



# Úlceras orales recurrentes: Características clínicas y diagnóstico diferencial

Paola Toche P., Jessica Salinas L., M. Antonieta Guzmán M., Alejandro Afani S. y Nicole Jadue A.

## Recurrent oral ulcer: clinical characteristic and differential diagnosis

Recurrent aphthous stomatitis (RAS), are common inflammatory lesions of the oral mucous, usually round or ovoid, circumscribed by an erythematous haloes with a yellow-grey floor and mostly painful. The RAS has reach an incidence about 20% in general population, present on any aged group, especially adolescents and young adults. Etiopathogenesis of RAS is not entirely understood. Some factors involved include immune system anomalies, infections, nutritional deficiency, mucous traumatism, food or contact allergy, autoimmunity illness and cancer; together with psychiatric, genetic and environment agents. In this article, main clinical features, etiology related factors, differential diagnosis and initial study of patients consulting for RAS are presented.

**Key words:** Oral ulcers, aphthous stomatitis, pathogenesis.

**Palabras claves:** Úlceras orales, estomatitis aftosa, patogénesis.

Hospital Clínico Universidad de Chile

Departamento de Inmunología

Recibido: 13 de junio de 2006

Aceptado: 25 de enero de 2007

**Correspondencia a:**

Paola Toche Pinaud

paolatoche@yahoo.com

## Introducción

Las úlceras orales son lesiones inflamatorias de la mucosa bucal que poseen múltiples etiologías. Pueden manifestarse de manera aguda, crónica o recurrente, en cuyo caso alcanzan una frecuencia aproximada de 20% en la población general<sup>1</sup>. Las úlceras orales recurrentes (UOR) comienzan en la niñez pero afectan, principalmente, a adolescentes y adultos jóvenes, deteriorando de manera importante la calidad de vida. En este artículo se discuten las causas más frecuentes y el enfrentamiento inicial de las UOR.

## Características clínicas

Las UOR se caracterizan por ser dolorosas, ovaladas y circunscritas por un halo eritematoso con un fondo amarillo-grisáceo<sup>2</sup>. Se clasifican en:

- **Úlceras menores.** Son pequeñas (diámetro < 1 cm), afectan entre 75 y 85% de los pacientes con UOR, curan en 7 a 14 días y recurren dos a cuatro veces por año. Estas lesiones afectan, generalmente, el epitelio no queratinizado (mucosa labial, bucal y piso de la boca; rara vez afectan a las encías, el paladar y dorso de la lengua) (Figura 1).
- **Úlceras mayores.** Caracterizan por tener un diámetro mayor a 1 cm; afectan a 15% de los pacientes

con UOR, son más profundas y dolorosas que las úlceras menores, curan más lentamente (en 10 a 30 días) y pueden dejar cicatriz. Afectan de preferencia a los labios y el paladar blando; sin embargo, pueden comprometer cualquier otro sitio (Figura 2).

- **Úlceras herpetiformes:** Se presentan como múltiples lesiones papulo-vesiculares agrupadas, con diámetro menor a 3 mm, y pueden coalescer. Su nombre se debe a su aspecto semiológico, sin estar relacionadas con una etiología viral. Estas lesiones curan en siete a 30 días, pudiendo dejar cicatriz y constituyen el 10% de las UOR.

Otras clasificaciones de úlceras orales las dividen en úlceras agudas (hasta seis semanas de duración) y crónicas (más de 6 semanas) y según su número, en solitarias y múltiples<sup>3</sup>. Cabe destacar que las úlceras crónicas pueden ser indoloras y deberían ser siempre biopsiadas, con el fin de descartar una etiología maligna o autoinmune.

## Etiología

Se han mencionado numerosas causas y factores asociados que podrían jugar un rol en la génesis de estas lesiones. Entre ellas, destacan alteraciones inmunológicas, infecciones, déficit nutricionales, trau-



**Figura 1.** Se muestra un ejemplo de UOR menor, nótese su ubicación en el epitelio no queratinizado, su tamaño menor a 1 cm de diámetro, su borde eritematoso y fondo amarillo-grisáceo característico.



