

La Estomatitis Aftosa Recurrente (I): Epidemiología, etiopatogenia y aspectos clinicopatológicos

Recurrent aphthous stomatitis (I): epidemiologic, ethiologic and clinical features

A. Eguía, R. Saldón, J. M. Aguirre

Medicina Bucal. Departamento de Estomatología
Universidad del País Vasco / EHU. Leioa

RESUMEN

La estomatitis aftosa recurrente es una de las patologías orales más frecuentes. Su etiología es todavía controvertida y se caracteriza por la aparición de úlceras dolorosas de tamaño, localización y duración variable, que recidivan periódicamente. En este trabajo analizamos las principales características epidemiológicas, etiopatogénicas y clinicopatológicas de esta común patología oral.

Palabras clave: Estomatitis, aftas, recurrente.

SUMMARY

Recurrent aphthous stomatitis is one of the most frequent oral pathology. It has a controversial ethiology and it is characterised by the apparition of painful and recurrent ulcers with a variable size, location and duration. In this paper we analyse the most important epidemiological, ethiological, pathological and clinical features of this common oral pathology.

Key Words: Stomatitis, aphtae, recurrent.

LABURPENA

“Estomatitis aftosa recurrente” deritzon patologia, ahoan agertzen den ugarienetako bat da. Honen etiologia eztabaidagarria da. Ultzera mingarri batzu bezela agertzen da, tamainu, kokapena eta iraunkortasuna aldakorra izanik. Hauek periodiki beragertzen dira. Lan honetan patologia arrunt honetan ezaugarri epidemiologiko, etiopatogeniko eta klinikopatologiko garrantzitsuenak analizatzen ditugu.

Gako hitzak: estomatitis, aftak, balliatzaile.

Introducción

La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la patología más común de la mucosa oral, excluyendo la gingivitis por placa. Es una enfermedad crónica, de carácter inflamatorio, que se caracteriza por la aparición de una o varias úlceras dolorosas en la mucosa oral, que persisten durante días o semanas y que recidivan tras periodos de remisión variables (1-10).

En este trabajo analizamos las principales características epidemiológicas, etiológicas y clinicopatológicas de esta frecuente patología bucal, en la que todavía persisten muchos puntos oscuros y controvertidos.

Epidemiología

Los datos sobre la prevalencia en la población general de la EAR varían según la muestra estudiada, entre el 6,7 y el 66%, con una media en torno al 25% (1-3, 11-15). No aparecen diferencias en la literatura en relación con un predominio sexual (11-19).

La prevalencia en Europa parece ser menor que en países desarrollados como Canadá o Estados Unidos, similar a la de Asia y mayor que en Sudamérica (11-15). Algunos estudios señalan una menor frecuencia entre los individuos de raza negra y entre los árabes, y una mayor frecuencia en la población de clase socioeconómica alta (16-19).

Entre los niños, la EAR representa también, la lesión ulcerativa oral más común, siendo la edad en la que más frecuentemente aparecen las primeras lesiones entre los 10 y 19 años (20-22).

Etiopatogenia

La etiología exacta de la EAR sigue siendo todavía un misterio, a pesar de que en los últimos años se han producido importan-

Correspondencia:
Asier Eguía del Valle
Artebizkarra 27 1º I.C.
48860 Zalla (Vizcaya)
Correo electrónico: otpagurj@ig.ehu.es

tes avances en el conocimiento de los factores asociados a esta enfermedad.

a) Factores genéticos

Desde hace tiempo se conoce que la EAR muestra un cierto componente familiar. Las posibilidades de padecer EAR son mayores cuando uno de los progenitores también la padece, y más aún cuando la padecen ambos. Junto a ello, también se ha detectado una gran correlación en la presencia de EAR en gemelos homocigóticos (16, 23-25).

No obstante, los resultados obtenidos en el estudio de diferentes antígenos de histocompatibilidad (HLA-DR5, HLA-DR4, HLA-DR2, HLA-DR7, etc) han sido contradictorios, de tal modo y a pesar de que en algunos pacientes exista una cierta base hereditaria, el desarrollo de la enfermedad probablemente va a depender más que de la predisposición personal, de la inducción por otra serie de factores (26-33).

