

Stomatitis aphthosa recidivans ako autoimunitný chorobný stav

Recurrent aphthous stomatitis as an autoimmune disease

Timková, S., Kluknavská, J., Ďurovič, E., Minčík, J.

MUDr. Silvia Timková, PhD., MDDr. Jana Kluknavská, doc. MUDr. Eugen Ďurovič, DrSc., MUDr. Jozef Minčík, PhD., 1. stomatologická klinika Univerzitnej nemocnice L. Pasteura a Lekárskej fakulty UPJŠ Košice

Abstrakt

Autori predkladajú v súbornom referáte stručné poznatky o RAS (Recurrent aphthous stomatitis). V úvode udávajú, že v súčasnosti rozoznávame tri klinické formy: 1. stomatitis aftosa minor, 2. stomatitis aftosa major, nahradzuje periadenitis mucosae necrotisans recurrens, 3. herpetiformné afty, ktoré etiologicky vôbec nesúvisia s herpetickými vírusmi 1. a 2. typu. Ich klasifikáciu dopĺňujú údajmi v prehľadnej tabuľke.

V ďalšom referujú o faktoroch, ktoré môžu prichádzať do príčinných súvislostí s RAS. V prehľade poskytujú základné poznatky o charakteristike a v nej referujú o epidemiológii, prehľade príčinných súvislostí, lokálnych faktoroch, vzťahu ku skupine herpetických vírusov, vzťahu k infekcii *Helicobacter pylori*, vzťahu k systémovým ochoreniam, alergií, imunologickým faktorom, tabaku, nedostatkom vo výžive, ku klinickým a mikroskopickým výsledkom v patogenéze, dedičným faktorom, liekovým formám ako faktorom a iným faktorom.

V závere poukazujú na to, že RAS je najčastejšou vredovou léziou na slizniciach ústnej dutiny. Ide o dávno známy chorobný stav s neznámou etiológiou. V súčasnosti sa predpokladá, že ide o autoimunitný chorobný stav alebo imunomodulačnú poruchu, ktoré neohrozujú život pacientov, ale krátkodobo môžu znižovať kvalitu života.

Kľúčové slová: stomatitis aftosa recidivans, aphthosis minor, aphthosis major.

Abstract

In the study, the authors present brief characteristics on RAS (Recurrent Aphthous Stomatitis). Initially, they report that three clinical forms are currently recognized: 1. minor aphthous stomatitis, 2. major aphthous stomatitis that replaces recurrent necrotizing mucous periodontitis, 3. herpetiform ulcers, which are not etiologically related to type 1 or type 2 herpes viruses. Their classification is supported by data in the table below. Then, the authors report on the factors that may come into causation with RAS. In an overview, they provide characteristics and report on epidemiology, causality, local factors, and relationships to a group of herpes viruses, *Helicobacter pylori* infections, systemic diseases, allergies, immunological factors, tobacco, nutritional deficiencies, clinical and microscopic results in pathogenesis, hereditary factors, drug forms and other factors. In conclusion, the authors point out that RAS is the most common ulcerative lesion of the oral mucosa. It is a long-known disease with unknown aetiology. Currently, it is believed that RAS is an auto-immune disease or immuno-modulatory disorder that does not endanger patients' lives, but may reduce the quality of life in the short term.

Key words: recurrent aphthous stomatitis, aphthosis minor, aphthosis major.

Úvod

V našej praxi je všeobecne známa stomatitis aftosa, ktorá sa objaví 1-krát v živote ako okrúhly alebo oválny vriedok na ktoromkoľvek úseku ústnej sliznice a jazyka. Inokedy dochádza k častým recidívam a označovala sa termínom stomatitis aphthosa recidivans. Tieto lézie boli diagnostikované ako solitárne sa vyskytujúce alebo ako viacpočetné lézie. Ich hojenie prebieha epitelizáciou a trvá niekoľko dní. Medzi viacpočetnými léziami sa objavovala hlboká vredová afta, známa ako Suttonova choroba alebo periaadenitis mucosae necrotisans recurrens. Táto lézia sa hojí jazvou. V diagnostike často nastávali aj omyly, keď sa vyskytli lézie podobné aftám. Tak sa stalo, že gingivostomatitis herpetica sa veľmi nesprávne označovala termínom stomatitis aphthosa acuta. Ešte horšie omyly sa stávali v diagnostike Behçetovho syndrómu, keď sa šírením lézií podobných aftám tvorili rozsiahle povrchové, ale aj hlbšie vredy.

