni successive, storia del paziente e valutazioni specialistiche, più che da una singola caratteristica della lesione (80).

Capitolo 5 – Implicazioni cliniche e ruolo dell'igienista dentale

5.1 Identificazione dei segni di sospetto sistemico

Le ulcere orali ricorrenti rappresentano una condizione frequente nella pratica odontoiatrica e, nella maggior parte dei casi, presentano un decorso benigno e autolimitante. Tuttavia, lesioni clinicamente simili alle comuni afte possono comparire nell'ambito di malattie gastrointestinali, ematologiche, immunitarie, autoimmuni e autoinfiammatorie. Per questo motivo, durante le sedute di igiene orale, l'osservazione di ulcerazioni recidivanti non dovrebbe limitarsi alla valutazione della singola lesione, ma essere inserita nel quadro complessivo del paziente.

L'igienista dentale, grazie alla periodicità dei richiami e alla possibilità di osservare nel tempo i cambiamenti della mucosa orale e dei tessuti parodontali, può contribuire all'identificazione precoce dei segni che rendono opportuno un approfondimento odontoiatrico o medico. Il suo compito non consiste nel formulare una diagnosi sistemica, ma nel riconoscere un quadro potenzialmente atipico, documentarlo accuratamente e indirizzare il paziente verso il professionista competente. Capitolo 5

La prima distinzione da effettuare riguarda l'aftosi orale ricorrente isolata e le ulcerazioni aftoidi associate a una condizione sistemica. L'aftosi ricorrente classica si manifesta generalmente in soggetti altrimenti sani, con ulcere dolorose, rotondeggianti od ovalari, ricoperte da una pseudomembrana bianco-giallastra e circondate da un alone eritematoso. Le lesioni minori interessano soprattutto la mucosa non cheratinizzata, come la mucosa labiale e geniena, il pavimento orale, la superficie ventrale della lingua e il palato molle, e tendono a risolversi spontaneamente in circa una o due settimane senza lasciare cicatrici. La comparsa su mucosa cheratinizzata, la persistenza prolungata, i margini irregolari, la necrosi, la guarigione cicatriziale, l'elevato numero di lesioni o una modificazione improvvisa del consueto andamento clinico richiedono invece maggiore attenzione (24,30).

L'identificazione dei segni di sospetto deve partire da un'anamnesi strutturata. L'igienista dovrebbe chiedere quando siano comparse le prime ulcere, con quale frequenza si ripresentino, quanto durino, se guariscano completamente tra un episodio e l'altro e se la loro frequenza o gravità siano aumentate nel tempo. È utile registrare il numero, le dimensioni, la sede, il dolore, l'eventuale presenza di cicatrici e l'interferenza con alimentazione, fonazione, deglutizione e igiene orale.

Devono essere indagate anche la familiarità, l'eventuale relazione con traumi locali, stress, ciclo mestruale, alimenti, prodotti per l'igiene orale e assunzione di farmaci. Un esordio improvviso in età adulta, soprattutto in un soggetto che non aveva mai sofferto di aftosi, merita un approfondimento più accurato rispetto a una storia stabile iniziata nell'infanzia o nell'adolescenza (24,30,99).

Durante l'anamnesi è particolarmente importante ricercare sintomi che il paziente potrebbe non collegare spontaneamente alle manifestazioni orali. Tra questi rientrano febbre ricorrente, stanchezza marcata, perdita di peso, sudorazioni notturne, infezioni frequenti, disturbi intestinali persistenti, diarrea, dolore addominale, sangue nelle feci, artralgie, tumefazioni articolari, lesioni cutanee, ulcere genitali, dolore oculare, fotofobia, arrossamento degli occhi, offuscamento visivo, faringiti ricorrenti e linfoadenopatie cervicali.

È utile chiedere anche se gli episodi si presentino secondo una periodicità riconoscibile e se, tra un attacco e l'altro, il paziente ritorni completamente asintomatico. La presenza di episodi infiammatori relativamente regolari, separati da intervalli di benessere, può orientare verso una sindrome autoinfiammatoria e deve essere comunicata all'odontoiatra e al medico curante (24,100).

L'esame obiettivo deve interessare l'intera cavità orale e non soltanto l'area indicata dal paziente. È opportuno seguire una sequenza sistematica, osservando labbra, mucosa labiale e geniena, fornici, dorso e margini laterali della lingua, superficie ventrale, pavimento orale, palato duro e molle, orofaringe e tessuti gengivali. Devono essere rilevati anche eventuali edema delle labbra, fissurazioni, cheilite angolare, mucosa ad acciottolato, appendici mucose, aree eritematose, erosioni, vescicole, candidosi, petecchie, sanguinamento spontaneo, gengivite desquamativa, aumento di volume gengivale e perdita di attacco parodontale non proporzionata alla quantità di biofilm.

L'esame extraorale può comprendere, nei limiti delle competenze professionali, l'osservazione di tumefazioni, asimmetrie, lesioni cutanee visibili e linfonodi cervicali aumentati di volume, reperti che dovranno essere rivalutati dall'odontoiatra.

Un elemento importante è rappresentato dal rapporto tra quantità di biofilm e gravità dell'infiammazione. Nella gengivite comune, la rimozione della placca e dei fattori ritentivi determina generalmente un miglioramento clinico. Se, nonostante un adeguato controllo del biofilm e una corretta terapia causale, persistono eritema intenso, ulcerazioni, sanguinamento, edema o distruzione parodontale, devono essere considerate anche condizioni non indotte esclusivamente dal biofilm. Le malattie immunomediate, autoinfiammatorie ed ematologiche possono infatti interessare la gengiva e simulare o aggravare una comune patologia parodontale. La mancata proporzionalità tra quantità di placca e severità delle lesioni rappresenta quindi un elemento utile per orientare verso un approfondimento diagnostico (101).

Anche le caratteristiche temporali rivestono un notevole valore. Episodi molto ravvicinati, lesioni quasi continue, tempi di guarigione superiori a quelli attesi, aumento progressivo delle dimensioni oppure comparsa contemporanea di ulcerazioni con morfologia differente non corrispondono al quadro più comune di aftosi minore. Il consensus di Bhargava e collaboratori considera segnali di allarme le recidive settimanali o mensili, la mancata guarigione oltre sei settimane, la base necrotica,

i margini irregolari, la presenza contemporanea di ulcere differenti e il coinvolgimento della mucosa cheratinizzata (99). Questi elementi non rappresentano criteri diagnostici autonomi e non identificano una specifica malattia, ma giustificano una valutazione specialistica.

La persistenza di una singola ulcerazione richiede un percorso differente rispetto all'aftosi recidivante. Una lesione che non mostra una chiara tendenza alla guarigione dopo circa due settimane oppure presenta indurimento, margini rilevati o irregolari, sanguinamento inspiegato, dolore ingravescente, parestesie, disfagia o linfoadenopatia cervicale deve essere segnalata tempestivamente all'odontoiatra. In questi casi, l'obiettivo prioritario è escludere una lesione potenzialmente maligna o un'altra patologia ulcerativa cronica. L'igienista non deve attendere il successivo richiamo programmato né reiterare trattamenti sintomatici in assenza di una diagnosi. L'invio a un odontoiatra con competenze in medicina orale, a uno specialista in medicina orale, a un patologo orale o a un chirurgo maxillo-facciale consente di valutare l'eventuale necessità di biopsia e di ulteriori indagini.

Tra le condizioni sistemiche da considerare, la malattia di Behçet occupa una posizione rilevante per la frequenza delle manifestazioni orali. Le ulcere possono precedere di anni il coinvolgimento di altri organi e, dal punto di vista morfologico, non sempre sono distinguibili dalle comuni afte. Un recente consenso internazionale basato sul metodo Delphi ha confermato che l'aspetto della lesione, considerato isolatamente, non consente una separazione affidabile tra aftosi ricorrente e ulcere associate alla malattia di Behçet (102).

Il sospetto deriva quindi dalla combinazione con ulcere genitali o relative cicatrici, manifestazioni cutanee, uveite, disturbi vascolari, neurologici o articolari. Una revisione sistematica del 2025 ha rilevato che la malattia di Behçet rimane complessivamente poco frequente tra le persone con aftosi ricorrente, pur essendo maggiormente rappresentata nelle popolazioni comprese tra il bacino del Mediterraneo e l'Estremo Oriente (103). Questo dato invita a evitare sia la sottovalutazione sia l'allarmismo: le afte, considerate isolatamente, non equivalgono a una diagnosi di Behçet.

I sintomi oculari associati ad aftosi e ulcerazioni genitali meritano particolare attenzione. Dolore oculare, fotofobia, marcato arrossamento o riduzione della vista possono essere espressione di un'infiammazione oculare e richiedono una valutazione medica tempestiva, soprattutto quando compaiono in un paziente con sospetta malattia di Behçet. Durante l'anamnesi è preferibile formulare domande semplici e non suggestive, chiedendo, ad esempio, se il paziente abbia avuto episodi di "occhio rosso doloroso" o alterazioni improvvise della vista. La presenza di tali sintomi deve essere annotata e comunicata senza attribuirle autonomamente un significato diagnostico.

Nel bambino e nel giovane adulto, l'associazione tra afte, febbre ricorrente, faringite e adenopatia laterocervicale può far sospettare la sindrome PFAPA. Gli attacchi tendono a presentarsi con una periodicità relativamente regolare e sono generalmente intervallati da periodi di completo benessere.

Un simile andamento, soprattutto se documentato fin dall'infanzia, non deve essere interpretato come una successione casuale di infezioni del cavo orale o delle vie respiratorie.

Altre malattie autoinfiammatorie possono associare alle ulcere orali linfoadenopatia cervicale dolorosa, edema periorbitario, faringite, condrite auricolare o nasale e ipoacusia. La revisione sistematica di Mallo-Miranda e Morales-Angulo evidenzia manifestazioni orali e del distretto testa-collo nella PFAPA, nel deficit di mevalonato chinasi, nella TRAPS, nell'aploinsufficienza di A20 e in altre condizioni autoinfiammatorie (100). In presenza di febbri ricorrenti e manifestazioni multisistemiche, l'invio può coinvolgere pediatra, internista, reumatologo o immunologo clinico.

Le malattie infiammatorie croniche intestinali costituiscono un'altra associazione importante. Nella malattia di Crohn possono essere osservate afte, cheilite angolare, edema labiale, fissurazioni profonde, mucosa ad acciottolato, appendici mucose e gengivite. Alcune manifestazioni orali possono precedere i sintomi intestinali, specialmente nei pazienti più giovani. La revisione sistematica di Pecci-Lloret e collaboratori ha identificato ulcere, gengivite e cheilite angolare tra i reperti orali più frequentemente descritti nella malattia di Crohn (104). L'osservazione di afte associate a dolore addominale, diarrea persistente, sangue nelle feci, calo ponderale, ritardo di crescita o tumefazione labiale persistente dovrebbe quindi indurre l'igienista a informare l'odontoiatra e a favorire un approfondimento medico. Anche in questo caso, l'afta isolata presenta scarsa specificità; è l'insieme dei reperti a rendere significativo il sospetto.

Nella malattia celiaca, l'aftosi ricorrente può associarsi a difetti simmetrici dello smalto, ritardo dell'eruzione, cheilite angolare, glossite atrofica, xerostomia e disturbi gastrointestinali o carenziali. Una revisione sistematica pediatrica ha rilevato una maggiore prevalenza di diverse manifestazioni orali nei bambini e negli adolescenti con celiachia e ha sottolineato che i reperti del cavo orale possono precedere quelli gastrointestinali (105). Una successiva revisione di scopo, comprendente oltre cento studi, ha confermato che aftosi ricorrente e difetti di sviluppo dello smalto sono tra le associazioni più frequentemente analizzate (106).

La distribuzione cronologica e simmetrica delle alterazioni dello smalto è particolarmente utile perché suggerisce un disturbo intervenuto durante l'amelogenesi, mentre una singola opacità localizzata è più facilmente riconducibile a cause locali. Il riscontro non autorizza a consigliare autonomamente una dieta priva di glutine: il paziente deve essere indirizzato al medico, poiché l'eliminazione del glutine prima degli accertamenti può interferire con il percorso diagnostico.

Le carenze ematiniche rappresentano un ulteriore ambito da considerare. Una metanalisi pubblicata nel 2024 ha riscontrato, nei pazienti con aftosi ricorrente, una maggiore frequenza di ridotti livelli di vitamina B12, ferritina ed emoglobina rispetto ai controlli (46). L'associazione statistica non dimostra che ogni afta sia causata da una carenza e non giustifica l'assunzione indiscriminata di integratori.

Tuttavia, afte recidivanti accompagnate da pallore della mucosa, glossite atrofica, cheilite angolare, debolezza, affaticabilità, dispnea da sforzo o dieta restrittiva rendono ragionevole una valutazione medica. Gli eventuali esami devono essere prescritti e interpretati dal professionista competente in relazione alla storia clinica.