**Figura 2.** Se observa un ejemplo de UOR mayor caracterizada por su diámetro mayor a 1 cm, profundidad y ubicación en la mucosa labial.

matismo repetitivo de la mucosa oral, alergia alimentaria y de contacto, enfermedades autoinmunes y neoplasias, junto con factores psiquiátricos y genéticos<sup>2,4,5</sup>.

Es fundamental estudiar las causas subyacentes de las UOR, especialmente de las úlceras mayores que son, precisamente, las que llevan a los pacientes a consultar, con el fin de tratar la patología de base y no sólo brindar un tratamiento sintomático de estas lesiones.

### Aspectos inmunológicos infecciosos de las UOR

Ambos aspectos han sido ampliamente estudiados en la etiopatogenia de las UOR.

**Inmunidad.** Dentro de las alteraciones inmunológicas, existe una clara evidencia del compromiso de la inmunidad celular. Algunos estudios muestran una disminución del recuento de linfocitos CD4+ en sangre periférica, con una disminución de linfocitos TCD4+CD45+RA (células *naive*) y un aumento de los linfocitos CD4+ CD25+RO (células de *memoria*) lo que indicaría una activación linfocitaria<sup>2</sup>. Además, se ha observado que los pacientes infectados con VIH, con relación CD4+/CD8+ invertida, presentan una prevalencia de UOR mayor que la población general<sup>4</sup>.

También se ha demostrado un importante rol del factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) sobre las células endoteliales y la quimiotaxis de neutrófilos en las UOR<sup>6</sup>. Con respecto a la inmunidad humoral, se describe, en general, con niveles de inmunoglobulinas normales, sin otras alteraciones específicas asociadas.

**Infecciones.** Con respecto al rol de algunos microorganismos, inicialmente se postuló que la infección por algunos estreptococos orales, (*Streptococcus sanguis*, *Streptococcus* grupo viridans), se relacionaba con las UOR<sup>7-9</sup>, lo cual fue refutado en trabajos posteriores<sup>10</sup>. Nuevos estudios han sugerido que podría existir reactividad cruzada entre algunas proteínas de *shock* térmico de *Mycobacterium tuberculosis* (también presentes en *S. sanguis*) y la mucosa oral, la que podría ser dañada por linfocitos T dirigidos contra estas proteínas<sup>11</sup>.

Es importante destacar que algunos virus pueden producir úlceras orales, generalmente de forma aguda, en un contexto infeccioso claro. Se ubican en la mucosa queratinizada y una característica clave es que son precedidas por vesículas en etapas iniciales, las que, al romperse, evolucionan a la conformación de úlceras orales úlceras orales que no son recurrentes, a diferencia de aquellas causadas por el virus herpes simplex tipo 1 (VHS-1) que sí tienden a la recurrencia (Tabla 1).

La evidencia actual no ha logrado demostrar una

**Tabla 1. Características de las úlceras orales recurrentes de origen infeccioso**

	<b>Etiología</b>	<b>Características clínicas</b>
Úlceras agudas	Virus herpes simplex tipo 1	Úlceras múltiples <i>recurrentes</i> mucocutáneas en la mucosa queratinizada Primoinfección: fiebre, adenopatías
	Herpangina Virus coxsackie A 2-8, A 10	Úlceras múltiples en amígdalas y lengua Fiebre, faringitis
	Virus varicela zoster	Pacientes inmunocomprometidos Úlceras múltiples con dolor urente Lesión cutánea facial (frecuente)
	Síndrome de mano-pie-boca Virus coxsackie A 16	Úlceras múltiples orales Diarrea, s. gripal leve, vesículas en manos y pies
	Infección por VIH	Úlceras múltiples y mayores
Úlceras crónicas	Citomegalovirus	Úlcera única, dolorosa
	Tuberculosis	Úlcera única o múltiple
	Sífilis	Úlcera única, indolora



asociación sólida entre VHS o fragmentos de él y las UOR. Sin embargo, algunos trabajos describen la presencia de ADN de virus herpes tipo 8 y virus varicela zoster<sup>12</sup> en UOR de pacientes con deterioro de la inmunidad celular (linfoma de Hodgkin, tratamientos inmunosupresores o infección por VIH), y ADN de citomegalovirus (CMV) en pacientes inmunocompetentes<sup>2,6</sup>.