Estudios recientes tratan de conocer esta predisposición en base al estudio de las modificaciones regionales de la mucosa oral, en cuanto a la distribución de las moléculas de adhesión celular y de algunos componentes de la matriz extracelular, que estarían implicados en la etiología de esta enfermedad (34-38).

b) Factores Inmunológicos

Existen evidencias de que algunos pacientes con EAR presentan una disregulación inmunitaria, ya que se han descrito alteraciones en diferentes subpoblaciones linfocitarias en estos pacientes (39-48). En numerosos casos se ha observado una disminución de los linfocitos CD4, con un número normal o aumentado de linfocitos CD8 y una reducción de la relación CD4/CD8, especialmente durante las fases activas de la enfermedad (39-46). Por el contrario, no se han detectado alteraciones en el número ni en la actividad de los linfocitos NK (*natural Killer*) (47-48).

También se ha sugerido, la existencia de una vasculitis mediada por diferentes inmunocomplejos y factores del complemento, en la patogénesis de la EAR, aunque no se ha podido demostrar en todos los casos (49-51).

c) Factores infecciosos

Es controvertido el papel que determinados virus pueden jugar en la génesis de la EAR (52-59). Algunos estudios han relacionado las recurrencias de la EAR con la reactivación del virus herpes varicela-zoster y citomegalovirus (52-53). Sin embargo, no se ha podido aislar material genético de los virus herpes simple, herpes varicela-

zoster, Epstein-Barr o citomegalovirus, en las lesiones aftosas (54-59).

También se discute la posible relación de determinadas bacterias con la EAR. Mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), Birek *et al* (60) demostraron la presencia de *Helicobacter pylori* en las aftas del 71,8% de los pacientes con EAR. Sin embargo, otros estudios posteriores (61-63) no han podido demostrar una relación estadísticamente significativa entre la presencia de esta bacteria y la EAR.

Tampoco se ha demostrado una implicación clara de los estreptococos, en la etiología de la EAR (26,64,65).

d) Factores alimentarios

Se considera que en algunos pacientes, determinados alimentos o algunos de los aditivos que contienen, pueden desencadenar la aparición de lesiones aftosas (66-68). Entre ellos, se han citado a las fresas, los kiwis, la leche de vaca, el marisco, las nueces, el chocolate, el queso, los tomates, los cereales y numerosos colorantes y conservantes (66-68). Sin embargo, la aplicación de dietas estrictas sin estos productos no ha servido para demostrar una especial eficacia en evitar la aparición de las lesiones en todos los pacientes (2, 3, 69).

También se ha relacionado el origen de la EAR con un cierto grado de intolerancia al gluten en pacientes sin clínica de enfermedad celíaca; sin embargo las dietas libres de gluten no han resultado ser eficaces como tratamiento general (70, 71).

e) Factores hormonales

Clásicamente se suponía la existencia de una relación entre los niveles de hormonas femeninas y la aparición de lesiones aftosas (1-3). No obstante, McCartan *et al* (72), realizaron una amplia revisión crítica de este aspecto y no pudieron demostrar relación alguna entre el ciclo menstrual, la menopausia o el embarazo y la EAR.

f) Factores emocionales

Muchas patologías orales, presentan un componente psicossomático de gran importancia. En el caso de la EAR, se ha señalado que el estrés o la ansiedad, pueden actuar como factores precipitantes de la aparición de las lesiones (1-3). Su mecanismo de acción podría estar relacionado con un aumento de los niveles de cortisol durante los periodos de ansiedad (2, 3, 73, 74).

g) Estados carenciales

Existen numerosos estudios en la literatura, que han tratado de demostrar una

relación significativa entre déficits de determinadas vitaminas y minerales, y la EAR. No obstante, los resultados obtenidos han sido muy variables.

La EAR ha sido relacionada con déficits de hierro, zinc y vitaminas B1, B2, B6, B12 y ácido fólico (75-81). Sin embargo, los tratamientos sustitutivos no han demostrado una gran eficacia salvo en casos determinados (75-81).

h) Factores traumáticos

El trauma oral, incluido el microtrauma, es el factor precipitador más importante en esta enfermedad. Se ha demostrado que traumatismos leves o mínimos, producidos durante la masticación, el cepillado de los dientes, al introducir objetos en la boca, morderse las uñas, etc., van a desencadenar la aparición de lesiones aftosas en pacientes con EAR y no en pacientes control (2, 3, 82).

Esta situación explica el paradójico efecto protector que el tabaco ejerce en los pacientes con EAR, debido a la hiperqueratinización que provoca en la mucosa oral, que la protege frente a pequeños traumatismos (83-87).