Un quadro caratterizzato da ulcerazioni ricorrenti, febbre, gengivite severa, infezioni frequenti e rapido deterioramento parodontale può far sospettare un'alterazione quantitativa o funzionale dei neutrofili. La neutropenia ciclica, ad esempio, può manifestarsi con oscillazioni regolari della conta neutrofilica, episodi febbrili, ulcere orali, faringite, adenopatia cervicale e infiammazione gengivale. La revisione di Choi sottolinea l'associazione tra difetti neutrofilici, ulcerazioni orali e patologie parodontali severe, pur evidenziando che il ruolo dei neutrofili nell'aftosi idiopatica rimane complesso e non completamente definito (26). In ambito pediatrico, una revisione sistematica recente ha individuato gengivite cronica, parodontite, ulcerazioni e perdita ossea orizzontale tra i reperti descritti nei pazienti neutropenici, specificando tuttavia che tali segni sono suggestivi e non diagnostici (107).

5.2 Collaborazione interdisciplinare

La collaborazione interdisciplinare rappresenta un elemento fondamentale nella gestione del paziente con ulcere orali ricorrenti, soprattutto quando le lesioni sono frequenti, particolarmente dolorose, persistenti, resistenti al trattamento locale oppure associate a segni e sintomi suggestivi di un coinvolgimento sistemico.

Le ulcerazioni della mucosa orale non costituiscono infatti una diagnosi univoca, ma un reperto clinico comune a condizioni differenti, tra cui traumi, infezioni, reazioni avverse ai farmaci, carenze ematiniche, malattie gastrointestinali, patologie immunomediate e sindromi autoinfiammatorie. La notevole sovrapposizione morfologica tra queste condizioni rende spesso impossibile stabilire la causa della lesione basandosi esclusivamente sull'aspetto clinico. Il percorso assistenziale richiede pertanto l'integrazione delle competenze dell'igienista dentale, dell'odontoiatra, dello specialista in medicina orale, del medico di medicina generale o del pediatra e, quando indicato, di altri specialisti (30,108,109).

La collaborazione interdisciplinare non consiste semplicemente nell'inviare il paziente da un professionista all'altro, ma nella costruzione di un percorso nel quale le informazioni raccolte in ambito odontoiatrico siano comunicate in maniera completa e integrate con i dati clinici, laboratoristici e strumentali acquisiti in ambito medico. Questo aspetto è particolarmente importante perché le manifestazioni orali possono precedere la diagnosi di una malattia sistemica.

Nell'ambito del team, l'igienista dentale si trova in una posizione favorevole per intercettare precocemente eventuali anomalie. I controlli periodici di igiene orale consentono infatti un'osservazione ripetuta della mucosa e rendono possibile rilevare variazioni che potrebbero non essere visibili durante una singola visita odontoiatrica o medica.

Il contributo dell'igienista riguarda l'osservazione, la raccolta anamnestica, la documentazione e la segnalazione del reperto all'odontoiatra; non comprende invece la formulazione autonoma di una diagnosi sistemica o la prescrizione di indagini e terapie mediche. Tale limite non riduce l'importanza del suo ruolo, poiché una descrizione accurata della lesione e della sua evoluzione può offrire informazioni rilevanti al professionista responsabile dell'inquadramento diagnostico.

L'osservazione dovrebbe essere condotta in modo sistematico, registrando il numero delle ulcerazioni, la sede, le dimensioni, la forma, la profondità apparente, la presenza dell'alone eritematoso, le caratteristiche del fondo, il dolore riferito, il tempo di guarigione e l'eventuale formazione di cicatrici. È inoltre utile documentare la distribuzione delle lesioni e distinguere il coinvolgimento prevalente della mucosa non cheratinizzata da quello della mucosa cheratinizzata. Questi elementi non sono sufficienti, da soli, a individuare l'eziologia, ma consentono di descrivere correttamente il quadro e di confrontare gli episodi successivi.

Alla descrizione della lesione deve accompagnarsi un'anamnesi mirata. L'igienista dentale può chiedere al paziente quando siano iniziate le recidive, quanto frequentemente compaiano, quanto durino e se esistano periodi completamente liberi da sintomi. Deve inoltre rilevare se gli episodi coincidano con febbre, faringite, adenopatia cervicale, stanchezza, dolore articolare, alterazioni cutanee, sintomi oculari, disturbi gastrointestinali o ulcerazioni in altre sedi. Altre informazioni utili comprendono variazioni di peso, modificazioni dell'alvo, sanguinamento intestinale, terapie farmacologiche recenti, familiarità per malattie infiammatorie o febbri periodiche e presenza di carenze nutrizionali già diagnosticate. La raccolta di tali dati non serve a formulare una diagnosi medica, ma a riconoscere le situazioni nelle quali il problema orale non dovrebbe essere gestito esclusivamente come una stomatite aftosa idiopatica (30,108,109).

La documentazione fotografica, quando effettuata nel rispetto delle procedure previste per l'acquisizione e la conservazione delle immagini cliniche, può migliorare la comunicazione tra i professionisti. Molti pazienti giungono alla visita quando le ulcere sono già in fase di guarigione oppure durante un intervallo privo di lesioni. Le fotografie scattate nel corso dell'episodio, accompagnate dalla data e dalle informazioni sulla durata, permettono all'odontoiatra o allo specialista di valutare un quadro che altrimenti sarebbe disponibile soltanto attraverso il ricordo del paziente.

È utile affiancare alle immagini un diario delle recidive, nel quale annotare l'esordio, la durata, il numero approssimativo delle lesioni, l'intensità del dolore, i sintomi extraorali e i trattamenti utilizzati. Tali dati facilitano il riconoscimento di un andamento periodico e consentono di valutare più attendibilmente l'efficacia delle misure terapeutiche.

Il primo confronto avviene generalmente tra igienista dentale e odontoiatra. Quest'ultimo valuta il quadro clinico, formula le ipotesi diagnostiche di competenza, decide se siano necessarie ulteriori indagini e stabilisce l'eventuale invio allo specialista in medicina orale. Il ricorso a quest'ultimo è particolarmente appropriato quando le lesioni presentano un aspetto atipico, non guariscono nei tempi previsti, mostrano un'evoluzione progressiva, si accompagnano ad altre alterazioni della mucosa oppure non rispondono alle terapie comunemente impiegate.

Quando una lesione persiste, presenta indurimento, margini irregolari, sanguinamento non spiegato o una progressiva modificazione, la priorità è escludere condizioni differenti dalla stomatite aftosa ricorrente. In tale situazione, l'igienista deve segnalare tempestivamente il reperto all'odontoiatra, evitando rassicurazioni premature. Sarà il professionista competente a stabilire la necessità e i tempi di una biopsia o di un invio specialistico. Questo passaggio dimostra come la collaborazione non abbia soltanto una funzione organizzativa, ma rappresenti anche una misura di sicurezza clinica (31,108).

Il medico di medicina generale e, nel paziente pediatrico, il pediatra costituiscono riferimenti importanti per l'inquadramento generale. In presenza di elementi sospetti possono valutare la storia clinica complessiva, eseguire l'esame obiettivo generale e prescrivere, quando ritenuto opportuno, accertamenti ematochimici mirati. L'utilità degli esami dipende dal contesto clinico: non tutte le persone con ulcere ricorrenti necessitano degli stessi test e l'assenza di una selezione basata sull'anamnesi può condurre a indagini non pertinenti.

Il rapporto con il gastroenterologo assume particolare rilievo quando alle ulcerazioni si associano dolore addominale persistente, diarrea cronica, sangue nelle feci, perdita di peso, anemia, ritardo della crescita o altri elementi compatibili con una malattia infiammatoria intestinale. Le manifestazioni orali possono essere osservate nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa e, in alcuni pazienti, possono precedere i sintomi intestinali.

Tra i reperti descritti figurano ulcere simil-aftose, edema, lesioni lineari profonde, aspetto acciottolato della mucosa, mucogengivite e pliche mucose iperplastiche (111-113). Questi segni devono tuttavia essere interpretati con prudenza. Una recente revisione sistematica con metanalisi ha stimato una prevalenza aggregata delle ulcerazioni orali pari a circa il 20% nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali, ma nelle analisi comparative non sono emerse differenze statisticamente significative rispetto ai controlli per gli esiti orali considerati; gli autori hanno inoltre rilevato una notevole

eterogeneità tra gli studi (114). La presenza di un'afta non dimostra pertanto l'esistenza di una malattia intestinale, ma acquista maggiore significato quando inserita in un quadro anamnestico e clinico coerente.

Per l'igienista dentale ciò significa aggiornare periodicamente l'anamnesi gastrointestinale, documentare l'evoluzione delle lesioni e comunicare eventuali cambiamenti all'odontoiatra, che valuterà il confronto con il medico curante o con lo specialista.

Il reumatologo, l'internista, il dermatologo, l'oculista e, in determinate situazioni, l'immunologo rivestono un ruolo essenziale nei pazienti con sospetta malattia di Behçet. Tale condizione può coinvolgere contemporaneamente o in momenti differenti la mucosa orale e genitale, la cute, gli occhi, le articolazioni, il sistema vascolare, l'apparato gastrointestinale e il sistema nervoso.

Le ulcerazioni orali sono molto frequenti e possono precedere le altre manifestazioni, ma non sono di per sé specifiche. La loro interpretazione richiede quindi il confronto con i reperti provenienti dai diversi organi interessati. Le più recenti raccomandazioni EULAR per la gestione della malattia di Behçet ribadiscono l'importanza dell'approccio multidisciplinare, dell'educazione del paziente, delle decisioni condivise e di una terapia adattata agli organi interessati, all'attività della malattia e al rischio di danno (116).

In questo contesto, la collaborazione non ha soltanto lo scopo di contribuire alla diagnosi, ma deve proseguire durante il follow-up. La comparsa di sintomi oculari, neurologici o vascolari può richiedere una valutazione urgente, mentre l'andamento delle lesioni mucocutanee può contribuire alla valutazione dell'attività clinica complessiva.

Nel bambino, la comparsa periodica di afte insieme a febbre, faringite e adenite cervicale può orientare verso la sindrome PFAPA. La diagnosi è clinica e richiede una valutazione pediatrica, poiché devono essere considerate anche infezioni ricorrenti, neutropenia ciclica e altre sindromi febbrili. In questa situazione, la qualità della comunicazione tra équipe odontoiatrica e pediatra è determinante. È utile riferire se le afte compaiano contemporaneamente alla febbre, quanto durino gli episodi, con quale intervallo si ripetano e se il bambino ritorni in buone condizioni tra un attacco e l'altro. Una semplice segnalazione di "afte frequenti" offre poche informazioni, mentre una registrazione cronologica degli episodi può contribuire alla valutazione del carattere periodico (117,118).

La collaborazione con il dermatologo è indicata quando alle ulcerazioni orali si associano lesioni cutanee, bolle, erosioni, eritema nodoso, porpora o alterazioni degli annessi cutanei. Lo specialista in medicina orale e l'anatomopatologo assumono invece un ruolo specifico nei quadri persistenti o atipici. L'esame istopatologico non è normalmente necessario per diagnosticare una stomatite aftosa ricorrente tipica, poiché i reperti sono generalmente aspecifici; diventa invece utile quando occorre

escludere una patologia vescicolo-bollosa, un processo granulomatoso, un'infezione, una neoplasia o un'altra condizione della mucosa (31,108).

La collaborazione interdisciplinare è necessaria anche dopo la formulazione della diagnosi. Le terapie sistemiche impiegate nelle malattie infiammatorie e autoinfiammatorie possono modificare la risposta immunitaria, la suscettibilità alle infezioni e la guarigione dei tessuti. L'igienista dentale contribuisce aggiornando l'anamnesi farmacologica a ogni richiamo e segnalando variazioni quali l'introduzione di corticosteroidi sistemici, immunosoppressori o farmaci biologici. Non è appropriato sospendere o modificare autonomamente tali terapie.

La comunicazione deve procedere anche nella direzione opposta. Il medico che segue la patologia sistemica dovrebbe essere informato quando il paziente presenta infezioni orali, un marcato peggioramento delle ulcerazioni, difficoltà nell'alimentazione o una riduzione dell'igiene dovuta al dolore. L'équipe odontoiatrica può descrivere l'andamento del quadro orale e riferire la risposta agli interventi locali, mentre il medico valuta se tali variazioni siano correlate all'attività della malattia, agli effetti della terapia o a una condizione indipendente.

Per rendere efficace questa comunicazione è utile adottare un metodo strutturato. La segnalazione dovrebbe includere il motivo dell'invio, la descrizione delle lesioni, la data di comparsa, la frequenza delle recidive, le fotografie disponibili, i sintomi associati, i farmaci assunti e gli interventi già effettuati. È opportuno formulare una richiesta clinica precisa, ad esempio chiedendo di valutare un possibile coinvolgimento sistemico in presenza di determinati segni, senza anticipare diagnosi non ancora dimostrate.

Nel follow-up, l'igienista dentale può utilizzare parametri ripetibili per riferire l'evoluzione del quadro: numero di episodi in un determinato intervallo, durata media delle lesioni, intensità del dolore riferito, interferenza con alimentazione e igiene orale, eventuali cicatrici e risposta alle terapie prescritte. L'uso degli stessi parametri nei controlli successivi consente di distinguere un reale miglioramento da variazioni occasionali.

L'educazione del paziente deve essere condivisa e coerente tra i componenti del team. Indicazioni discordanti possono ridurre la fiducia e favorire l'uso improprio di farmaci o rimedi irritanti. L'odontoiatra e il medico definiscono il trattamento, mentre l'igienista può rinforzare le istruzioni, verificare che il paziente abbia compreso le modalità di applicazione dei prodotti topici prescritti e adattare le misure di igiene orale alla fase sintomatica.