Keďže stomatitis aftosa a jej recidivujúce formy sú najčastejšie sa vyskytujúcimi vredovými léziami v ústnej dutine, vykonali sa spresnenia v klinickej diagnostike, čím sa omyly znížili alebo vylúčili. V súčasnosti používame termín RAS (Recurrent aphthous stomatitis), ktorá má 3 klinické formy:

1. Stomatitis aftosa minor,
2. Stomatitis aftosa major, ktorá nahrádza periaadenitis mucosae necrotisans recurrens,
3. Herpetiformné afty, ktoré etiologicky vôbec nesúvisia s herpetickými vírusmi 1. a 2. typu.

Charakteristika

V súčasnosti pôvodnú stomatitis aftosa recidivans označujeme ako RAS minor.

Suttonovu chorobu alebo periaadenitis necrotisans recurrens označujeme RAS major.

Herpetiformné afty sú malé okrúhle viacpočetné vriedky, lokalizované na mäkkom podnebí, na faryngeálnych oblúkoch alebo na uvule.

Aftózne lézie sú okrúhle bolestivé lézie s dobre definovaným červeným okrajom a sú kryté žltým, belasým, niekedy až sivým pseudomembranóznym povlakom. Pacienti udávajú, že pred erupciou afty, v mieste lézie, pociťujú niekoľko hodín pocit pálenia ako prodróm.

Erupcia je obvyčajne jednostranná na bukálnej sliznici, na perách a bokoch jazyka. Na viac keratinizovaných úsekoch, ako sú gingívy a tvrdé podnebie, sa vyskytujú málo. RAS major často eruptuje ojedinele na sliznici dolnej pery alebo na bokoch jazyka. Inokedy sa vyskytuje vo viacpočetných zhlukoch a nápadne odoláva epitelizácii počas liečby. Takto pretrváva asi 14 dní.

Pacienti udávajú, že erupciu afty pociťujú ako objavenie sa malej vezikuly, ktorú hmatajú jazykom. Po jej prasknutí vzniká afta. My sa domnievame, že pacienti pociťujú prítomnosť papuly, ktorej povrch sa odlúči a povrch sa pokryje fibrinovým povlakom.

Pretože pravú príčinu RAS nepoznáme, ako možné príčinné súvislosti pre RAS bolo navrhnutých niekoľko faktorov. Patria sem miestne faktory, ako napríklad trauma u osôb, ktoré sú geneticky náchylné alebo pri artikulačných poruchách, mikrobiálne faktory, výživové faktory, ako je nedostatok vitamínov, kyseliny listovej a vitamínov B-komplexu. Výskyt všetkých troch foriem je súčasťou kritérií hodnotenia orálneho zdravia.

Epidemiológia

Údaje o výskyte RAS sú značne rozdielne. Všeobecne sa udáva, že v populácii je výskyt od 5 do 20 %. Do polovice minulého storočia prevládala názor, že výskyt RAS v detskom veku je zriedkavý. Nástupom programov hodnotenia orálneho zdravia sa ukázalo, že maximum výskytu u detí a študentov je od 10 do 19 rokov. Obdobné výsledky ukázali, že socioekonomický faktor nie je zanedbateľná skutočnosť, lebo deti s vyššími socioekonomickými podmienkami mali výskyt RAS väčší.

Tab. 1. Klasifikácia a charakteristika stomatitis aftosa recidivans (RAS)

Tab. 1. Classification and characteristics of recurrent aphthous stomatitis (RAS)

Typ	Veľkosť ulcerácie	Počet	Lokalizácia	%
Minor	< 1 cm	3 – 6	rôzne	80
Major	> 1 cm	1 – 2	rôzne	10
Herpetiformné	1 – 2 mm	10 – 100	rôzne	10

Tab. 2. Prehľad o výskyte RAS minor a major vo vybraných krajinách**Tab. 2.** Overview of the occurrence of minor and major RAS in selected countries

Vailant, L. Samini, M.	2016	Egypt	RAS minor RAS major	15% 0%
Gurkan, A. et al.	2015	Kuvajt	RAS minor RAS major	87% 13,3%
Koridze, K. H., Aladashvili, L.	2015	Gruzínsko	RAS minor	11,5%
Bratel, J. Hakeberg, M.	2014	Švédsko	RAS minor	14,3%
Bhatmagar, P. et al.	2013	India	RAS minor	1,53%
Webb, J. R. et al.	2013	Jordánsko	RAS minor	21%

Výsledky hromadných vyšetrení poukazovali na to, že prevalencia RAS je vyššia u žien (57,2 %) ako u mužov (48,3 %).