El VHS-1 puede producir úlceras recurrentes en la fase post-vesiculosa, que merecen ser discutidas por la frecuente confusión que causan con las UOR. Las úlceras causadas por VHS-1 se ubican en la mucosa queratinizada o parcialmente queratinizada (comisura labial, paladar duro, mucosa gingival peridental), tienden a recurrir en el mismo sitio y pueden ser precipitadas por factores como estrés y trauma, al igual que las UOR<sup>12,13</sup>.

Otras causas de úlceras orales de origen infeccioso, generalmente crónicas, son la sífilis primaria y terciaria y la tuberculosis, que puede presentarse como úlcera única o múltiple<sup>14</sup>.

### Otros factores etiológicos en las úlceras orales recurrentes

**Trauma.** Es un factor que se asocia frecuentemente a las UOR y generalmente su origen es mecánico o accidental. Pueden ser producidos por una mala oclusión dental, en cuyo caso las úlceras tienden al recurrir en el mismo sitio<sup>15</sup>. También se producen por el cepillo de dientes, inyecciones, e incluso, por alimentos de borde cortante<sup>16,17</sup>. El rol del tabaco es controversial ya que pese a ser una forma de agresión de la mucosa oral, tendría un rol protector. Los pacientes fumadores presentan UOR menos severas y con menor frecuencia que los no fumadores, hallazgo que sería explicado por una mayor queratinización del epitelio producido por la nicotina<sup>18</sup>.

**Déficit nutricionales.** La carencia de hierro, ácido fólico o vitaminas del complejo B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> y oligoelementos tales como zinc, se han relacionado de manera variable con las UOR<sup>10,16</sup>. El tratamiento de reemplazo de estas deficiencias mejora las UOR en algunos casos.

**Enfermedades autoinmunes.** Las UOR pueden ser la primera manifestación de enfermedades sistémicas tales como la enfermedad de Behcet, la que se acompaña de úlceras genitales, además de alteraciones oculares (uveítis), neurológicas y cutáneas (pseudofoliculitis o nódulos acneiformes)<sup>19-21</sup>. El lupus eritematoso sistémico también puede causar UOR, generalmente acompañadas de manifestaciones articulares, cutáneas y sistémicas.

**Enfermedades gastrointestinales:** La enfermedad celíaca, cuya presentación clínica es cada vez más atípica, puede manifestarse con UOR en aproximadamente 4% de los casos; en la mayoría de éstos, las úlceras remiten con dietas libres de gluten<sup>22</sup>. Algunos trabajos muestran que las enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn pueden manifestarse con UOR hasta en 10% de los pacientes<sup>23</sup>.

**Enfermedades cutáneas.** Las enfermedades bulosas (pénfigo y penfigoide) pueden acompañarse de UOR. El diagnóstico puede resultar difícil en aquellos casos sin lesiones cutáneas y en los que se visualiza la úlcera una vez que la bula mucosa se ha roto<sup>24</sup>. En estos casos, la biopsia con inmunofluorescencia es un aporte fundamental en el diagnóstico. Otra causa importante a considerar entre las afecciones dermatológicas es el liquen plano.

**Medicamentos.** Los agentes citotóxicos, al igual que la radioterapia, afectan a las células en activa división como sucede con la mucosa oral, produciendo en algunos pacientes úlceras orales. Otros fármacos que se han relacionado con las úlceras son el ácido niflumico, captopril, piroxicam y fenobarbital, entre otros<sup>25,26</sup>.