Il paziente deve inoltre conoscere i cambiamenti che richiedono una nuova valutazione. Tra questi rientrano una lesione che non guarisce, un aumento improvviso del numero o della durata delle ulcere, l'esordio di febbre periodica, una perdita di peso non intenzionale, disturbi gastrointestinali persistenti, sintomi oculari, ulcere genitali, manifestazioni cutanee o dolori articolari. La

comunicazione deve essere equilibrata: la maggior parte delle ulcerazioni ricorrenti non è espressione di una malattia grave, ma alcune associazioni cliniche giustificano un approfondimento.
Le evidenze disponibili non definiscono un unico modello interdisciplinare valido per tutti i pazienti con ulcere orali ricorrenti e sono ancora limitati gli studi che valutano direttamente percorsi coordinati comprendenti specificamente l'igienista dentale. La letteratura sostiene tuttavia tre principi fondamentali: le ulcerazioni ricorrenti presentano un'ampia diagnosi differenziale; le manifestazioni orali possono precedere alcuni quadri sistemici; la gestione delle patologie multisistemiche richiede il contributo coordinato di più professionisti (108,110,115,116).

5.3 Educazione e gestione del paziente

L'educazione del paziente rappresenta una componente essenziale della gestione delle ulcere orali ricorrenti, poiché il carattere episodico della condizione richiede che una parte rilevante dell'assistenza venga svolta autonomamente tra una visita e l'altra. Il paziente deve essere messo nelle condizioni di comprendere la natura del problema, riconoscere l'inizio di un nuovo episodio, utilizzare correttamente le terapie prescritte, limitare i fattori irritativi locali e sapere quando sia necessario richiedere una rivalutazione professionale.
Questo processo assume particolare importanza nella stomatite aftosa ricorrente, per la quale non è stata identificata una singola causa valida per tutti i pazienti e gli interventi disponibili mirano prevalentemente a controllare il dolore, favorire la guarigione, ridurre la gravità degli episodi e, quando possibile, diminuirne la frequenza (21,32,120).
Il primo obiettivo educativo consiste nel fornire informazioni corrette sulla condizione clinica. La stomatite aftosa ricorrente è caratterizzata dalla comparsa ripetuta di una o più ulcerazioni dolorose della mucosa orale, generalmente circondate da un alone eritematoso e ricoperte da una pseudomembrana fibrinosa biancastra o giallastra. Le forme cliniche vengono abitualmente suddivise in minori, maggiori ed erpetiformi sulla base di dimensioni, numero, profondità, durata e possibilità di guarigione cicatriziale.
La spiegazione deve essere adattata al quadro del singolo paziente, evitando di presentare tutte le ulcerazioni orali come equivalenti o di utilizzare il termine "afta" per qualsiasi perdita di sostanza della mucosa. L'educazione deve chiarire anche che la stomatite aftosa ricorrente viene diagnosticata principalmente sulla base della storia clinica e dell'esame obiettivo e che non esiste un test di laboratorio specifico capace di confermarla in tutti i casi. Gli esami ematochimici, le indagini specialistiche e l'eventuale biopsia vengono indicati quando le caratteristiche cliniche o anamnestiche suggeriscono una causa diversa, una condizione associata o una lesione atipica (21,32).

Una comunicazione corretta deve inoltre distinguere la gestione dei sintomi dalla rimozione della causa. Poiché l'eziologia della stomatite aftosa ricorrente è considerata multifattoriale e rimane in parte sconosciuta, la risposta a un trattamento non dimostra necessariamente quale sia stata l'origine delle lesioni. Analogamente, l'assenza di una risposta completa non indica sempre che la diagnosi sia errata.

L'igienista dentale contribuisce all'educazione traducendo le indicazioni ricevute dall'odontoiatra o dal medico in comportamenti concretamente applicabili nella vita quotidiana. Tale funzione non comprende la prescrizione autonoma di farmaci o la modifica della terapia, ma include la verifica della comprensione da parte del paziente.

Durante il colloquio è utile chiedere al paziente di descrivere con parole proprie come utilizzi il prodotto prescritto, con quale frequenza e in quale fase dell'episodio. Questo permette di individuare incomprensioni, applicazioni irregolari o interruzioni precoci da riferire al professionista responsabile della terapia.

La gestione deve essere proporzionata alla gravità clinica. Nelle forme lievi e occasionali, l'obiettivo principale è il sollievo sintomatico fino alla guarigione spontanea. Nei quadri caratterizzati da lesioni numerose, dolore intenso, durata prolungata, recidive ravvicinate o compromissione dell'alimentazione e della fonazione può invece essere necessario un trattamento più strutturato. Le opzioni locali rappresentano generalmente la prima linea, mentre i farmaci sistemici vengono riservati alle forme severe o non adeguatamente controllate dalla terapia topica (32).

Il paziente deve essere informato sugli obiettivi realistici del trattamento. La riduzione del dolore, la completa guarigione dell'ulcera e la prevenzione delle recidive costituiscono esiti differenti e non vengono necessariamente ottenuti con lo stesso intervento. Le revisioni disponibili mostrano risultati favorevoli per diversi trattamenti, ma non consentono di individuare un'unica opzione universalmente superiore per tutti gli esiti e per tutti i pazienti (121-123). La comunicazione deve pertanto rimanere prudente, evitando promesse di guarigione definitiva o di completa prevenzione delle recidive.

L'aderenza terapeutica rappresenta un ulteriore aspetto centrale. I trattamenti topici richiedono spesso applicazioni ripetute e possono risultare difficili da mantenere sulla mucosa a causa della saliva e dei movimenti di labbra, lingua e guance. Il paziente deve quindi ricevere istruzioni coerenti con la formulazione prescritta. L'igienista può verificare che siano state comprese la quantità da applicare, la frequenza, la durata del trattamento e le eventuali indicazioni relative ai pasti o alle bevande, attenendosi alle istruzioni del prescrittore e del prodotto.

L'inizio tempestivo del trattamento prescritto può essere facilitato aiutando il paziente a riconoscere la fase prodromica, quando presente. Alcune persone riferiscono infatti bruciore, formicolio,

sensibilità o fastidio localizzato prima che l'ulcerazione diventi pienamente visibile. La presenza e l'intensità di questi sintomi variano e non tutti i pazienti sono in grado di riconoscerli.

Il diario delle recidive può aiutare a verificare se esista una fase prodromica costante e se l'applicazione precoce della terapia prescritta modifichi effettivamente l'andamento dell'episodio. Possono essere annotati la data di comparsa, la durata, il numero approssimativo delle ulcere, la sede, il dolore, l'interferenza con alimentazione e fonazione, i sintomi generali, i farmaci utilizzati e il risultato percepito. La registrazione non stabilisce automaticamente un rapporto causale tra un evento e la recidiva, ma consente di individuare associazioni ripetute e di fornire informazioni più attendibili durante il controllo.

Il monitoraggio non dovrebbe limitarsi alla semplice presenza o assenza delle ulcere. Il numero e le dimensioni delle lesioni rappresentano dati importanti, ma non descrivono completamente l'esperienza della persona. La stomatite aftosa ricorrente può interferire con la masticazione, la deglutizione, la fonazione, l'igiene orale e il sonno. La gestione centrata sul paziente deve quindi considerare il disagio riferito e non soltanto l'estensione visibile della lesione.

Durante i controlli, l'igienista può chiedere se il dolore impedisca di mangiare determinati alimenti, parlare, dormire o svolgere correttamente l'igiene orale. Queste informazioni devono essere annotate e comunicate all'odontoiatra, soprattutto quando il quadro determina una riduzione dell'assunzione di cibo o liquidi.

L'igiene orale durante la fase attiva richiede indicazioni personalizzate. Il dolore può indurre il paziente a interrompere o ridurre lo spazzolamento, con conseguente accumulo di biofilm e aumento dell'infiammazione gengivale. L'obiettivo educativo consiste nel mantenere una detersione compatibile con la tolleranza individuale, evitando ulteriori traumi. Possono essere indicati uno spazzolino con setole morbide, movimenti controllati e particolare attenzione alle aree prossime alla lesione. L'igienista deve verificare la tecnica utilizzata e adattarla alle condizioni presenti, senza consigliare una sospensione generalizzata dell'igiene orale.

Anche la scelta del dentifricio può essere presa in considerazione. Una revisione sistematica di quattro studi crossover, comprendenti complessivamente 124 partecipanti, ha osservato che l'impiego di dentifrici privi di sodio laurilsolfato era associato a una riduzione del numero delle ulcere, della loro durata, del numero degli episodi e del dolore rispetto a dentifrici che lo contenevano (45). Le evidenze disponibili rimangono tuttavia limitate. Un dentifricio privo di sodio laurilsolfato può quindi essere valutato come misura individuale nei pazienti che riferiscono irritazione o recidive frequenti, ma non deve essere presentato come trattamento risolutivo (126).

La prevenzione dei traumi locali costituisce un'altra componente dell'educazione. Morsicature accidentali, spazzolamento traumatico, superfici dentali taglienti, restauri incongrui e dispositivi

ortodontici possono danneggiare la mucosa e favorire la comparsa di ulcerazioni nei soggetti predisposti. L'igienista dentale può riconoscere modalità di spazzolamento eccessivamente energiche, verificare la presenza di traumatismi associati agli strumenti di igiene domiciliare e segnalare all'odontoiatra eventuali superfici o dispositivi che richiedano una correzione.

L'educazione alimentare deve essere prudente. Nella letteratura sono stati proposti numerosi alimenti come possibili fattori scatenanti, ma non esiste una dieta di eliminazione universalmente valida per la stomatite aftosa ricorrente (21,127). Durante la fase dolorosa, alimenti particolarmente acidi, piccanti, molto salati, duri o abrasivi possono aumentare il fastidio per effetto irritativo sulla lesione già presente; ciò non dimostra tuttavia che siano responsabili della comparsa dell'ulcera. Le restrizioni dovrebbero quindi essere limitate agli alimenti che il singolo paziente riconosce ripetutamente come irritanti o associati agli episodi e non dovrebbero compromettere l'adeguatezza nutrizionale.

Non è giustificata l'assunzione autonoma e indiscriminata di integratori vitaminici o minerali. La maggiore frequenza di deficit di vitamina B12, ferritina o ridotti livelli di emoglobina osservata nei pazienti con stomatite aftosa ricorrente sostiene la valutazione mirata delle possibili carenze nei soggetti con fattori di rischio o manifestazioni compatibili, ma non dimostra che tutti i pazienti debbano ricevere una supplementazione (46). L'igienista dentale può raccogliere informazioni relative a dieta restrittiva, perdita di peso, disturbi gastrointestinali, pallore, stanchezza e precedenti carenze, comunicandole all'odontoiatra. L'eventuale prescrizione di esami e integratori compete al professionista abilitato.

Un analogo criterio di prudenza deve essere applicato alla vitamina D. Alcuni studi hanno rilevato livelli medi inferiori nei soggetti con stomatite aftosa ricorrente rispetto ai controlli, ma sono necessari ulteriori dati per chiarirne il ruolo nella patogenesi. Tale associazione non autorizza quindi a indicare la vitamina D come terapia universale delle afte (128).

Anche l'uso di rimedi naturali e prodotti acquistati senza prescrizione deve essere affrontato esplicitamente durante l'educazione. Il fatto che una sostanza sia definita "naturale" non ne garantisce automaticamente l'efficacia o l'assenza di effetti avversi. Il paziente dovrebbe pertanto informare l'odontoiatra dei prodotti utilizzati, soprattutto se assume altri farmaci o presenta una storia di allergie (129).

La gestione dei possibili fattori psicologici richiede altrettanta attenzione. Lo stress è stato frequentemente associato agli episodi di stomatite aftosa ricorrente, ma non deve essere presentato come causa unica né utilizzato per minimizzare i sintomi. Le evidenze suggeriscono piuttosto che possa agire come fattore scatenante o modificante in alcuni pazienti (10). L'igienista può riconoscere il disagio riferito, evitare spiegazioni riduttive e suggerire al paziente di discuterne con il medico

quando ansia, umore depresso o disturbi del sonno risultino persistenti. L'eventuale supporto psicologico deve essere affidato a professionisti competenti e integrato con la valutazione clinica delle lesioni (130).

Nel paziente con una malattia sistemica già diagnosticata, l'educazione deve essere coordinata con il piano terapeutico generale. Nel caso della malattia di Behçet, l'igienista dentale deve conoscere i farmaci in uso, registrare eventuali variazioni e rinforzare le indicazioni concordate con l'odontoiatra e l'équipe medica. La mancata aderenza, la comparsa di effetti indesiderati o l'uso contemporaneo di prodotti non comunicati devono essere riferiti al professionista responsabile. La sospensione autonoma di farmaci sistemici non deve essere consigliata, anche quando il paziente attribuisca alla terapia la comparsa delle lesioni (131).