Výsledky hodnotenia orálneho zdravia sa opakovane zameriavali na prehľad možných etiologických faktorov. Rozbory poukázali na stres. Z tohto obdobia a z výsledkov pochádza teoretický predpoklad, že stres je u študentov najčastejším faktorom vo vyvolaní RAS.

Prehľad príčinných súvislostí

Výsledky vyšetrení väčších súborov upozornili na to, že výskyt RAS významne narastá v dospelosti po treťom decéniu a nadobúda sa závislosť na systémových chorobách, ako sú hematologické, imunologické, ochorenia spojivového tkaniva a stavy, kde chorobné prejavy začínajú léziami podobnými aftám a nemožno ich jednoznačne zaradiť medzi RAS.

Postupne sa doplnila možná úloha niektorých liekových foriem v etiopatogenéze RAS, ako sú antihypertenzíky, antikonvulzíva a blokátory kalciových kanálov.

Lokálne faktory

Lokálna trauma sa často považuje za príčinný faktor v erupcii RAS. Predpokladá sa však, že účinnosť traumy je aktuálny faktor u vnímavých jedincov. Takúto skupinu tvoria pacienti, ktorí sú nositelia parciálnych a totálnych snímateľných náhrad. Tieto štúdie, napriek veľkosti nositeľov náhrad, nepriniesli presvedčivé výsledky. Inú veľkú skupinu tvoria fajčiari, u ktorých na sliznicu priamo pôsobia alkaloid nikotín a splodiny horenia. Ukázalo sa, že fajčenie nie je v príčinnej súvislosti s RAS. Niektoré zmeny v zložení slín, ako napríklad pH, ktoré ovplyvňujú miestne vlastnosti slín a zvýšenie hladiny kortizolu v slinách vyvolané stresom, sú v korelácii s RAS. Priama súvislosť dysfunkcie

slinných žliaz s RAS nebola preukázaná. U pacientov s kombináciou RAS a xerostómiou sa môže vyskytnúť priama súvislosť vo zvýšení výskytu RAS v dôsledku zvýšenej suchosti v ústach.

Vzťah ku skupine herpetických vírusov

V snahe získať dôkazy o tom, či ľudské herpetické vírusy zasahujú do príčinných súvislostí RAS sa vykonali opakované výskumy a zistilo sa, že vírusy nie sú jej príčinou. Predpokladá sa však, že herpes zoster, infekčná mononukleóza, cytomegalovírusové infekcie aj iné stavy, znižujú obranyschopnosť organizmu a provokujú erupciu RAS. Tieto negatívne závery splnomocňujú vyšetrujúceho lekára, aby diferenciálnu diagnostiku vykonával podľa svojich odborných skúseností a znalostí. Boli však vyslovené aj iné predpoklady. Či infekcie herpetického pôvodu nevyvolávajú xerostómie, ktoré sú kofaktorom erupcie RAS. Hodnotili sa príčiny xerostómii a príčinné súvislosti s RAS sa nenašli. Výpovede pacientov často nie sú spoľahlivé. Niektorí pacienti udávajú, že na začiatku erupcie RAS pociťujú krátkodobu hypersaliváciu. Takéto nálezy sú skôr náhodné.

Z uvedeného vyplýva, že použitie antivírusových preparátov v liečbe nie je účinné a potrebné.

Vzťah k infekcii *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori je spoločný rizikový faktor žalúdočných a duodenálnych vredov. Prvé klinické príznaky často poukázali na výskyt glossitis area-ta migrans, v ktorom sa nachádzali povrchové erózie, bez zápalových dvorcov, ktoré však boli podobné aftosis minor. Napriek tomu, že žalúdočné vredy a RAS sú spojené s dysregulovanými imunitnými funkciami, molekulárne štúdie, ktoré identifikovali *H. pylori* pri postihnutých aj neovplyvnených slizniciach pacientov s RAS, nezistili žiadnu súvislosť s RAS.