**Alteraciones hematológicas.** La neutropenia (benigna o cíclica), anemia y los síndromes mielodisplásicos también se han asociado a UOR<sup>25</sup>. Entre otras afecciones que se caracterizan por la presencia de UOR, se encuentra el síndrome de PFAPA (del inglés: *periodic fever, aphtae, pharyngitis, adenopathies*), en el que las úlceras están presentes en cerca de 65% de los pacientes y se caracterizan por su número variable, tamaño pequeño (< 0,5 mm), presentación no agrupada y superficial, de forma que aparecen en concomitancia con la fiebre y curan sin dejar cicatriz, en 5 a 10 días<sup>27-29</sup>. El síndrome de Sweet puede presentar UOR acompañadas de fiebre, leucocitosis neutrofilica y nódulos o placas eritematosas en la piel, pudiendo asociarse neoplasias subyacentes como leucemias<sup>26</sup>.

**Alergia.** La hipersensibilidad a antígenos alimentarios o de contacto (presentes en pastas dentífricas o materiales dentales) ha sido poco estudiada y escasamente documentada<sup>16,30</sup>. El rol real que juega la alergia en las UOR aún no ha sido establecido.

**Estrés.** Se ha identificado este factor como un importante desencadenante de la aparición de UOR. Se ha sugerido algún beneficio con el uso de antidepresivos en algunos pacientes con UOR<sup>31</sup>.

En suma, las causas de UOR son variadas, la historia clínica y el examen físico deben orientar a un estudio inicial que se resume en la Tabla 2.



**Tabla 2. Etiologías y estudio inicial de las úlceras orales recurrentes**

Patología	Orientación diagnóstica y estudio
Déficit nutricionales	
Déficit de hierro, ácido fólico, complejo B <sub>12</sub> , B <sub>6</sub> y zinc	Nutrición desbalanceada Hemograma Determinación de niveles séricos de complejo B y zinc
Enfermedades autoinmunes	
Lupus eritematoso sistémico Enfermedad de Behcet	Síntomas articulares, cutáneos, oculares, neurológicos ANA, ENA, C3 y C4. Test de Patergia
Trauma	Evaluar oclusión dental
Enfermedades cutáneas	
Pénfigo Penfigoide Liquen plano Carcinoma escamoso	Lesiones bulosas en piel (no siempre presentes) Biopsia e inmunofluorescencia
Medicamentos	
Ácido niflumico Captopril Piroxicam Fenobarbital, entre otros	Antecedente de ingestión de fármacos Eventual realización de pruebas de parche
Enfermedades hematológicas	
Neutropenia cíclica S. anémicos S. mielodisplásicos S. de Sweet S. de PFAPA	Clínica: fiebre recurrente, adenopatías, alteraciones mucocutáneas Hemograma
Enfermedades gastrointestinales	
Enfermedad celíaca Enfermedad de Crohn	Dolor abdominal, diarrea, anemia, talla baja Anticuerpos anti endomisio, anti giadina, anti transglutaminasa Estudio endoscópico y biopsia
Alergia	
Alimentaria Contactantes dentales	Sospecha de relación con determinados alimentos Pruebas de parche para alimentos Pruebas de parche para pastas y materiales dentales
PFAPA: fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis	

## Conclusiones

Las úlceras orales recurrentes son lesiones frecuentes y clínicamente muy similares entre sí. El diagnóstico etiológico se basa en la presencia de síntomas y signos asociados, junto con el estudio de laboratorio. La realización de biopsia es necesaria frente a sospecha de patologías neoplásicas o autoinmunes.

## Resumen

Las úlceras orales recurrentes (UOR), son lesiones inflamatorias frecuentes de la mucosa oral. Generalmente, son redondas u ovaladas, rodeadas por un halo eritematoso de fondo amarillo grisáceo y dolorosas en su mayoría. Las UOR alcanzan una frecuencia de hasta 20% en la población general, afectando a cualquier grupo etario, en especial a adolescentes y adultos jóvenes. La etiopatogenia de las UOR no está completamente dilucidada; algunos factores involucrados incluyen alteraciones inmunológicas, infecciones, déficit nutricional, traumas de la mucosa, alergia alimentaria y de contacto, enfermedades autoinmunes y neoplasias; junto con factores psiquiátricos, genéticos y medioambientales. En el presente artículo se discuten las características clínicas, factores etiológicos, diagnósticos diferenciales y el estudio de las UOR.