La gestione comprende inoltre il riconoscimento dei segnali che richiedono una rivalutazione. Il paziente deve essere istruito a contattare l'odontoiatra quando una lesione non guarisce secondo l'andamento abituale, cambia aspetto, diventa progressivamente più estesa, presenta indurimento o sanguinamento non spiegato oppure compare ripetutamente nella stessa sede. È inoltre necessaria una valutazione quando le recidive diventano improvvisamente più frequenti o più gravi, impediscono di alimentarsi o bere oppure si accompagnano a febbre, perdita di peso, diarrea persistente, sangue nelle feci, dolore oculare, arrossamento degli occhi, riduzione della vista, ulcere genitali, lesioni cutanee, adenopatia o dolori articolari (21,132).

L'educazione non deve favorire l'autodiagnosi. Il paziente può essere aiutato a osservare e registrare i sintomi, ma non dovrebbe essere indotto a identificare autonomamente una specifica malattia sistemica sulla base della sola presenza delle afte. La funzione dell'informazione è permettere una segnalazione tempestiva e fornire al professionista dati utili, non sostituire la valutazione diagnostica.

La frequenza dei controlli deve essere adattata alla situazione clinica. Nei pazienti con episodi lievi e stabili può essere sufficiente integrare il monitoraggio nei normali richiami di igiene orale. Le forme severe, in evoluzione, associate a una patologia sistemica o sottoposte a una nuova terapia possono richiedere controlli più ravvicinati stabiliti dall'odontoiatra o dal medico. Durante il follow-up devono essere registrati l'andamento delle recidive, la risposta alla terapia, gli eventi avversi, la capacità di mantenere l'igiene orale e l'impatto funzionale.

La comunicazione con familiari e caregiver assume particolare importanza nei bambini, negli anziani fragili e nelle persone che necessitano di assistenza. Il caregiver deve ricevere istruzioni coerenti con il livello di autonomia del paziente, riconoscere i segni di disidratazione o ridotta alimentazione e sapere a chi rivolgersi in caso di peggioramento. Nel bambino, la presenza contemporanea di febbre periodica, faringite, adenite cervicale e afte deve essere riferita al pediatra, poiché può richiedere la valutazione di una sindrome febbrile ricorrente.

Il piano educativo può essere organizzato attraverso obiettivi verificabili: comprensione della natura recidivante della condizione, capacità di seguire correttamente la terapia prescritta, mantenimento dell'igiene orale durante gli episodi, riconoscimento dei possibili traumi locali, compilazione del diario quando indicata e conoscenza dei segnali che richiedono un controllo. A ogni richiamo l'igienista può verificare quali obiettivi siano stati raggiunti e quali difficoltà persistano, riferendo all'odontoiatra gli elementi clinicamente rilevanti.

5.4 Impatto sulla qualità di vita

Le ulcere orali ricorrenti, pur essendo spesso considerate lesioni benigne e autolimitanti, possono determinare una compromissione rilevante della qualità di vita correlata alla salute orale. Tale concetto non riguarda soltanto l'assenza di malattia, ma comprende la possibilità di alimentarsi, parlare, dormire, svolgere le normali attività quotidiane e partecipare alla vita sociale senza dolore, disagio o preoccupazione.

La qualità di vita correlata alla salute orale viene generalmente descritta attraverso quattro dimensioni principali: funzione orale, dolore orofacciale, aspetto orofacciale e impatto psicosociale. La valutazione di queste dimensioni consente di comprendere effetti della malattia che non possono essere rilevati limitandosi al numero e alle dimensioni delle ulcere (133,134).

Il dolore rappresenta generalmente la componente che incide maggiormente sulla vita quotidiana. Anche un'ulcera di piccole dimensioni può provocare una sintomatologia intensa se localizzata in una zona soggetta a movimento o sfregamento, come il margine linguale, la mucosa labiale, il pavimento orale o il fornice vestibolare. La stimolazione meccanica prodotta durante la masticazione, la fonazione e lo spazzolamento può riattivare il dolore più volte nel corso della giornata.

Una revisione del 2025 ha identificato il dolore come uno dei principali determinanti del peggioramento della qualità di vita nei pazienti con aftosi ricorrente, insieme alla frequenza degli episodi e alle conseguenze psicologiche e sociali delle recidive (134). Il dolore non è necessariamente proporzionale alla superficie della lesione: ulcere minori localizzate in aree molto mobili possono risultare più fastidiose di lesioni più estese presenti in sedi meno sollecitate.

Per questo motivo, durante la seduta di igiene orale non è sufficiente registrare soltanto il diametro dell'ulcera; è necessario chiedere al paziente quanto la lesione interferisca con le attività quotidiane. Scale numeriche o visive del dolore possono essere utilizzate per confrontare episodi successivi e valutare la risposta alle misure terapeutiche prescritte dall'odontoiatra o dal medico (124,125).

L'alimentazione è una delle funzioni più frequentemente compromesse. Il contatto con alimenti acidi, piccanti, salati, duri o molto caldi può provocare bruciore e dolore, inducendo il paziente a mangiare

più lentamente, modificare temporaneamente la dieta o evitare alcuni pasti. Nei casi più gravi, soprattutto quando le lesioni sono numerose o interessano lingua e pavimento orale, il paziente può ridurre l'assunzione di cibo e liquidi.

La difficoltà nell'alimentazione assume particolare rilevanza nei bambini, negli adolescenti, negli anziani fragili e nei pazienti affetti da patologie sistemiche. Nei soggetti pediatrici, episodi frequenti e dolorosi possono interferire con la regolarità dei pasti e con la partecipazione alla vita scolastica e sociale. In una ricerca condotta su bambini di 12 e 15 anni, l'aftosi ricorrente ha prodotto ripercussioni soprattutto sull'alimentazione, sulla pulizia dei denti e sulla stabilità emotiva, con un impatto più marcato quando le ulcere si associavano ad altri problemi orali (136).

La presenza di dolore durante lo spazzolamento può determinare una temporanea riduzione dell'igiene orale domiciliare. Il paziente può evitare di pulire la zona interessata o ridurre significativamente lo spazzolamento per timore di traumatizzare la lesione. L'accumulo di biofilm che ne consegue può favorire gengivite, alitosi e ulteriore disagio, creando un circolo nel quale il dolore riduce l'igiene e il peggioramento delle condizioni orali rende più difficile riprenderla.

L'igienista dentale può contribuire a interrompere questo processo proponendo strumenti morbidi, tecniche delicate e adattamenti temporanei che consentano di mantenere un adeguato controllo del biofilm senza aumentare il trauma (133,137).

Anche la fonazione può essere compromessa, soprattutto quando le ulcere coinvolgono lingua, labbra, palato molle o mucosa geniena. Parlare a lungo può aumentare il dolore e indurre il paziente a limitare le conversazioni, evitare presentazioni lavorative o scolastiche e ridurre le occasioni sociali. La difficoltà può essere particolarmente significativa nelle professioni che richiedono un uso continuo della voce. L'impatto funzionale non dipende quindi soltanto dal numero delle lesioni, ma anche dalla loro sede, durata e dalle esigenze personali e professionali del paziente (134,135).

La natura ricorrente della condizione introduce un ulteriore elemento di disagio. Il paziente può sviluppare preoccupazione per la comparsa del successivo episodio, soprattutto quando non riesce a identificarne una causa precisa o quando le terapie producono un beneficio incompleto. L'imprevedibilità delle recidive può influire sulla programmazione di viaggi, impegni lavorativi, incontri sociali e altre attività. La qualità di vita può quindi risultare condizionata sia durante la fase attiva sia nei periodi di remissione, per il timore di una nuova riacutizzazione (130,134).

La relazione tra caratteristiche cliniche delle ulcere e qualità di vita è stata osservata in diversi studi. In uno studio caso-controllo su pazienti con aftosi ricorrente, la qualità di vita correlata alla salute orale risultava significativamente peggiore durante la fase attiva rispetto al periodo di remissione; il peggioramento era inoltre associato al numero e alle dimensioni delle lesioni (124). Questo risultato

suggerisce che una valutazione eseguita esclusivamente durante un periodo libero da ulcere possa sottostimare il reale carico della condizione.

L'impatto psicologico può comprendere irritabilità, ansia, frustrazione, tristezza e preoccupazione per la natura delle lesioni. Alcuni pazienti temono che le ulcere siano contagiose, neoplastiche o indicative di una malattia grave; altri possono sentirsi poco compresi quando l'esame clinico mostra lesioni di piccole dimensioni rispetto all'intensità del dolore riferito.

Stress, ansia e umore depresso non devono essere considerati automaticamente la causa delle ulcere. Le evidenze indicano piuttosto una relazione complessa e potenzialmente bidirezionale: condizioni psicologiche sfavorevoli possono accompagnare o precedere alcuni episodi, mentre dolore, recidive e limitazioni funzionali possono a loro volta aumentare stress e disagio emotivo (130,138). La comunicazione con il paziente deve quindi evitare spiegazioni riduttive che attribuiscano ogni episodio allo stress.

L'aspetto sociale della qualità di vita può risultare compromesso anche quando le lesioni non sono direttamente visibili agli altri. Il paziente può evitare di mangiare in compagnia, parlare a lungo o partecipare a occasioni sociali a causa del dolore, del timore dell'alitosi o dell'imbarazzo legato alle difficoltà di fonazione. Nei pazienti con malattia di Behçet e ulcere orali attive sono stati riferiti tensione, irritabilità, difficoltà nello svolgimento delle normali attività lavorative e una minore soddisfazione generale per la propria vita (135).

Queste conseguenze rendono opportuno includere domande sulle attività sociali e lavorative nella normale anamnesi odontoiatrica.

Anche il sonno può essere influenzato direttamente dal dolore o indirettamente dalla preoccupazione e dalla presenza di una malattia sistemica. Nei pazienti con malattia di Behçet possono coesistere stanchezza, disturbi del sonno e riduzione della qualità di vita, anche se non tutti questi effetti sono attribuibili esclusivamente alle ulcere orali (139). In presenza di insonnia persistente, sonnolenza diurna o marcata fatigue, l'igienista dentale dovrebbe registrare il sintomo e condividerlo con l'odontoiatra affinché venga valutato nel quadro clinico generale.

Nelle malattie autoinfiammatorie e nella malattia di Behçet, l'impatto sulla qualità di vita è più ampio rispetto a quello prodotto dalle sole manifestazioni orali. Sintomi cutanei, oculari, articolari, gastrointestinali, neurologici o vascolari possono sommarsi al dolore delle ulcere e determinare limitazioni fisiche e psicologiche importanti. Una revisione sistematica sulla qualità di vita nella malattia di Behçet ha identificato numerosi strumenti di valutazione e ha confermato la natura multidimensionale del carico di malattia (140).

Anche la frequenza delle visite, l'assunzione di farmaci e il timore degli effetti indesiderati possono contribuire al peso percepito dal paziente. Le terapie sistemiche utilizzate nelle forme gravi o nelle

malattie associate possono richiedere controlli clinici e laboratoristici, influenzando l'organizzazione quotidiana e l'aderenza terapeutica. La valutazione della qualità di vita aiuta quindi a comprendere se la riduzione del numero delle ulcere si traduca realmente in un miglioramento percepito dal paziente.

Gli esiti clinici e quelli riferiti dalla persona devono essere interpretati congiuntamente, poiché una terapia può produrre un miglioramento obiettivo senza eliminare completamente dolore, ansia o limitazioni funzionali (125,140).

Per misurare questi aspetti possono essere utilizzati strumenti generali o specifici. L'Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) esplora limitazione funzionale, dolore fisico, disagio psicologico, disabilità fisica, psicologica e sociale e handicap. Il Chronic Oral Mucosal Disease Questionnaire (COMDQ) è stato invece sviluppato specificamente per le patologie croniche della mucosa orale e valuta dolore e limitazioni funzionali, farmaci ed effetti indesiderati, aspetti sociali ed emotivi e supporto ricevuto dal paziente.

L'impiego di questionari standardizzati può rendere il follow-up più sistematico, ma non sostituisce il colloquio clinico. Il COMDQ ha mostrato buone proprietà di validità e affidabilità in pazienti con aftosi ricorrente, lichene orale, patologie vescicolo-bollose e granulomatosi orofacciale (141). Una versione abbreviata di 15 domande è stata successivamente sviluppata per ridurre il carico di compilazione mantenendo quattro domini principali (142).

L'interpretazione dei questionari richiede comunque prudenza. Una revisione critica degli strumenti utilizzati nell'aftosi ricorrente ha rilevato che molte misure disponibili presentano evidenze limitate relativamente alle proprietà psicometriche e all'interpretabilità dei punteggi (125). Un punteggio non dovrebbe quindi essere utilizzato isolatamente per prendere decisioni cliniche, ma integrato con numero, dimensioni e durata delle lesioni, intensità del dolore, sintomi sistemici e percezione individuale del paziente.

Il ruolo dell'igienista dentale nella valutazione della qualità di vita consiste innanzitutto nel riconoscere che una lesione apparentemente piccola può avere un impatto rilevante. Domande brevi su dolore, alimentazione, fonazione, sonno, igiene orale, attività lavorative e relazioni sociali possono essere integrate nell'anamnesi senza trasformare la seduta in una valutazione psicologica specialistica.