Bolo však zistené, že počas eradikácií alebo aj po nich sa RAS môže objaviť.

Vzťah k systémovým ochoreniam

Z bežnej stomatologickej praxe bolo známe, že pri niektorých systémových ochoreniach pozorujeme aj erupciu RAS, ale tieto konštatovania v diagnostike systémových chorôb nemali takmer žiadnu výpovednú hodnotu.

Prvé nepresvedčivé správy sa týkali Behçetovho syndrómu, ktorého ochorenie začínalo s opakovanými erupciami RAS. Nápadné však je, že vredy sú podobné aftám, šíria sa povrchovo plošne, ale aj do hĺbky a postihujú aj iné sliznice. Zistilo sa, že Behçetov syndróm je multisystémová porucha, ktorá je výsledkom vaskulitídy malých a stredných ciev a zápalu epitelu. Abnormálna zápalová reakcia pri Behçetovom syndróme je spôsobená imunitnými komplexmi indukovanými T-lymfocyty a plazmatickými bunkami. U pacientov s Behçetovým syndrómom sa zistil vysoký titer protilátok anti-Saccharomyces cerevisiae. Podobne takýto dôležitý laboratórny nález sa zistil u zdravých pacientov s opakovanými RAS.

Výskyt RAS vo forme herpetiformných áft bol pozorovaný u detí s celiakiou. Po zavedení bezlepkovej diéty sa RAS takmer neopakuje.

Zápalové ochorenia čriev, ako sú Crohnova choroba a ulcerózna kolitída, sa spájajú s vredmi ústnej dutiny, ktoré sa môžu podobáť RAS, ale Crohnove lézie majú často vyvolané hranice a sú histologicky odlišné v dôsledku granulomatóznej povahy lézie. Z klinických pozorovaní vieme, že pri Crohnovej chorobe je častý výskyt aftosis major a pri colitis ulcerosa pozorujeme aftosis minor.

U HIV pozitívnych jedincov sa RAS vyskytuje častejšie, trvá dlhšie a spôsobuje bolestivejšie príznaky ako u zdravých jedincov, najčastejšie ide o aftosis minor. U pacientov s klinicky manifestovaným AIDS, keď CD4⁺ lymfocytov je menej ako 100, sa eruptuje RAS vo forme aftosis major a podstatne dlhšie sa hojí.

Podľa údajov z literatúry cyklická neutropénia, zriedkavá porucha, ktorá sa vyskytuje v detskom veku, je tiež spojená s opakujúcimi sa vredmi v ústach typu RAS, počas období, keď je počet neutrofilov vážne znížený.

Ďalším stavom je periodická horúčka, aftóza stomatitída, faryngitída a cervikálna adenitída alebo Marshallov syndróm; má prezentáciu podobnú prezentácii cyklickej neutropénie a je bežne spojená s orálnymi vredmi, ktoré sa nedajú odlíšiť

od RAS. Tieto stavy vylučujú paralelné prejavy primárnej infekcie ako je gingivostomatitis herpetica.

Alergia

Alergické faktory sa dávali do príčinných súvislostí s RAS dosť často. Ich predpoklady sa formulovali podľa údajov pacientov. U detí, ktoré nosili fixné ortodontické aparáty sa predpokladalo, že RAS vyvoláva materiál obsahujúci nikel. Súvislosť sa však nepotvrdila ani po úplnom vylúčení niklu. Iný predpoklad sa dostal do súvislostí s kontaktnou alergiou na zubné pasty. Tieto pozorovania boli neúspešné. Väčšie podozrenie sa orientovalo na potravinové alergény, na mlieko, syr a pšenicu. Žiadna súvislosť sa nepotvrdila. Skúmala sa precitlivenosť aj na iné potraviny, ako sú paradajky, jahody, arašidy, mandle, čokoláda, káva. Pozorovali sa pomerne vysoké hladiny IgA, IgG a IgE u pacientov s RAS. Jednoznačné výsledky zistené neboli.