Numerosos trabajos (88-92), han tratado de comprobar si determinados detergentes presentes en las pastas dentales, como el lauril sulfato sódico, pueden facilitar la aparición de las lesiones aftosas. Se considera que el lauril sulfato sódico y los detergentes podrían desnaturalizar la capa de mucina superficial de la mucosa oral, reduciendo así la protección frente a fenómenos traumáticos e irritativos (88). No obstante, los resultados de los diferentes trabajos realizados son contradictorios (88-92).

Como conclusión de este apartado de la etiopatogenia de la EAR podemos resumir indicando que una posible explicación de cómo se produce esta enfermedad sería la existencia de pacientes predispuestos que presentan una leve disregulación inmunitaria, que puede tener una base genética heredada, en los que la presencia de un estímulo local y/o sistémico provoca que las células de la mucosa oral se conviertan en blanco de la activación disregulada de linfocitos, monocitos y neutrófilos, provocando su destrucción y liberando mediadores de la inflamación aguda, dando lugar a la lesión aftosa.

Aspectos clínicopatológicos

La EAR se caracteriza por la aparición de múltiples lesiones ulceradas dolorosas (aftas), variables en cuanto a su tamaño y

número y localizadas generalmente en la mucosa oral no queratinizada.

La mucosa labial y vestibular, el fondo del vestibulo maxilar y mandibular, la encía no adherida, el suelo de la boca, la superficie ventral de la lengua, el paladar blando y el istmo de las fauces, son los lugares más comunes (1-3).

Las aftas, suelen ser redondas y regulares, recubiertas por un exudado de fibrina blanquecino o amarillo-grisáceo y rodeadas por un halo regular eritematoso. Ocasionalmente se acompañan de adenopatías submandibulares y muy infrecuentemente de fiebre. En dependencia del número y localización, pueden llegar a interferir en la alimentación y en la dicción (1-3, 93-96).

Las aftas, a excepción de las de mayor tamaño, desaparecen en 7 a 14 días con o sin tratamiento, pero tras un periodo de latencia muy variable aparecen nuevas lesiones (1-3).

Clásicamente y atendiendo a la clínica, podemos distinguir tres formas de EAR:

- La EAR menor, que supone el 70-80% de los casos y en la que las lesiones son redondeadas, superficiales y miden menos de 1 cm. de diámetro, apareciendo entre una y cinco al mismo tiempo (1, 2, 93-96), (Fig. 1).

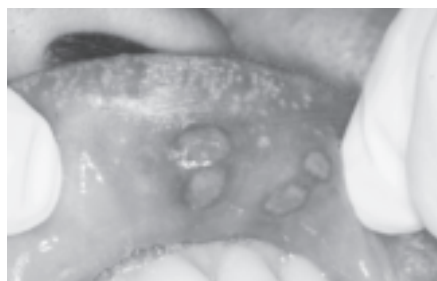


Figura 1: Aftas tipo menor.

- La EAR mayor (o enfermedad de Sutton), que representa el 7-20% de los casos. Las aftas aparecen en número entre una y diez y son mayores de 1 cm. de diámetro. Son más profundas y su morfología es más irregular que las menores, más aun, cuanto mayor sea su tamaño. Estas lesiones tardan más tiempo en curar, a veces más de un mes y pueden dejar cicatriz (2, 97-99), (Fig. 2).
- La EAR herpetiforme, es la forma menos habitual, representando sólo el 7-10% de todos los casos. Se caracteriza por la aparición de entre 10 y 100 pequeñas úlceras de 1 a 3 mm. de diámetro, que en ocasiones confluyen. Su aspecto clínico recuerda al de las infecciones herpéticas y de ahí toma su inapropiado nombre (1-3), (Fig. 3).



Figura 2: Afta tipo mayor.



Figura 3: Aftas tipo herpetiforme.

Bagan *et al* (94), establecieron una clasificación complementaria, basada en la frecuencia de recurrencias de las aftas y con una mayor utilidad desde el punto de vista terapéutico. Distinguen tres tipos de pacientes:

- El tipo 1, cuando las recurrencias de las lesiones se producen tras periodos superiores a tres meses.
- El tipo 2, en el cual, el tiempo transcurrido entre un episodio de EAR y una recurrencia es de entre 1 y 3 meses.
- El tipo 3, en el que existen lesiones de forma prácticamente continuada.

Podemos concluir que la EAR es una patología con una compleja etiopatogenia y que dadas sus características clínicas, es muy importante establecer un correcto diagnóstico diferencial con otras patologías. Asimismo, es importante en cada paciente, establecer una correcta clasificación clínica de las lesiones, para poder establecer así, las medidas terapéuticas más oportunas para cada caso.