L'igienista può inoltre registrare indicatori semplici e ripetibili, come il numero degli episodi mensili, la durata media, l'intensità massima del dolore, i giorni nei quali l'alimentazione o lo spazzolamento risultano difficili e l'eventuale numero di assenze scolastiche o lavorative. Queste informazioni possono essere riportate in un diario cartaceo o digitale e condivise con l'odontoiatra e, quando necessario, con il medico curante o lo specialista. Il monitoraggio longitudinale permette di valutare

l'andamento reale della condizione e di distinguere un miglioramento clinicamente significativo da variazioni occasionali (124,125). La gestione professionale dovrebbe inoltre essere centrata sugli obiettivi indicati dal paziente. Per alcuni la priorità può essere ridurre il dolore durante i pasti; per altri riuscire a parlare durante il lavoro, mantenere una corretta igiene orale o diminuire la preoccupazione per le recidive. Conoscere questi obiettivi permette all'igienista di formulare indicazioni più realistiche e di valutare se le misure adottate abbiano prodotto un beneficio percepibile. Questo approccio integra i dati clinici con l'esperienza soggettiva della persona e rispetta la natura multidimensionale della qualità di vita (130,133).

Nei pazienti con dolore importante, perdita di peso, restrizioni alimentari o difficoltà persistente nell'assunzione di liquidi, l'igienista deve informare l'odontoiatra e favorire un approfondimento medico o nutrizionale. Nei casi in cui ansia, umore depresso, isolamento sociale o disturbi del sonno risultino marcati, può essere appropriato suggerire, attraverso l'odontoiatra o il medico curante, un supporto psicologico. Tale proposta non implica che le ulcere abbiano un'origine psicologica, ma riconosce che una condizione cronica e dolorosa può richiedere una presa in carico più ampia (130,138,139).

L'educazione del paziente contribuisce a ridurre parte dell'impatto emotivo. Comprendere la natura non contagiosa delle comuni afte, conoscere i tempi di guarigione attesi e sapere quali caratteristiche richiedano una rivalutazione può ridurre l'incertezza. Allo stesso tempo, il paziente deve essere informato che non sempre è possibile eliminare completamente le recidive e che gli obiettivi terapeutici possono consistere nella riduzione del dolore, della durata, della frequenza e delle limitazioni funzionali. La definizione di aspettative realistiche facilita l'aderenza ai controlli e permette di valutare i risultati sulla base di miglioramenti concreti della vita quotidiana (124,134).

In conclusione, l'impatto delle ulcere orali ricorrenti sulla qualità di vita non può essere valutato unicamente attraverso l'esame della mucosa. Dolore, difficoltà nell'alimentazione, alterazioni della fonazione, riduzione dell'igiene orale, disturbi del sonno, disagio emotivo e limitazioni sociali costituiscono dimensioni complementari del carico di malattia (130,134,135).

L'igienista dentale, grazie alla continuità dei richiami, può rilevare questi aspetti, registrarne l'evoluzione e contribuire a una gestione centrata sul paziente, condividendo con l'odontoiatra e con gli altri professionisti le situazioni che richiedono un intervento più ampio. L'integrazione tra parametri clinici ed esiti riferiti dal paziente consente di valutare in modo più completo l'efficacia del percorso assistenziale e di orientarlo verso obiettivi realmente significativi per la persona (125,133,140-142).

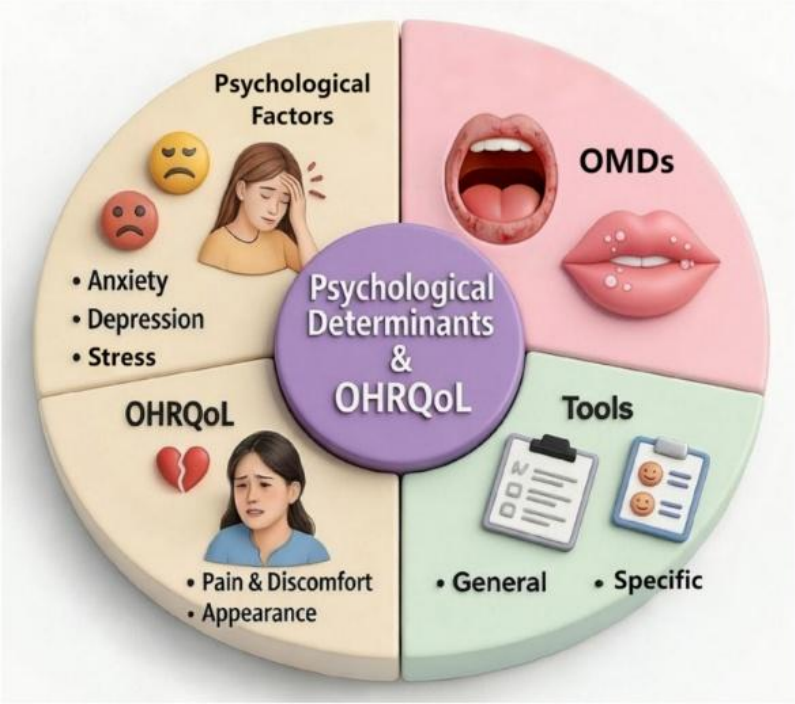


Figura 6. Rappresentazione schematica delle relazioni tra patologie della mucosa orale, fattori psicologici e qualità di vita correlata alla salute orale (130).

Capitolo 6 – Discussione e conclusioni

Le ulcere orali ricorrenti costituiscono una condizione molto comune nella pratica odontoiatrica e, nella maggior parte dei pazienti, si manifestano come stomatite aftosa ricorrente in assenza di una patologia sistemica associata. La loro frequenza, tuttavia, non deve indurre a considerarle automaticamente un disturbo banale. L'analisi della letteratura mostra infatti che lesioni clinicamente simili possono rappresentare la manifestazione iniziale o uno dei segni precoci di malattie infiammatorie intestinali, deficit ematinici, condizioni ematologiche, immunodeficienze e sindromi autoinfiammatorie. La difficoltà principale consiste quindi nel distinguere le forme idiopatiche, generalmente autolimitanti, dalle ulcerazioni aftosiformi secondarie a una condizione sistemica (24,30,99,108).

Uno degli aspetti più significativi emersi nel corso della trattazione riguarda la limitata specificità dell'aspetto clinico delle lesioni. La stomatite aftosa ricorrente viene generalmente classificata nelle forme minore, maggiore ed erpetiforme, distinguibili sulla base del numero, delle dimensioni, della profondità, della durata e degli eventuali esiti cicatriziali delle ulcere. Questa classificazione è utile per descrivere la gravità del quadro e orientare la gestione clinica, ma non consente, da sola, di stabilirne l'origine. Ulcere tondeggianti o ovalari, dolorose, con fondo fibrinoso e alone eritematoso possono infatti essere osservate sia nella stomatite aftosa idiopatica sia in condizioni sistemiche quali la malattia di Behçet, la malattia di Crohn e alcune sindromi febbrili autoinfiammatorie (24,108,143). Questa sovrapposizione è particolarmente evidente nel confronto tra stomatite aftosa ricorrente e malattia di Behçet. Uno studio internazionale condotto con metodo Delphi ha evidenziato che non è possibile riconoscere con sufficiente affidabilità un'ulcera associata alla malattia di Behçet basandosi esclusivamente sulla sua morfologia. Sebbene una maggiore frequenza degli episodi, il coinvolgimento di più sedi, la presenza contemporanea di numerose lesioni o le forme maggiori possano aumentare il sospetto, nessuna di queste caratteristiche possiede un valore diagnostico assoluto (102). Il significato clinico dell'ulcera dipende pertanto dal contesto nel quale compare, dall'andamento nel tempo e, soprattutto, dalla presenza di manifestazioni extraorali.

Anche i dati sulla prevalenza della malattia di Behçet tra i pazienti con ulcere aftose ricorrenti invitano a mantenere un approccio equilibrato. Una recente revisione sistematica ha rilevato che soltanto una minoranza delle persone con stomatite aftosa ricorrente soddisfa i criteri per la malattia di Behçet, con differenze rilevanti tra le diverse aree geografiche (103). Le ulcere ricorrenti non devono quindi essere interpretate automaticamente come espressione di una malattia sistemica. Allo stesso tempo, la loro elevata frequenza nella malattia di Behçet e la possibilità che precedano di anni le altre

manifestazioni rendono necessario un monitoraggio clinico accurato quando siano presenti elementi sospetti.

Il ruolo delle ulcere orali assume particolare interesse anche nell'ambito delle malattie autoinfiammatorie. Queste condizioni sono caratterizzate da una disregolazione dell'immunità innata, responsabile di episodi ricorrenti o persistenti di infiammazione. A differenza delle malattie autoimmuni classiche, nelle quali prevalgono meccanismi dell'immunità adattativa, nelle sindromi autoinfiammatorie il processo patologico interessa principalmente le vie dell'immunità innata. Tale distinzione, pur essendo utile sul piano concettuale, non deve essere considerata rigida, poiché diverse patologie presentano meccanismi sovrapposti e possono essere collocate lungo un continuum immunologico (55,144).

La mucosa orale costituisce una barriera continuamente esposta a stimoli meccanici, antigenici e microbici e deve mantenere un equilibrio tra tolleranza, risposta immunitaria e riparazione tissutale. Quando tale equilibrio viene alterato, la produzione di mediatori proinfiammatori, il reclutamento leucocitario e il danno epiteliale possono concorrere alla formazione delle ulcerazioni. Nella stomatite aftosa ricorrente sono state descritte alterazioni della risposta immunitaria cellulo-mediata, dell'attività neutrofila e della produzione di citochine; nessuno di questi reperti è tuttavia sufficientemente specifico per essere utilizzato come biomarcatore diagnostico nella pratica clinica (23,26).

Nelle sindromi autoinfiammatorie monogeniche e multifattoriali, le ulcerazioni orali acquistano significato soprattutto quando si inseriscono in un quadro ricorrente e caratteristico. Nella sindrome PFAPA, ad esempio, le afte possono associarsi a febbre periodica, faringite e adenite cervicale; nel deficit di mevalonato chinasi possono comparire insieme a febbre, disturbi gastrointestinali, linfoadenopatia e manifestazioni cutanee; ulcerazioni aftosiformi sono descritte anche nell'aploinsufficienza di A20, una condizione che può presentare un fenotipo simile alla malattia di Behçet (100).

Queste osservazioni sottolineano come il dato più significativo non sia la presenza isolata dell'ulcera, ma la sua relazione temporale con gli altri sintomi. La comparsa delle lesioni durante episodi febbrili, una periodicità riconoscibile, l'esordio molto precoce, la familiarità, i disturbi gastrointestinali o articolari, le manifestazioni cutanee, l'adenopatia e l'interessamento oculare o genitale costituiscono elementi che possono orientare verso una condizione sistemica e giustificare ulteriori approfondimenti. La raccolta anamnestica deve pertanto ricostruire non soltanto l'episodio in corso, ma anche la storia complessiva delle recidive.

Una particolare attenzione deve essere riservata alla malattia di Behçet, condizione infiammatoria cronica e recidivante che può interessare mucose, cute, occhi, articolazioni, vasi sanguigni, apparato

gastrointestinale e sistema nervoso. Le ulcere orali ricorrenti ne rappresentano una delle manifestazioni più frequenti e possono costituire il primo segno riconoscibile. Il sospetto acquista maggiore consistenza quando le lesioni si associano a ulcerazioni genitali, manifestazioni oculari, eritema nodoso, pseudofollicolite, artralgie, trombosi o sintomi neurologici (102,103,116). La diagnosi rimane essenzialmente clinica e richiede una valutazione complessiva; l'assenza di un esame di laboratorio specifico rende particolarmente importante l'osservazione longitudinale. Il follow-up assume quindi una funzione non soltanto terapeutica, ma anche diagnostica.

Un ragionamento analogo può essere applicato alle malattie infiammatorie croniche intestinali. Le manifestazioni orali possono precedere, accompagnare oppure seguire la diagnosi della patologia gastrointestinale. Nella malattia di Crohn sono state descritte ulcerazioni aftosiformi, edema delle labbra, aspetto acciottolato della mucosa, pieghe mucose profonde, cheilite angolare e tumefazioni orofacciali (104). Una recente revisione sistematica con metanalisi ha stimato che le ulcerazioni orali interessano una quota non trascurabile dei pazienti con malattie infiammatorie intestinali, sottolineando tuttavia l'elevata eterogeneità degli studi e l'assenza, per diversi esiti, di differenze statisticamente significative rispetto ai controlli (114).

L'ulcera orale può quindi rappresentare un segno associato, ma non possiede, isolatamente, un valore predittivo sufficiente. Il sospetto diviene più consistente quando alle recidive si associano diarrea persistente, dolore addominale, perdita di peso, sangue nelle feci, anemia, ritardo della crescita o familiarità per patologie gastrointestinali.

Un altro elemento rilevante riguarda il rapporto tra ulcere ricorrenti e alterazioni ematiniche. La letteratura segnala associazioni con ridotti livelli di vitamina B12, folati, ferro, ferritina ed emoglobina, sebbene non tutti gli studi presentino risultati concordanti e il nesso causale non possa essere stabilito nel singolo paziente (46). L'utilità degli esami ematochimici dipende pertanto dal quadro clinico. La prescrizione indiscriminata di numerosi test rischia di produrre risultati di difficile interpretazione, mentre un approfondimento mirato può essere indicato in presenza di pallore, astenia, dieta restrittiva, sospetto malassorbimento, disturbi gastrointestinali, sanguinamenti o ulcerazioni particolarmente severe.