Imunologické faktory

Významný výskum sa týkal príčiny RAS so zameraním na zisťovanie imunologickej odpovede. Prvé práce poukázali na vzťah medzi niekoľkými imunitne sprostredkovanými reakciami a vývojom RAS. Medzi ne patrí cytotoxicita T-lymfocytov na orálny epitel, cytotoxicita závislá od buniek, od protilátok a defektov subpopulácií lymfocytov. Jedna teória je, že viacnásobné imunitné reakcie spôsobujú poškodenie vyvolané ukladáním imunokomplexov v orálnom epiteli.

Ďalšie štúdie preukázali súvislosť medzi závažnosťou RAS a abnormálnymi pomermi CD4⁺ a CD8⁺ buniek, zmenou pomeru CD4⁺ : CD8⁺ a zvýšenými hladinami niekoľkých cytokínov vrátane interleukínu 2 (IL-2), interferónu gama (IFN-γ) a mRNA faktora a (TNF-α) nádorovej nekrózy v RAS léziách. Imunohistochemické štúdie RAS biopsických tkanív preukázali početné zápalové bunky s variabilnými pomermi CD4⁺ : CD8⁺ T-lymfocytov v závislosti od trvania vredov. Bunky CD4⁺ boli početnejšie počas preulceratívnych a hojivých štádií, zatiaľ čo bunky CD8⁺ mali tendenciu byť početnejšie počas ulcerózneho stavu vredu. Je zaujímavé, že štúdie na nezasiahnutých miestach boli negatívne, vďaka čomu sa vedci viac zameriavajú na teóriu, že RAS môže byť spôsobená účinkom vyvolávajúcim antigén. Pretože hladiny sérových imunoglobulínov a prírodných zabíjačských buniek sú u RAS pacientov v podstate v normálnych medziach, dôraz sa stále kladie na deregulovanú imunitnú reakciu

sprostredkovanú miestnymi bunkami, ktorá vedie k akumulácii podmnožín T-buniek, väčšinou CD8+ buniek. Predpokladá sa, že táto lokálna imunitná reakcia spôsobuje rozpad tkaniva, ktorý sa nakoniec prejaví ako RAS.

V lekárskej literatúre bolo uvádzaných veľa asociácií ľudského leukocytového antigénu (HLA) a RAS antigénu. Tieto predpoklady však opakovane neboli potvrdené. Predpokladá sa, že patofyziológia RAS je spojená s poruchou imunomodulácie. Zdá sa, že lymfocyty sú prevládajúcimi bunkami v léziách, lebo v rôznych fázach sa vyskytovala variácia v pomere CD4+/CD8+ prodróm alebo pred ulceráciou, ulcerácia a hojenie.

Iné faktory

V súčasnosti sa do výskumu dostáva úloha antioxidantov v prírodných súvislostiach s RAS, v slinách a krvi. Kladné výsledky sú ešte v praxi nepoužiteľné. Sú predbežné poznatky o tom, že zmeny stavu v ženskom organizme môžu mať súvislosť s erupciami RAS. V klinickom výskume, rozborom stavov zmien v ženskom organizme, bolo zistené, že sa zvyšuje častosť erupcií RAS počas ovulácie, počas menštruácie alebo po menštruácii. Ďalej bolo zistené, že erupcie RAS poklesnú až vymiznú počas tehotenstva, prípadne sa po tehotenstve neobjavujú. Predpokladá sa, že existuje súvislosť s hladinami pohlavných hormónov a RAS v organizme.

Iným rozborom sa zistilo, že v skupine pacientov s RAS bola vyššia úroveň psychologického stresu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Hoci väčšina výskumných pracovníkov nebola schopná potvrdiť koncepciu, že stres zohráva pri vývoji RAS dôležitú úlohu, literatúra naznačuje, že stres môže zohrávať úlohu pri vývoji RAS.

Tabak

Zistilo sa, že výskyt RAS je nižší u fajčiarov ako u nefajčiarov a klinické pozorovanie naznačuje, že u niektorých fajčiarov sa po ukončení fajčenia zvýši výskyt vredov v ústach. Pacienti, ktorí prestávajú fajčiť, sa často sťažujú na RAS. Zaujímavosťou je, že RAS sa zriedka vyskytuje u pacientov, ktorí fajčia tabak. Hlavným vysvetlením je, že tabak môže zvýšiť keratinizáciu ústnej sliznice, čo zase môže viesť k tomu, že sliznica bude menej náchylná na ulceráciu.