Referencias bibliográficas

1. Ship JA. Recurrent aphtous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 141-7.
2. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphtous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-13.
3. Esparza G, Cerero R, Moreno LA. Estomatitis aftosa recurrente. *Gac Dent* 2000; 104: 44-52.
4. Piantanida EW, Samlaska CP. Recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 472.
5. Rees TD, Binnie WH. Recurrent aphtous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 21: 36-47.

6. Carozzo M, Carbone M, Gandolfo S. Stomatite aftosa ricorrente: attuali concetti eziopatogenetici e terapeutici. *Minerva Stomatol* 1995; 44: 467-75.

7. Rogers RS. Recurrent aphtous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.

8. Shashy RG, Ridley MB. Aphtous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 398-93.

9. Murray LN, Amedee RG. Recurrent aphtous stomatitis. *J La State Med Soc* 2000; 152: 10-4.

10. Porter SR, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphtous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.

11. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmedi M. Recurrent aphtous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

12. Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community Dent Oral Epidemiol* 2000; 28: 390-8.

13. Kovac-Kovacic M, Skaleric U. The prevalence of oral mucosal lesions in a population in Ljubljana, Slovenia. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 331-5.

14. Ramirez VA, Esquivel L, Orozco R. Frequency of oral conditions in a dermatology clinic. *Int J Dermatol* 2000; 39: 501-5.

15. Zain RB. Oral recurrent ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysia and epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-9.

16. Ship II. Epidemiologic aspects of recurrent aphtous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 400-6.

17. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 58-60.

18. Bagán JV, Esparza G. Estomatitis aftosa recidivante. En: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM Peñarocha A. *Medicina Oral*. Barcelona. 1995; 137-50.

19. Axell T, Henriksson V. The occurrence of recurrent aphtous stomatitis in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.

20. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States Schoolchildren: 1986-1987. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 243-53.

21. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphtous ulceration in children. A review. *Int J Paediatr Dent* 1992; 2: 1-10.

22. Herbert AA, Berg JH. Oral mucous membrane diseases of childhood: I Mucositis and xerostomia. II Recurrent aphtous stomatitis. III Herpetic Stomatitis. *Semin Dermatol* 1992; 11: 80-7.

23. Ship II. Inheritance of aphtous ulcers of the mouth. *J Dent Oral Epidemiol*. 1988; 16: 58-60.

24. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. The inheritance of recurrent aphtous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1980; 40: 409-12.

25. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship II. Inheritance patterns in recurrent aphtous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1977; 43: 886-91.