La diagnosi differenziale deve inoltre comprendere infezioni, patologie vescicolo-bollose, reazioni avverse ai farmaci, malattie ematologiche, immunodeficienze e lesioni neoplastiche. Una singola ulcerazione persistente, soprattutto se presenta margini infiltrati, indurimento, sanguinamento, crescita progressiva o adenopatia regionale, non deve essere classificata come semplice afta ricorrente. In questi casi è necessario un tempestivo approfondimento specialistico ed eventualmente un esame istopatologico (24,30,108).

Da questa prospettiva emerge l'importanza di un percorso diagnostico progressivo e proporzionato al rischio. Il primo livello comprende l'anamnesi, l'esame obiettivo intraorale ed extraorale e la registrazione delle caratteristiche delle lesioni. È utile documentare numero, dimensioni, sede, profondità, durata, sintomi, frequenza delle recidive e presenza di cicatrici, ricercando contemporaneamente eventuali segni associati.

Il secondo livello riguarda l'approfondimento dei casi che presentano elementi di sospetto. Gli esami devono essere scelti dal professionista competente sulla base dell'anamnesi e del quadro clinico. A seconda delle manifestazioni possono inoltre rendersi necessarie valutazioni gastroenterologiche, reumatologiche, dermatologiche, immunologiche, ematologiche, oculistiche o genetiche. L'obiettivo non è sottoporre ogni paziente con un'afta a un percorso diagnostico complesso, ma riconoscere tempestivamente coloro nei quali la ricorrenza delle lesioni possa rappresentare un possibile segnale sistemico.

La gestione terapeutica deve essere altrettanto graduata. Nelle forme lievi e localizzate, gli obiettivi principali consistono nel ridurre il dolore, favorire la guarigione e preservare alimentazione e igiene orale. Le terapie topiche rappresentano generalmente il primo approccio, mentre nelle forme severe, persistenti o molto frequenti può essere necessario un trattamento sistemico, la cui prescrizione richiede una valutazione specialistica e un adeguato monitoraggio degli effetti indesiderati (33,37).

La scelta terapeutica non può basarsi soltanto sul numero delle ulcere, ma deve considerare l'intensità del dolore, la difficoltà ad alimentarsi, la durata degli episodi, la frequenza delle recidive, l'impatto sulla qualità di vita e l'eventuale presenza di una malattia sistemica. Nella malattia di Behçet, ad esempio, il trattamento deve essere personalizzato sulla base dell'attività, della gravità, del rischio di danno e degli organi coinvolti, all'interno di un approccio multidisciplinare (116).

La letteratura sulle terapie della stomatite aftosa presenta tuttavia alcuni limiti. Gli studi utilizzano definizioni differenti di gravità e valutano esiti non sempre confrontabili, come tempo di guarigione, dolore, numero delle recidive o risposta globale. Le dimensioni ridotte dei campioni e la durata limitata del follow-up rendono difficile stabilire la superiorità definitiva di un singolo trattamento. La risposta terapeutica deve quindi essere verificata nel singolo paziente attraverso indicatori clinici riproducibili e considerando gli obiettivi assistenziali individuali.

Il follow-up rappresenta pertanto un momento essenziale. Durante i controlli devono essere valutati la frequenza e la durata degli episodi, l'intensità del dolore, il numero e le dimensioni delle lesioni, la capacità di alimentarsi e mantenere un'adeguata igiene orale, la risposta al trattamento e l'eventuale comparsa di nuovi segni sistemici. Fotografie cliniche e un diario degli episodi possono migliorare l'accuratezza della ricostruzione anamnestica e permettere di riconoscere eventuali associazioni temporali.

Non tutti i fattori riportati dal paziente possiedono necessariamente un rapporto causale con le recidive. Stress, trauma, alterazioni del sonno, alimenti irritanti e cambiamenti ormonali possono agire come fattori scatenanti o modificanti in alcuni soggetti, ma la loro importanza varia considerevolmente. L'educazione sanitaria deve pertanto evitare divieti alimentari generalizzati e diete di esclusione non giustificate, favorendo invece l'osservazione individuale e documentata dei possibili fattori associati.

All'interno di questo percorso, l'igienista dentale occupa una posizione particolarmente favorevole. I richiami periodici permettono di osservare nel tempo la mucosa orale e di rilevare variazioni che potrebbero non emergere durante una singola visita. Il suo ruolo comprende la raccolta e l'aggiornamento dell'anamnesi, l'ispezione delle mucose, la documentazione delle lesioni, l'individuazione dei fattori traumatici locali, l'educazione del paziente e la segnalazione all'odontoiatra quando siano presenti elementi di allarme.

L'igienista dentale non formula autonomamente una diagnosi sistemica, ma può contribuire al percorso diagnostico attraverso osservazioni precise e comunicazioni tempestive. La segnalazione dovrebbe essere accompagnata da informazioni cliniche utili, quali sede, numero, dimensioni, durata e frequenza delle lesioni, eventuali immagini e sintomi riferiti dal paziente. Una comunicazione generica, limitata alla presenza di "afte", rischia infatti di non rappresentare adeguatamente la complessità del quadro (119).

La prevenzione, nel contesto delle ulcere ricorrenti, non coincide necessariamente con l'eliminazione definitiva della malattia. In molti pazienti l'eziologia è multifattoriale e non è possibile impedire ogni episodio. È tuttavia possibile ridurre alcuni fattori aggravanti e contenere le conseguenze delle recidive.

L'igienista può individuare margini dentali taglienti, restauri incongrui, dispositivi ortodontici traumatizzanti e abitudini che determinano morsicature ripetute. Può inoltre personalizzare le istruzioni di igiene orale, consigliando strumenti atraumatici e adattando le procedure professionali durante le fasi acute. Durante un episodio doloroso, il paziente può ridurre lo spazzolamento per timore di peggiorare i sintomi, determinando un accumulo di biofilm e un aumento dell'infiammazione gengivale. È quindi opportuno proporre modalità di detersione compatibili con la tolleranza individuale, mediante strumenti e tecniche che consentano di mantenere un'adeguata igiene senza aumentare il trauma.

Un ulteriore compito riguarda il sostegno all'aderenza terapeutica. La scarsa efficacia riferita di un trattamento topico può dipendere dalla modalità di applicazione, dalla frequenza o dall'inizio tardivo della terapia. L'igienista può verificare la corretta comprensione delle indicazioni ricevute e rilevare

l'eventuale utilizzo autonomo di prodotti o rimedi potenzialmente irritanti, indirizzando il paziente a un confronto con l'odontoiatra o con il medico quando necessario.

La gestione deve considerare anche l'impatto delle ulcere sulla qualità di vita. Dolore, difficoltà durante la masticazione, la deglutizione e la fonazione, disturbi del sonno e preoccupazione per la ricomparsa delle lesioni possono condizionare significativamente la vita quotidiana. Gli studi sulla stomatite aftosa ricorrente hanno evidenziato un peggioramento della qualità di vita correlata alla salute orale durante le fasi attive, mentre nella malattia di Behçet le ulcerazioni orali sono state associate a difficoltà alimentari, disagio emotivo e limitazioni nelle attività lavorative e sociali (124,135).

La gravità non può pertanto essere definita unicamente attraverso le dimensioni delle ulcerazioni. Una lesione di piccole dimensioni localizzata sul margine linguale può essere molto dolorosa e interferire con la fonazione, mentre una lesione più estesa in una sede meno sollecitata può risultare maggiormente tollerabile. La valutazione deve quindi includere il punto di vista del paziente e considerare l'impatto funzionale, psicologico e sociale. Gli esiti riferiti dal paziente possono contribuire a rendere questa valutazione più sistematica, sebbene gli strumenti utilizzati negli studi sulla stomatite aftosa non presentino ancora una completa uniformità metodologica (125).

La relazione tra sintomi orali e benessere psicologico è complessa. Ansia, stress e riduzione della qualità di vita possono accompagnare diverse malattie della mucosa orale, compresa la stomatite aftosa ricorrente (130). Non è tuttavia corretto attribuire automaticamente le ulcerazioni a una causa psicologica. È più appropriato considerare i fattori psicologici come una possibile componente di un quadro multifattoriale, da valutare insieme agli aspetti clinici e sistemici.

La comunicazione con il paziente assume pertanto un ruolo importante. Spiegare che la maggior parte delle ulcere ricorrenti presenta un decorso benigno, indicando al contempo quali cambiamenti richiedano una rivalutazione, può ridurre l'ansia senza determinare una falsa rassicurazione. Il paziente dovrebbe sapere che una lesione persistente, un aumento improvviso della frequenza o della gravità degli episodi, la comparsa di febbre, perdita di peso, disturbi gastrointestinali, sintomi oculari, lesioni genitali, manifestazioni cutanee o dolori articolari rappresentano motivi per richiedere una nuova valutazione.

La collaborazione interdisciplinare è indispensabile nei casi complessi. Odontoiatra e igienista dentale possono essere tra i primi professionisti a riconoscere la ricorrenza delle lesioni, mentre il medico di medicina generale o il pediatra coordina spesso il primo approfondimento sistemico. Reumatologo, dermatologo, gastroenterologo, immunologo, ematologo, oculista e genetista possono intervenire in funzione dei segni associati. Il carattere interdisciplinare non deve tuttavia tradursi nell'invio indiscriminato di tutti i pazienti.

Un percorso efficace richiede infatti criteri di priorità. Le forme occasionali, di piccole dimensioni, a guarigione spontanea e prive di sintomi sistemici possono essere gestite inizialmente in ambito odontoiatrico. Le forme severe, a esordio molto precoce, associate a febbre o ad altri disturbi, resistenti alla terapia o caratterizzate da lesioni persistenti richiedono invece un approfondimento più ampio.

Dalla letteratura emergono anche alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati. Numerosi studi sulle ulcere orali sono osservazionali, comprendono campioni limitati o utilizzano criteri diagnostici differenti. La stessa espressione "ulcera aftosa" viene talvolta impiegata per indicare la stomatite aftosa idiopatica e, in altri casi, qualsiasi ulcerazione dall'aspetto simil-aftoso. Questa variabilità terminologica riduce la confrontabilità degli studi e può determinare stime molto diverse della prevalenza delle manifestazioni orali nelle malattie sistemiche (108,114).

Anche la ricerca sulle sindromi autoinfiammatorie presenta difficoltà specifiche. Molte di queste condizioni sono rare, rendendo complessa la realizzazione di studi controllati con campioni numerosi. Le evidenze derivano spesso da registri, serie di casi, studi retrospettivi e pareri di esperti. Inoltre, l'ampliamento delle conoscenze genetiche sta portando all'identificazione di fenotipi incompleti o atipici, non sempre corrispondenti alle descrizioni classiche (55,100,144).

Un'ulteriore criticità riguarda l'assenza di biomarcatori orali sufficientemente validati. Le alterazioni immunologiche, neutrofile e microbiche osservate nei pazienti con stomatite aftosa possono contribuire alla comprensione della patogenesi, ma non consentono ancora di distinguere con certezza le forme idiopatiche da quelle associate a malattia sistemica. Il valore clinico rimane quindi affidato all'integrazione tra anamnesi, esame obiettivo, andamento temporale, eventuali esami mirati e follow-up (23,26).

La ricerca futura dovrebbe concentrarsi sulla standardizzazione delle definizioni, degli strumenti di valutazione e degli esiti terapeutici. Sarebbe utile disporre di criteri condivisi per descrivere numero, dimensioni, durata e frequenza delle lesioni, integrandoli con misure del dolore, della funzione e della qualità di vita.

Conclusioni

Le ulcere orali ricorrenti sono manifestazioni frequenti, spesso benigne e autolimitanti, ma caratterizzate da un'eziologia complessa e non sempre immediatamente riconoscibile. Nella maggior parte dei casi il quadro è compatibile con una stomatite aftosa ricorrente idiopatica; in una quota più limitata di pazienti, tuttavia, le lesioni possono essere associate a deficit nutrizionali, patologie

gastrointestinali, alterazioni ematologiche, immunodeficienze, malattie autoimmuni o sindromi autoinfiammatorie (24,30,99,108).

Non esiste una singola caratteristica morfologica capace di distinguere con certezza un'afta idiopatica da un'ulcera correlata a una malattia sistemica. L'interpretazione deve fondarsi sull'insieme dei dati: età di esordio, frequenza, durata, numero, sede, profondità, cicatrizzazione, sintomi associati, familiarità e andamento nel tempo. Il riconoscimento di un possibile coinvolgimento sistemico richiede quindi un ragionamento clinico complessivo e non la semplice osservazione della lesione (102,108).

Le malattie autoinfiammatorie mostrano in modo particolarmente evidente l'importanza di questo approccio. Nelle sindromi caratterizzate da febbre periodica e disregolazione dell'immunità innata, le ulcere orali possono comparire insieme a faringite, adenopatia, manifestazioni cutanee, disturbi gastrointestinali e sintomi muscoloscheletrici. Nella malattia di Behçet possono precedere le altre manifestazioni e rappresentare per lungo tempo l'unico segno evidente (100,102,116). La presenza di ulcere ricorrenti non consente tuttavia di formulare autonomamente una diagnosi, ma deve piuttosto indurre a ricercare sistematicamente eventuali indicatori di sospetto.