Nedostatky vo výžive

Hodnotenie nutričných markerov poukázalo na karence železa, sérového feritínu a iných stopových prvkov pri anémiách u pacientov s RAS. Pacienti

s RAS vykazujú asi o 20 % nižšie výsledky. Iné výsledky poukázali na nedostatok vitamínov B1, B2 a B6. Tieto získané výsledky naznačujú, že karentné stavy môžu mať príčinnú súvislosť s RAS.

Klinické a mikroskopické výsledky v patogeneze

Tvorbu klinického obrazu sme opísali v už uvedených statiach tohto referátu.

Mikroskopické vlastnosti RAS sú nešpecifické. Preulcerózna lézia demonštruje subepiteliálne zápalové mononukleárne bunky s hojnými žirnými bunkami, opuch spojivového tkaniva a lemovanie okrajov neutrofilmi. Poškodenie epitelu obyčajne začína v bazálnej vrstve a postupuje cez povrchové vrstvy, čo nakoniec vedie k ulcerácii a povrchovému exsudátu. Prítomnosť extravazových erytrocytov okolo okraja vredu, subepiteliálnych extravaskulárnych neutrofilov, početných makrofágov naplnených fagolizozómami a nešpecifická väzba buniek stratum spinosum k imunoglobulínom a doplnkom, môže byť výsledkom vaskulárneho presakovania a pasívnej difúzie proteínov v sére. Tieto nálezy naznačujú, že patogeneza RAS môže byť sprostredkovaná imunokomplexovou vaskulitídou.

Nástup RAS lézie súvisí s bunkami sprostredkovanou imunitnou reakciou, tvorbou T-buniek a produkciou TNF- α . Ukázalo sa, že mononukleárne bunky periférnej krvi pacientov s RAS vylučujú vysoké množstvá TNF- α , čo naznačuje, že TNF- α hrá kľúčovú úlohu v patogeneze RAS.

V dôsledku toho TNF- α sprostredkovaná adhézia endoteliálnych buniek a neutrofilná chemotaxia iniciujú kaskádu zápalových procesov, ktoré vedú k ulcerácii. Väčšina TNF- α je produkovaná ako reakcia na aktiváciu mýtnych receptorov (TLR), súboru funkčných membránových receptorov spojených s imunitnou odpoveďou a ochranou epitelovej bariéry. TLR majú prozápalové a protizápalové vlastnosti. Zatiaľ sa zistilo, že prozápalové TLR sa u niektorých pacientov výrazne zvýšili v epiteli a lamina propria v léziách RAS. Zníženie hladiny expresie TLR s protizápalovými účinkami sa zistilo aj v inej kohorte pacientov s RAS. Preto je potrebné ešte lepšie definovať úlohu TLR v patogeneze RAS, je však možné, že nerovnováha v prozápalových a protizápalových aktivitách TLR môže u niektorých jednotlivcov zvýšiť náchylnosť na RAS.

Dedičné faktory

Konkrétne dôkazy o dedičných faktoroch v prírodných súvislostiach s RAS neboli doteraz zistené. Predpoklady sa získavali z rozborov rodinných

anamnéz a poukazujú na to, že asi v 40 % boli získané informácie o rodinnom výskyte RAS. Zaujímavé je, že v rodinách, kde sa RAS vyskytla u obidvoch rodičov, ich deti majú väčšiu pravdepodobnosť erupcie RAS.

Liekové formy ako faktory

Prvé správy sa vzťahovali na kardiotoniká, ktoré sa aplikovali na liečbu angina pectoris. Vedúcim liekom bol nicorandil, po ktorom sa pozorovali erupcie RAS major.

Takmer paralelne nastupovali poznatky o prírodných súvislostiach systémových ochorení a RAS. Hlásenia o individuálnych liekových formách a RAS vystriedali poznatky o možných súvislostiach s celými skupinami liekov a RAS. Konkrétne pozorovania sa týkali nesteroidných protizápalových liekov a erupcií RAS. Ďalšou rozsiahlou skupinou liekov, ktoré vykazovali prírodné súvislosti RAS, boli antihypertenzíva a betablokátry, neskôr vôbec blokátory kalciových kanálov. Diagnostická súvislosť bola ľahká, lebo veľa pacientov vedelo presne v anamnézach uviesť, že erupcie RAS v žiadnej forme nepozorovali pred užívaním konkrétnej liekovej formy.