## Referencias

- 1.- Scully C, Shotts R. ABC of oral health. Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. *Br Med J* 2000; 321: 162-5.
- 2.- Porter S R, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Med Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.
- 3.- Schneider L C, Schneider A E. Diagnosis of oral ulcers. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 383-7.
- 4.- Shashy R G, Ridley M B. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 389-93.
- 5.- Porter S R, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson T A, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.
- 6.- Natah S S, Hayrinen-Immonen R, Hietanen J, Malmstrom M, Kontinen Y T. Immunolocalization of tumor necrosis factor alfa expressing cells in recurrent aphthous ulcers lesions (RAU). *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 19-25.
- 7.- Porter S R, Scully C, Pedersen A. Recurrent aphthous stomatitis. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 306-21.
- 8.- Vincent S D, Lilly G E. Clinical, historic, and therapeutic features of aphthous stomatitis. Literature review and open clinical trial employing steroids. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 79-86.
- 9.- Greenspan J S, Gadol N, Olson J A, Hoover C I, Jacobsen P L, Shillitoe E J, et al. Lymphocyte function in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol* 1985; 14: 592-602.
- 10.- Agbo-Godeau S, Benslama L. Infectious stomatitis. *Rev Prat* 2002; 52: 364-9.
- 11.- Hasan A, Childerstone A, Pervin K, Shinnick T, Mizushima Y, Van der Zee R, et al. Recognition of a unique peptide epitope of the mycobacterial and human heat shock protein 65-60 antigen by T cells of patients with recurrent oral ulcers. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 392-7.
- 12.- Lin S S, Chou M Y, Ho C C, Kao C T, Tsai C H, Wang L, et al. Study of the viral



- infections and cytokines associated with recurrent aphthous ulceration. *Microbes Infect* 2005; 7: 635-44.
- 13.- Eisen D. The clinical characteristics of intraoral herpes simplex virus infection in 52 immunocompetent patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 86: 432-7.
  - 14.- Woo S B, Lee S F. Oral recrudescence herpes simplex virus infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 239-43.
  - 15.- Szpirglas H. Diagnosis of mouth ulcers. *Rev Prat* 2002; 52: 375-9.
  - 16.- Rees T D, Binnie W H. Recurrent aphthous stomatitis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 243-56.
  - 17.- Ship J A. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 141-7. Review.
  - 18.- Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 239-42.
  - 19.- Rogers R S 3rd. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnose of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38: 370-9. Review.
  - 20.- Areny R, Saavedra J. Enfermedad de Behcet: Experiencia en el Departamento de Reumatología. Hospital San Juan de Dios. *Reumatología* 2003; 19: 150-2.
  - 21.- López de Maturana D, Amaro P, Balestrini C, Segovia L. Manifestaciones clínicas en 5 casos de enfermedad de Behcet. *Rev Méd Chile* 2002; 130: 551-6.
  - 22.- Schuppan D. Current concept of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 234-42. Review.
  - 23.- Feighery C. Fortnightly review: Coeliac disease. *Br Med J* 1999; 319: 236-9.
  - 24.- Scully C, Challacombe S J. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397-408.
  - 25.- Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-7.
  - 26.- Agbo-Godeau S. Aphthous stomatitis. *Rev Prat* 2002; 52: 380-4.
  - 27.- Long S. Syndrome of Periodic Fever Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA) What it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999; 135: 1-5.
  - 28.- Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatric* 1999; 135: 98-101.
  - 29.- Castro M, Arredondo A, Talensnik E. Síndrome de fiebre periódica, faringitis, aftas y adenitis cervical. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74: 294-8.
  - 30.- Woo S, Sonis S. Recurrent aphthous ulcers: A review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-13. Review.
  - 31.- Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 119-22.