Il monitoraggio longitudinale assume pertanto un ruolo fondamentale. Una visita isolata può non essere sufficiente per riconoscere una patologia a espressione intermittente. La documentazione fotografica, la registrazione delle caratteristiche delle lesioni e l'utilizzo di un diario possono rendere più evidente l'andamento nel tempo e facilitare il collegamento tra episodi orali e sintomi generali. Il follow-up permette inoltre di verificare l'efficacia del trattamento e di riconoscere tempestivamente eventuali cambiamenti del quadro.

La terapia deve essere personalizzata. Nelle forme lievi, il trattamento topico, il controllo dei traumi locali e le misure di supporto possono essere sufficienti. Nei quadri gravi o associati a una malattia sistemica è invece necessario un intervento medico più ampio, eventualmente comprendente terapie sistemiche e farmaci immunomodulanti. L'obiettivo non consiste soltanto nel favorire la guarigione dell'ulcera, ma anche nel ridurre il dolore, preservare alimentazione, fonazione e igiene orale, limitare le recidive e migliorare la qualità di vita (33,116,145).

Il ruolo dell'igienista dentale assume particolare rilievo in tutte le fasi del percorso. Attraverso i controlli periodici può osservare la mucosa, raccogliere informazioni sulla ricorrenza delle lesioni, riconoscere variazioni sospette e documentarle accuratamente. Può inoltre individuare e ridurre i fattori traumatici locali, adattare le istruzioni di igiene orale, sostenere l'aderenza alle terapie prescritte e spiegare al paziente quando sia necessario richiedere una rivalutazione.

Tale ruolo deve essere esercitato nell'ambito delle competenze professionali e in collaborazione con l'odontoiatra e con le altre figure sanitarie. L'igienista non formula una diagnosi di malattia

autoinfiammatoria, ma può contribuire concretamente alla sua identificazione precoce. Una segnalazione tempestiva, accompagnata da una documentazione clinica precisa, può ridurre il rischio che una manifestazione orale significativa venga considerata un problema isolato.

L'educazione del paziente rappresenta una parte essenziale della gestione. La persona deve essere aiutata a comprendere la natura ricorrente della condizione, utilizzare correttamente i trattamenti prescritti, mantenere l'igiene orale anche durante le fasi dolorose e riconoscere i sintomi che richiedono un approfondimento. È necessario evitare indicazioni restrittive prive di fondamento, soprattutto in ambito alimentare, favorendo invece l'osservazione individuale dei possibili fattori associati.

L'impatto delle ulcere sulla qualità di vita non deve essere sottovalutato. Anche lesioni prive di conseguenze sistemiche possono compromettere alimentazione, fonazione, sonno, attività scolastiche o lavorative e relazioni sociali. La valutazione clinica deve quindi includere il disagio percepito dal paziente, poiché il numero e le dimensioni delle ulcere non descrivono completamente il carico della condizione (124,125,130,135). Ascoltare l'esperienza del paziente consente di stabilire obiettivi terapeutici più realistici e pertinenti.

La principale implicazione clinica del presente lavoro è quindi la necessità di superare una visione esclusivamente locale delle ulcere orali ricorrenti. La mucosa orale può riflettere processi immunologici e infiammatori che interessano l'intero organismo. Ciò non significa trasformare ogni episodio aftoso in un sospetto di malattia rara, ma adottare un metodo capace di distinguere le forme comuni dai quadri che meritano un approfondimento. L'approccio deve essere proporzionato al rischio: osservazione e trattamento locale nei casi tipici e lievi; approfondimento mirato in presenza di gravità, persistenza, periodicità febbrile, esordio precoce, sintomi extraorali o risposta terapeutica insoddisfacente.

La collaborazione interdisciplinare completa tale percorso. L'integrazione tra professionisti della salute orale e medici permette di considerare la persona nel suo insieme e di interpretare correttamente segni che, valutati separatamente, potrebbero apparire aspecifici. Una comunicazione strutturata, accompagnata da dati clinici confrontabili nel tempo, rappresenta uno strumento concreto per migliorare la continuità dell'assistenza (116,119).

In conclusione, le ulcere orali ricorrenti richiedono attenzione, metodo e continuità assistenziale. Nella maggior parte dei pazienti rimangono una condizione confinata alla cavità orale, mentre in alcuni casi possono rappresentare una delle manifestazioni iniziali di una patologia sistemica o autoinfiammatoria. L'igienista dentale, grazie al contatto periodico con il paziente e alla conoscenza del cavo orale, può contribuire significativamente al riconoscimento dei segni sospetti, al monitoraggio, all'educazione sanitaria e alla collaborazione interdisciplinare. Una gestione efficace

integra osservazione clinica, ascolto del paziente, documentazione delle recidive, trattamento personalizzato e attenzione alla qualità di vita, collocando la salute orale nel più ampio contesto della salute generale della persona.

Capitolo 7 – Bibliografia

1. Khwaja T, Tayaar SA. *Revisione delle ulcere orali: un dilemma diagnostico. Rivista di Medicina, Radiologia, Patologia e Chirurgia*. 2016;3:20–24.

2. Compilato D, Cirillo N, Di Fede O, Panzarella V, Campisi R, Lo Muzio L, Campisi G. *La gestione delle ulcere orali persistenti. Dental Clinics – Periodico di Odontoiatria Generale.* 2007;1(3):7–14.

3. Toche PP, Salinas LJ, Guzmán MMA, Afani SA, Jadue AN. *Ulcerazioni orali ricorrenti: revisione clinica*. 2007.

4. Compilato D, & Cirillo N, & Termine N, & Kerr A. R, & Paderni C, & Ciavarella D, & Campisi G. *Ulcere orali croniche: proposta per un nuovo "sistema di classificazione SCD". 2009*

5. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan CK. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations. 7th ed. St. Louis: Elsevier;* 2018

6. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. *J Am Dent Assoc*. 2003;134:200–7

7. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and menstrual cycle. *J Oral Med*. 1991;46:28–30.

8. Rioboo-Crespo M, Planells-del Pozo P, Rioboo-Garcia R. Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10:376–87.

9. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med*. 2012;41:577–83.

10. Gallo C, Mimura M, Sugaya N. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Psychosom Med*. 2009;71:160–6.

11. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *J Formos Med Assoc*. 2019;118:1279–89.

12. Thongprasom K, Youngnak P, Aneksuk V. Hematinic deficiencies in recurrent aphthous ulceration. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33:872–7

13. Porter SR, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid*. 2005;13:1–4

14. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis: an update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;81:141–7.

15. Albanidou-Farmaki E, Markopoulos AK, Kalogerakou F, et al. Immunologic aspects of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:329–34

16. Miller MF, Ship II. A family study of recurrent aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977;43:886–91.

17. Sun A, Chen HM, Cheng SJ, et al. Genetic susceptibility in recurrent aphthous stomatitis. *J Formos Med Assoc*. 2015;114:825–30

18. Preeti L, Magesh KT, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2011;15:252–6

19. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis*. 2006;12:1–21.

20. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. *Biomed Rep*. 2019;11:47–50

21. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. *Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review.* Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis. 2014; 62(3)

22. Saccucci M, Di Carlo G, Bossù M, Giovarruscio F, Salucci A, Polimeni A. *Autoimmune Diseases and Oral Health: A Systematic Review.* Current Pharmaceutical Design. 2018; 24(40)

23. Akintoye SO, Greenberg MS. *Recurrent aphthous stomatitis.* Dental Clinics of North America. 2014; 58(2)

24. Elias ML, Fatahzadeh M, Schwartz RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: An Enigmatic Entity and Sign of Systemic Disease. *Indian J Dermatol*. 2022;67(6):834.

25. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(3):26–36

26. Choi Y. Association of neutrophil defects with oral ulcers but undetermined role of neutrophils in recurrent aphthous stomatitis. *Heliyon*. 2024;10(5).

27. Mills MP, Mackler BF, Nelms DC, Peavy DL. Quantitative distribution of inflammatory cells in recurrent aphthous stomatitis. *J Dent Res*. 1980;59(3):562–566.

28. Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghaiby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health*. 2015;7(5):74–80.

29. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S. Diagnostic features of common oral ulcerative lesions: an updated decision tree. *Int J Dent*. 2016;2016:7278925.

30. Milia E, Sotgiu MA, Spano G, Filigheddu E, Gallusi G, Campanella V. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): guideline for differential diagnosis and management. *Eur J Paediatr Dent*. 2022;23(1):73–78.

31. Zeng X, Jin X, Zhong L, Zhou G, Zhong M, Wang W, et al. Difficult and complicated oral ulceration: an expert consensus guideline for diagnosis. *Int J Oral Sci*. 2022;14(1):28.

32. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther*. 2022;35(6).

33. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(2).
34. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(40):665-673
35. Manfredini M, Guida S, Giovani M, Lippolis N, Spinas E, Farnetani F, et al. Recurrent aphthous stomatitis: treatment and management. *Dermatol Pract Concept*. 2021;11(4).
36. Mashrah MA, Fang Y, Song W, Al-Maweri SA, Lan Y, Linhu G, Wang L. Topical medications for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A network meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2023;52(9):811-825.
37. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny AM, Lewis MA, Pemberton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9).
38. Tappuni AR, Kovacevic T, Shirlaw PJ, Challacombe SJ. Clinical assessment of disease severity in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2013;42(8):635-641.
39. Alsahaf S, Alkurdi KA, Challacombe SJ, Tappuni AR. Topical betamethasone and systemic colchicine for treatment of recurrent aphthous stomatitis: a randomised clinical trial. *BMC Oral Health*. 2023;23:709
40. Al-Omiri MK, Karasneh J, Alhijawi MM, Zwiri AMA, Scully C, Lynch E. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): a preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(4):278-283.
41. Oh J, Lee JW, Chung KB, Bang D, Kim DY. Safety, efficacy, and drug survival of colchicine in recurrent aphthous stomatitis in a real-world setting. *Ann Dermatol*. 2022;34(1):22-27.
42. Wong T, Yap T, Wiesenfeld D. Common benign and malignant oral mucosal disease. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(9):568-573.
43. Keogan MT. Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2009;156(1):1-11.
44. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(6):542-552.
45. Alli BY, Erinoso OA, Olawuyi AB. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2019;48(5):358-364.
46. Mousavi T, Jalali H, Moosazadeh M. Hematological parameters in patients with recurrent Aphthous Stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024;24:339

47. Lalla RV, Choquette LE, Feinn RS, Zawistowski H, Latortue MC, Kelly ET, et al. Multivitamin therapy for recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *J Am Dent Assoc*. 2012;143(4):370-376.

48. Huling LB, Baccaglini L, Choquette L, Feinn RS, Lalla RV. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(2):149-152.

49. Ben-Chetrit E, Gattorno M, Gul A, Kastner DL, Lachmann HJ, Touitou I, et al. Consensus proposal for taxonomy and definition of the autoinflammatory diseases (AIDs): a Delphi study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(11):1558-1565.

50. Wekell P, Berg S, Karlsson A, Fasth A. Toward an inclusive, congruent, and precise definition of autoinflammatory diseases. *Front Immunol*. 2017;8:497.

51. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: a review. *J Rheumatol*. 2024;51(9):848-861.

52. Di Donato G, d'Angelo DM, Breda L, Chiarelli F. Monogenic autoinflammatory diseases: state of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6360.

53. Merlo Pich LM, Ziogas A, Netea MG. Genetic and epigenetic dysregulation of innate immune mechanisms in autoinflammatory diseases. *FEBS J*. 2024;291(20):4414-4432.

54. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):166-173

55. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8).

56. Hocking AM, Buckner JH. Genetic basis of defects in immune tolerance underlying the development of autoimmunity. *Front Immunol.* 2022;13:972121.

57. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol.* 2023;19(8):509–524.

58. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):222–237.

59. Krainer J, Siebenhandl S, Weinhäusel A. Systemic autoinflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2020;109:102421.

60. Abacar K, Macleod T, Direskeneli H, McGonagle D. How underappreciated autoinflammatory (innate immunity) mechanisms dominate disparate autoimmune disorders. *Front Immunol.* 2024; 15:1439371.

61. Masumoto J, Zhou W, Morikawa S, Hosokawa S, Taguchi H, Yamamoto T, et al. Molecular biology of autoinflammatory diseases. *Inflamm Regen.* 2021;41:33.