Medzi posledné klinické pozorovania možno zaradiť skupinu liekov s imunosupresívnymi účinkami. Tieto liekové formy môžu vyvolať spoločné chorobné stavy. Ako príklad slúži cyklosporín A, ktorého vedľajší účinok je gingivitis chronica hyperplastica. Nezávisle od nej možno pozorovať erupcie RAS major.

V súčasnosti sa lieky dostali do trvalej pozornosti svojimi vedľajšími a nežiaducimi účinkami vrátane erupcie RAS.

Záver

RAS je najčastejšou vredovou léziou na slizniciach ústnej dutiny. Ide o dávno známy chorobný stav s neznámou etiológiou. V súčasnosti sa predpokladá, že ide o autoimunitný chorobný stav, ktorý neohrozuje život pacientov, ale krátkodobo môže znižovať kvalitu života.

Liečba RAS nevyžaduje aplikácie liekových foriem so systémovými účinkami, preto postačí lokálna liečba s krátkodobým účinkom, čím upravujeme kvalitu života našim pacientom.

Literatúra

- AKINTOYE, O., S., GREENBERG, M., S.: Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dent Clin North Am.* roč. 58, 2014; č. 2: 281 – 297.
- ATKIN, P., A., XU, X., THORNHILL, M., H.: Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis.* roč. 8, 2002; č. 3: 173 – 176.
- BESU, I., JANKOVIC, L., MAGDU, I., U., KONIC-RISTIC, A., RASKOVIC, S., JURANIC, Z.: Humoral immunity to cow's milk proteins and gliadin within the etiology of recurrent aphthous ulcers? *Oral Dis.* roč. 15, 2009; č. 8: 560 – 564.
- BORAS, V., V., LUKAC, J., BRAILO, V., PICEK, P., KORDIC, D., ZILIC, I., A.: Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* Roč. 35, 2006; č. 4: 241 – 243.
- BUC, M.: Autoimunita a autoimunitné choroby. Veda Vydavateľstvo Slov. akadémie vied. Bratislava, 2016.
- CRIVELLI, M., R., AGUAS, S., ADLER, I., QUARRACINO, C., BAZERQUE, P.: Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol.* roč. 16, 1988; č. 1: 58 – 60.
- DE GALLO, C., B., MIMURA, M., A., SUGAYA, N., N.: Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* roč. 64, 2009; č. 7: 645 – 648.
- EVERSOLE, L., R., SHOPPER, T., P., CHAMBERS, D., W.: Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* roč. 54, 1982; č. 1: 33 – 38.
- GALLO, C., BARROS, F., SUGAYA, N., NUNES, F., BORRA, R.: Differential expression of toll-like receptor mRNAs in recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* Roč. 41, 2012; č. 1: 80 – 85.
- GALLO CDE, B., MIMURA, M., A., SUGAYA, N., N.: Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo).* roč. 64, 2009; č. 7: 645 – 648.
- GREENBERG, M., S., PINTO, A.: Etiology and Management of Recurrent Aphthous Stomatitis. *Curr Infect Dis Rep.* roč. 5, 2003; 3: 194 – 198.
- HASAN, A., SHINNICK, T., MIZUSHIMA, Y., VAN DER ZEE, R., LEHNER, T.: Defining a T-cell epitope within HSP 65 in recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Immunol.* Roč. 128, 2002; č. 2: 318 – 325.
- HAY, K., D., READE, P., C.: The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* Roč. 57, 1984; č. 5: 504 – 507.
- HIETANEN, J., HAYRINEN-IMMONEN, R., AL-SAMADI, A., TROKOVIC, N., KOSKENPATO, K., KONTTINEN, Y., T.: Recurrent aphthous ulcers-a Toll-like receptor-mediated disease? *J Oral Pathol Med.* Roč. 41, 2012; č. 2: 158 – 164.
- HULING, L., B., BACCAGLINI, L., CHOQUETTE, L., FEINN, R., S., LALLA, R., V.: Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med.* roč. 41, 2012; č. 2: 149 – 152.
- CHENG, J., MALAHAS, T., BRAR, P., MINAYA, M., T., GREEN, P., H.: The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol.* Roč. 44, 2010; č. 3: 191 – 194.
- JURGE, S., KUFFER, R., SCULLY, C., PORTER, S., R.: Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* Roč. 12, 2006; č. 1: 1 – 21.
- KERR, A., R., SHIP, J., A.: Management strategies for HIV-associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol.* roč. 4, 2003; č. 10: 669 – 680.
- KLUKNAVSKÁ, J., TIMKOVÁ, S., ĎUROVIČ, E., MIN-