26. Scully C, Porter SR. Recurrent aphtous stomatitis: current concepts of etiology, pathogene-

- sis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7.
27. Lenher T, Welsh KI, Batcheldor JR. The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçets syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunol* 1982; 47: 581-7.
28. Challacombe JJ, Batcheldor JR, Kenedy LA, Lenher T. HLA antigens in recurrent oral ulcerations. *Arch Derm* 1977; 113: 1717-9.
29. Albanidou-Farmaki E, Kayavis IG, Polymenidis Z, Papanayotou P. HLA-A, B, C, and DR antigens in recurrent oral ulcers. *Ann Dent* 1988; 47: 5-8.
30. Gallina G, Cumbo V, Messina P, Caruso C. HLA-A, B, C, DR, MT and MB antigen in recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1985; 59: 364-70.
31. Ozbakir F, Yacini H, Mat C, Tuzun Y, Yurdakul S, Yilmazer S. HLA antigens in recurrent oral ulceration: evidence against a common disease spectrum with Behçets syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 18: 21-7.
32. Weinberger A. Human lymphocyte antigen (HLA) B51 is more frequent in patients with recurrent aphtous stomatitis (RAS). *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 118-9.
33. Jaber L, Weimberger A, Klein T, Yaniv I, Mukamel M. Close association of HLA-B44 antigens in Israeli Arab adolescents with recurrent aphtous stomatitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 184-7.
34. Bruno IJ, Huff JC, Weston WL, Cook DT, Brice SL. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not 10, are present in recurrent aphtous stomatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 827-31.
35. Stone OJ. Aphtous stomatitis (canker sores): a consequence of high oral submucosal viscosity (the role of the extracellular matrix and the possible role of lectins). *Med Hypotheses* 1991; 36: 341-4.
36. Yamamoto T, Yoneda K, Ueta E, Osaki T. Serum cytokines, interleukin 2 receptor and soluble intracellular adhesion molecule-1 in oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; 78: 727-35.
37. Hayrinen-Immonen R, Sorsa T, Nordstrom D, Malmstrom M, Kontinen YT. Collagenase and stromelysin in recurrent aphtous ulcers (RAU). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 46-9.
38. Eversole LR. Immunopathology of oral mucosal ulcerative, dequamative and bullous diseases. Selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1994; 77: 555-71.
39. Sun A, Chiang CP, Chiang CP, Chiou PS, Wang PS, Liu BY, Wu YC. Immunomodulation by levamisole in patients with recurrent aphtous ulcers or oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23: 172-7.
40. Pedersen A, Hougen HP, Kenrad B. T-Lymphocyte in oral mucosa of patients with recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 176-80.
41. Sisting S, Cekic-Arambasin A, Rabatic S, Vucicevic-Boras V, Kleinheinz J, Piffko F. Natural immunity in recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 275-80.
42. Sun A, Chu CT, Liu BY, Wang JT, Leu JJ, Chang CP. Expression of interleukin 2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin 2 in patients with aphtous recurrent ulcers. *Proc Natl Sci Coun Repub China B* 2000; 24: 116-22.
43. Freysdottir J, Lau S, Fortune F. Gammadelta T cells in Behçets disease and recurrent aphtous stomatitis. *Clin Exp Immunol* 1999; 118: 451-7.
44. Bachtiar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4/CD8 ratio in the major type of recurrent aphtous ulcers: comparing mayor to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16: 75-9.
45. Savage NW, Mananonda R, Seymour GJ. The proportion of supressor-inducer T-Lymphocytes is reduced in recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol* 1988; 17: 293-7.
46. Landesberg R, Fallon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T supressor/inducer cells in patients with recurrent aphtous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990; 69: 205-8.
47. Pedersen A, Pedersen BK. Natural killer cell funtion and number of peripheral blood are bot altered in recurrent aphtous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 76: 616-9.
48. Ueta E, Umazume M, Yamamoto T, Osaki T. Leukocyte dysfunction in oral mucous membrane diseases. *J oral Pathol Med* 1993; 22: 120-5.
49. Rodriguez-Archilla A, Urquia M, Gomez Moreno G, Ceballos A. Anti-DNA antibodies and circulating immune complexes (C1q-IgG) in recurrent aphtous stomatitis. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol* 1994; 37: 31-5.
50. Porter SR, Scully C, Bowden J. Immunoglobulin G in recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 26-7.
51. Vicente M, Soria A, Mosqueda A, Perez J, Lamas A, Castellano T, Ramos A. Immunoglobulin G subclass measuraments in recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 538-40.
52. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphtous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 64-8.
53. Sun A, Chang JG, Kao LL, Liu BY, Wang JJ, Chu CT, Yuan JH, Chiang CP. Human cytomegalovirus as a potential etiologic agent in recurrent aphtous ulcers and Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 212-8.
54. Pedersen A. Are recurrent aphtous ulcers of viral etiology ?. *Med Hypotheses* 1991; 36: 206-10.
55. Brice SL, Cook D, Leahy M, Huff JC, Weston WR. Examination of the oral mucosa and peripheral blood cells of patients with recurrent aphtous ulceration for human herpesvirus DNA. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 193-8.
56. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphtous ulceration: virological and immunological aspects. *APMIS* 1993; 101: 5-37.
57. Ghodrathnama F, Riggio MP, Wray D. Search for human herpesvirus 6, human cytomegalovirus and varicella zoster virus DNA in recurrent aphtous stomatitis tissue. *J Oral Pathol Med* 1997; 26: 192-7.
58. Pedersen A, Madsen HO, Vestergaard BF, Ryder LP. Varicella zoster virus DNA in recurrent aphtous ulcers. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 311-3.
59. Raab-Traub N, Webster-Cyriaque J. Epstein-Barr virus infection and expression in oral lesions. *Oral Dis* 1997; 3: 164-70.
60. Birek C, Grandhi C, Mcneill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of *Helicobacter pylori* in oral aphtous ulcers. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 197-203.
61. Simoyama T, Horie N, Kato T, Kaneko T, Komiyama K. *Helicobacter pylori* in oral ulcerations. *J Oral Sci* 2000; 42: 225-9.
62. Porter MP, Lennon A, Wray D. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphtous stomatitis tissue by PCR. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 507-13.
63. Riggio MP, Lennon A, Ghodrathnama F, Wray D. Lack of association between *Streptococcus oralis* and recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 26-32.
64. Porter SR, Barker GR, Scully C, Macfarlane G, Bain L. Serun IgG antibodies to *Helicobacter Pylori* in patients with recurrent aphtous stomatitis and other oral disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 325-8.
65. Greenspan JS, Gadol N, Olson JA. Lymphocyte function in recurrent aphtous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14: 492-502.
66. Thomas HC, Ferguson A, McLennan JG, Mason DK. Food antibodies in oral disease. A study of serum antibodies to food proteins in oral aphtous ulceration and other oral diseases. *J Clin Pathol* 1973; 26: 371-4.
67. Wright A, Ryan FP, Willingham SE. Food allergy or intolerance in severe recurrent aphtous ulceration of the oral cavity. *Br Med J* 1986; 292: 1237-8.
68. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Frosyth A. Recurrent aphtous ulceration and food sensibility. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-5.
69. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphtous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1984; 57: 504-7.
70. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Gallonay AR, Main AN, Russell RI. Effects of dietary gluten elimination in patients with minor recurrent aphtous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 75: 595-8.
71. Wray D. Gluten-sensitive recurrent aphtous stomatitis. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 737-40.
72. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphtous stomatitis. A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 455-8.
73. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphtous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 357-9.
74. Andrews VH, Hall HE. The effects of relaxation/imager training on recurrent aphtous stomatitis: a preliminar study. *Psychosom Med* 1990; 52: 526-35.
75. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphtous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 389-91.
76. Porter SR, Kingsmill V, Scully C. Audit of diagnosis and investigation in patients with recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1993; 76: 449-52.
77. Barnadas MA, Remacha A, Condomines J, de Moragas JM. Estudio de los déficits hematológicos en los enfermos afectados de aftas orales recidivantes. *Med Clin* 1997; 14: 85-7.

78. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 45-9.
79. Haisraeli-Shalish M, Livmeh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphtous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-6.
80. Porter S, Flint S, Scully C, Keith O. Recurrent aphtous stomatitis: the efficacy of replacement therapy in patients with underlying hematinic deficiencies. *Ann Dent* 1992; 51: 14-6.
81. Endre L. Recurrent aphtous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1991; 72: 559-61.
82. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphtous stomatitis. *Br Med J* 1981; 283: 1569-70.
83. Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphtous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 239-42.
84. Bittoun R. Recurrent aphtous ulcers and nicotine. *Med J Aust* 1991; 154: 471-2.
85. Baron JA. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious. *Br Med Bull* 1996; 52: 58-73.
86. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphtous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-60.
87. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphtous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 74: 463-5.
88. Herlofson BB, Barkvoll P. Sodium lauryl sulfate and recurrent aphtous ulcers. A preliminary study. *Acta Odontol Scand* 1994; 52: 257-9.
89. Chahine L, Sempson N, Wagoner C. The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphtous ulcers: a clinical study. *Compend Contin Educ Dent* 1997; 18: 1238-40.
90. Fakhry Smith S, Din C, Nthoo SA, Gaffar A. Clearance of sodium lauryl sulfate from the oral cavity. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 313-7.
91. Herlofson BB, Barkvoll P. The effect of two toothpaste detergents on the frequency of recurrent aphtous ulcers. *Acta Odontol Scand* 1996; 54: 150-3.
92. Healy CM, Paterson M, Joyston-Bechal J, Williams DM, Thornhill MH. The effect of a sodium lauryl sulfate-free dentifrice on patients with recurrent oral ulceration. *Oral Dis* 1999; 5: 39-43.
93. Rogers RS. Recurrent aphtous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.
94. Bagán JV, Sanchis JM, Millán MA, Peñarocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphtous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 395-7.
95. Schneider LC, Schneider AE. Diagnosis of oral ulcers. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 383-7.
96. Vincent SD, Lilly GE. Clinical, historic, and therapeutic features of aphtous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 74: 79-86.
97. Yel L, Tezcan I, Hasturk H, Ersoy F, Sanal O, Yavuzilmaz E. Oral findings, treatment and follow up of a case with major aphtous stomatitis (Sutton's disease). *J Clin Pediatr Dent* 1994; 19: 49-53.
98. Burruano F, Tortorici S. Stomatite aftosa major (malattia di Sutton). Etiopatogenesi, quadri istologici ed aspetti clinici. *Minerva Stomatol* 2000; 49: 41-50.
99. Laccourreye O, Fadlallah, Pages JC, Duran DH, Brasnu D, Lowenstein W. Sutton's disease (periadenitis mucosa necrotica recurrens). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 301-4.