62. Tartey S, Kanneganti TD. Inflammasomes in the pathophysiology of autoinflammatory syndromes. *J Leukoc Biol.* 2020;107(3):379–391.
63. Park YH, Wood G, Kastner DL, Chae JJ. Pyrin inflammasome activation and RhoA signaling in the autoinflammatory diseases FMF and HIDS. *Nat Immunol.* 2016;17(8):914–921.
64. Zhou Q, Wang H, Schwartz DM, Stoffels M, Park YH, Zhang Y, et al. Loss-of-function mutations in TNFAIP3 leading to A20 haploinsufficiency cause an early-onset autoinflammatory disease. *Nat Genet.* 2016;48(1):67–73.
65. Badran YR, Dedeoglu F, Leyva Castillo JM, Bainter W, Ohsumi TK, Bousvaros A, et al. Human RELA haploinsufficiency results in autosomal-dominant chronic mucocutaneous ulceration. *J Exp Med.* 2017;214(7):1937–1947.
66. Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. *Nat Rev Immunol.* 2022;22(8):471–483.
67. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(17):7148–7153.
68. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9584.
69. Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron K, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(7):1102–1121.
70. Lengvári L, Takács K, Lengyel A, Pálinkás A, Wouters CH, Koné-Paut I, et al. Mevalonate kinase deficiency: an updated clinical overview and revision of the SHARE recommendations. *Front Immunol.* 2024;15:1466844.
71. Welzel T, Kuemmerle-Deschner JB. Diagnosis and management of the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): what do we know today? *J Clin Med.* 2021;10(1):128.
72. Yu MP, Xu XS, Zhou Q, Deuitch N, Lu MP. Haploinsufficiency of A20 (HA20): updates on the genetics, phenotype, pathogenesis and treatment. *World J Pediatr.* 2020;16(6):575–584.
73. Kul Cinar O, Romano M, Guzel F, Brogan PA, Demirkaya E. Paediatric Behçet's disease: a comprehensive review with an emphasis on monogenic mimics. *J Clin Med.* 2022;11(5):1278.
74. Efthimiou P, Petryna O, Nakasato P, Kontzias A. New insights on multigenic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221117880.

75. Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic mutations in UBA1 and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628–2638.
76. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karincaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol.* 2007;157(5):901–906.
77. Elhani I, Riller Q, Boursier G, Hentgen V, Rieux-Laucat F, Georgin-Lavialle S. A20 haploinsufficiency: a systematic review of 177 cases. *J Invest Dermatol.* 2024;144(6):1282–1294.
78. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, Demir S, Ozen S, Edwards KM, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(25):14405–14411.
79. Légeret C, Furlano R. Oral ulcers in children—a clinical narrative overview. *Ital J Pediatr.* 2021;47:144.
80. Gualtierotti R, Marzano AV, Spadari F, Cugno M. Main oral manifestations in immune-mediated and inflammatory rheumatic diseases. *J Clin Med.* 2019;8(1):21.
81. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on the diagnosis of Behçet's disease. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(1):41.
82. Nakamura K, Tsunemi Y, Kaneko F, Alpsoy E. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Front Med (Lausanne).* 2021;7:613432.
83. Michailou M, Perdikogianni C. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome: an update. *Children (Basel).* 2025;12(4):446.
84. ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency: a series of 114 cases from the Eurofever Registry. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2795–2805.
85. Aeschlimann FA, Batu ED, Canna SW, Go E, Gül A, Hoffmann P, et al. A20 haploinsufficiency (HA20): clinical phenotypes and disease course of patients with a newly recognised NF-kB-mediated autoinflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):728–735.
86. Standing ASI, Malinova D, Hong Y, Record J, Moulding D, Blundell MP, et al. Autoinflammatory periodic fever, immunodeficiency, and thrombocytopenia (PFIT) caused by mutation in actin-regulatory gene WDR1. *J Exp Med.* 2017;214(1):59–71.
87. Papa R, Penco F, Volpi S, Sutera D, Caorsi R, Gattorno M. Syndrome of undifferentiated recurrent fever (SURF): an emerging group of autoinflammatory recurrent fevers. *J Clin Med.* 2021;10(9):1963.
88. Belfeki N, Ghriss N, Le Joncour A, Saadoun D. Etiopathogenesis of Behçet's disease: a systematic literature review. Clin Immunol. 2025;279:110549.

89. Mumcu G, Fortune F. Oral health and its aetiological role in Behçet's disease. Front Med (Lausanne). 2021;8:613419.
90. Kim D, Nakamura K, Kaneko F, Alpsoy E, Bang D. Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease: pathogenesis and management from perspectives of vasculitis. Front Med (Lausanne). 2022;9:987393.
91. Khoshbakht S, Başkurt D, Vural A, Vural S. Behçet's disease: a comprehensive review on the role of HLA-B*51, antigen presentation, and inflammatory cascade. Int J Mol Sci. 2023;24(22):16382.
92. Zhao L, Xie H, Kang L, Liao G. Association between recurrent aphthous ulcers and oral biodiversity: a systematic review and meta-analysis. J Evid Based Med. 2025;18(1).
93. Özel Ş, Lauritano D. Oral mucosal microbiome alterations in recurrent aphthous stomatitis: a systematic review of 16 S rRNA gene sequencing studies. Mol Biol Rep. 2026;53:766.
94. Meertens B, Hoste L, Tavernier SJ, Haerynck F. The riddle of recurrent fever: a clinical approach to pediatric autoinflammatory diseases. Front Pediatr. 2024;12:1448176.
95. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al. Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1025–1032.
96. Burleigh A, Omoyinmi E, Papadopoulou C, Al-Abadi E, Hong Y, Price-Kuehne F, et al. Genetic testing of Behçet's disease using next-generation sequencing to identify monogenic mimics and HLA-B*51. Rheumatology (Oxford). 2024;63(12):3457–3470.
97. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, et al. ISSAID/EMQN best practice guidelines for the genetic diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in the next-generation sequencing era. Clin Chem. 2020;66(4):525–536.
98. Fioredda F, Skokowa J, Tamary H, Spanoudakis M, Farruggia P, Almeida A, et al. The European guidelines on diagnosis and management of neutropenia in adults and children: a consensus between the European Hematology Association and the EuNet-INNOCHRON COST Action. HemaSphere. 2023;7(4).
99. Bhargava S, Dubey SP, Haldipur D, Hathiram B, Jagtap C, Khattar V, et al. Management of recurrent aphthous stomatitis: an Indian expert consensus. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;75(3):2672–2680.
100. Mallo-Miranda MV, Morales-Angulo C. Otorhinolaryngological manifestations of autoinflammatory diseases: systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2025;76(2):116–129.

101. Hirschfeld J, Higham J, Chatzistavrianou D, Blair F, Richards A, Chapple ILC. Systemic disease or periodontal disease? Distinguishing causes of gingival inflammation: a guide for dental practitioners. Part 1: immune-mediated, autoinflammatory, and hereditary lesions. *Br Dent J*. 2019;227(11):961–966.

102. Poveda-Gallego A, Chapple I, Iacucci M, Hamburger J, Murray PI, Rauz S, et al. How to recognise a Behçet's ulcer from other types of oral ulceration? Defining Behçet's ulceration by an International Delphi Consultation. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(10):2048–2055.

103. Azevêdo AB, Sobral AP, Faria CA, Sousa JS, Silva WR, Silveira MM. Prevalence of Behçet disease among patients with recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2025;30(4).

104. Pecci-Lloret MP, Ramirez-Santisteban E, Hergueta-Castillo A, Guerrero-Gironés J, Oñate-Sánchez RE. Oral manifestations of Crohn's disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2023;12(20):6450.

105. Turska-Szybka A, Dąbrowska E, Głogowska K, Janczewska A, Olczak-Kowalczyk D, Piekoszewska-Ziętek P. Coeliac disease and its implications on the oral health of children: a systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2023;59(10):1105–1111.

106. Martín-Masot R, Ramos-García P, Torcuato-Rubio E, Pérez-Gaspar MI, Navas-López VM, González-Moles MÁ, et al. State of knowledge of the relationship between celiac disease and oral pathology: a scoping review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2025.

107. Kirubakaran R, et al. Oral manifestations in children with neutropenia: a systematic review. *Cureus*. 2025;17.

108. Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration: Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):49-60.

109. Al-Johani K, Moles DR, Hodgson T, Porter SR, Fedele S. Oral ulcers presentation in systemic diseases: An update. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(19):3341-3347.

110. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: Diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):265-282.

111. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8571-8579.

112. Vasovic M, Gajovic N, Brajkovic D, Jovanovic M, Zdravkovic N, Kanjevac T. The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: A review. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41(3):302-310.

113. Cappello M, Busacca A, Guida L. The oral manifestations of inflammatory bowel disease and the role of non-invasive surrogate markers of disease activity. *Medicines (Basel)*. 2020;7(6):33.
114. Scocca V, Sarnelli G, Pesce M, Navarro-Cuéllar C, Dell'Aversana Orabona G. Oral manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Dent J (Basel)*. 2026;14(5):250.
115. Whallett AJ, Thurairajan G, Hamburger J, Palmer RG, Murray PI. Behçet's syndrome: A multidisciplinary approach to clinical care. *QJM*. 1999;92(12):727-740.
116. Hatemi G, Ramiro S, Ozguler Y, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2026;85(6):1010-1025.
117. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: A review. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(6):319-323.
118. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: A review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14:38.
119. Kebschull M, Demmer RT, Pitts N, et al. Oral health and systemic health outcomes: A call for interdisciplinary action. *Periodontol 2000*. 2026.
120. Skučas K, Balčiūnaitė A, Basevičienė N. Systemic and topical treatment methods of recurrent aphthous stomatitis: A systematic review. *Stomatologija*. 2023;25(1):11-20.
121. Al-Maweri SA, Halboub E, Al-Sufyani G, et al. Topical medications for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: A network meta-analysis. *Oral Dis*. 2024;30(4):1798-1812.
122. Liu H, Tan L, Fu G, Chen Y, Zhang L, Zeng H. Efficacy of topical intervention for recurrent aphthous stomatitis: A network meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(6):771.
123. Al-Aizari NA, Al-Shamiri HM, AlShehri BK, et al. Evidence-based recommendations for the treatment of recurrent aphthous stomatitis: Insights from an umbrella review. *J Dermatolog Treat*. 2026;37(1):2622245.
124. Rivera C, Muñoz-Pastén M, Núñez-Muñoz E, Hernández-Olivos R. Recurrent aphthous stomatitis affects quality of life: A case-control study. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2022;14:217-223.
125. Wiriyakijja P, Fedele S, Porter S, Mercadante V, Ní Ríordáin R. Patient-reported outcome measures in recurrent aphthous stomatitis: A critical assessment of quality properties. *Oral Dis*. 2018;24(7):1168-1179.
126. van Loveren C, Duckworth RM. Side effects of sodium lauryl sulfate applied in toothpastes: A scoping review. *Int Dent J*. 2022;72(5):645-654.
127. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrinen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: A review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(3):221-234.

128. Al-Maweri SA, Halboub E, Al-Sufyani G, Alqutaibi AY, Shamala A, Alsalhani A. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020;26(6):1116-1123.
129. Al-Hebshi NN, et al. Efficacy and safety of propolis for treating recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2024.
130. Ye Y, Wu J, Gao Q, Tan Y, Xiao Y, Tan J. Psychological factors and quality of life in oral mucosal diseases: A systematic review of assessment tools and clinical implications. *BMC Oral Health*. 2026;26:1106.
131. Hatemi G, et al. Management of mucocutaneous and joint involvement of Behçet's syndrome: A systematic literature review informing the 2025 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2026.
132. Fitzpatrick SG, Cohen DM, Clark AN. Ulcerated lesions of the oral mucosa: Clinical and histologic review. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1):91-102.
133. Chanthavisouk P, Ingleshwar A, Theis-Mahon N, Paulson DR. The oral health impact of dental hygiene and dental therapy populations: a systematic review. *J Evid Based Dent Pract*. 2024;24(1 Suppl):101949.
134. Abdul NS. Assessing the impact of recurrent aphthous ulcer on oral health-related quality of life. *J Pharm Bioallied Sci*. 2025;17(Suppl 2):S1733–S1736.
135. Ali S, Nagieb CS, Fayed HL. Effect of Behçet's disease-associated oral ulcers on oral health-related quality of life. *Spec Care Dentist*. 2023;43(4):435–442.
136. Krisdapong S, Sheiham A, Tsakos G. Impacts of recurrent aphthous stomatitis on quality of life of 12- and 15-year-old Thai children. *Qual Life Res*. 2012;21(1):71–76.
137. Suedbeck JR, et al. Oral health impact of dental hygiene and dental therapy patient populations: an evidence update in 2024. *J Evid Based Dent Pract*. 2025.
138. Zwiri AMA. Recurrent aphthous stomatitis: a preliminary within-subject study of quality of life, oral health impacts and personality profiles. *J Oral Pathol Med*. 2015;44(4):278–283.
139. Tascilar NF, Tekin NS, Ankarali H, Sezer T, Atik L, Emre U, et al. Sleep disorders in Behçet's disease, and their relationship with fatigue and quality of life. *J Sleep Res*. 2012;21(3):281–288.
140. Mastrolia MV, Marinello D, Di Cianni F, Talarico R, Simonini G. Assessing quality of life in Behçet's disease: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*. 2022.
141. Ní Ríordáin R, McCreary C. Validity and reliability of a newly developed quality of life questionnaire for patients with chronic oral mucosal diseases. *J Oral Pathol Med*. 2011;40(8):604–609.

142. Wang W, Chen Q, Kang Y, Wang J, Wen Y, Peng C, et al. Reliability and validity of the 15-item Chronic Oral Mucosal Disease Questionnaire in China: a short-form instrument to measure quality of life. *J Oral Pathol Med*. 2022;51(6):538–545.
143. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):77.
144. Nigrovic PA, Lee PY, Hoffman HM. Monogenic autoinflammatory disorders: Conceptual overview, phenotype, and clinical approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(5):925-937.
145. Taylor J, Glenny AM, Walsh T, et al. Interventions for the management of oral ulcers in Behçet's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9).