- ČÍK, J.: Rekurentné chronické ulcerácie ústnych slizníc. *Stomatológ*. 24, 2019, 2: 47 – 51.
20. KONEČNÁ, A., TIMKOVÁ, S., RIZNIČ, M., MINČÍK, J., ĎUROVIČ, E.: Stomatitis aftosa recidivans. *Stomatológ*. roč. 27, 2017, č. 2: 18 – 22.
 21. KRAUSE, I., UZIEL, Y., GUEDJ, D. et al.: Mode of presentation and multisystem involvement in Behcet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol*. Roč. 25, 1998; č. 8: 1 566 – 1 569.
 22. LEWKOWICZ, N., LEWKOWICZ, P., BANASIK, M., KURNATOWSKA, A., TCHORZEWSKI, H.: Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(+) CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. *Immunology letters*. roč. 99, 2005; č. 1: 57 – 62.
 23. LEWKOWICZ, N., LEWKOWICZ, P., DZITKO, K. et al.: Dysfunction of CD4+CD25high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. Roč. 37, 2008; č. 8: 454 – 461.
 24. MACH, T., SZCZEKLIK, K.: Crohn's Disease and Its Oral Manifestations. *Gastroenterol Hepatol Endosc*. roč. 2, 2017; č. 2: 1012.
 25. MARAKOGLU, K., SEZER, R., E., TOKER, H., C., MARAKOGLU, I.: The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clinical oral investigations*. Roč. 11, 2007; č. 2: 149 – 153.
 26. MAURICE, M., MIKHAIL, W., AZIZ, M., BARSOUM, M.: Aetiology of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Laryngol Otol*. roč. 101, 1987; č. 9: 917 – 920.
 27. MCCARTAN, B., E., LAMEY, P., J., WALLACE, A., M.: Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. Roč. 25, 1996; č. 7: 357 – 359.
 28. MCROBBIE, H., HAJEK, P., GILLISON, F.: The relationship between smoking cessation and mouth ulcers. *Nicotine Tob Res*. roč. 6, 2004; č. 4: 655 – 659.
 29. MILLER, M., F., GARFUNKEL, A., A., RAM, C., A., SHIP: The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Roč. 49, 1980; č. 5: 409 – 412.
 30. MIRBOD, S., M., AHING, S., I.: Tobacco-associated lesions of the oral cavity: Part I. Nonmalignant lesions. *J Can Dent Assoc*. roč. 66, 2000; č. 5: 252 – 256.
 31. MUHVIĆ-UREK, M., TOMAC-STOJMENOVIC, M., MIJANDRUŠIĆ-SINČIĆ, B.: Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. Roč. 22, 2016: 5 655 – 5 667.
 32. NATAH, S., S., HAYRINEN-IMMONEN, R., HIETANEN, J. et al.: Increased density of lymphocytes bearing gamma/delta T-cell receptors in recurrent aphthous ulceration (RAU). *Int J Oral Maxillofac Surg*. Roč. 29, 2000; č. 5: 375 – 380.
 33. NOLAN, A., MCINTOSH, W., B., ALLAM, B., F., LAMEY, P., J.: Recurrent aphthous ulceration: Vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med*. roč. 20, 1991; č. 8: 389 – 391.
 34. PEDERSEN, A., HORNSLETH, A.: Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med*. Roč. 22, 1993; č. 2: 64 – 68.
 35. PEJCIC, A.: Drug-Induced Oral Reactions. <http://dx.doi.org/10.5772/59261>
 36. PEKINER, F., N., AYTUGAR, E., DEMIREL, G., Y., BORAHAN, M., O.: Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease and recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med*. Roč. 41, 2012; č. 1: 73 – 79.
 37. PORTER, S., R., SCULLY, C.: Adverse drug reactions in the mouth. *Clin Dermatol*. roč. 18, 2000; č. 5: 525 – 532.
 38. PORTER, S., R., SCULLY, C., FLINT, S.: Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Roč. 66, 1988; č. 1: 41 – 44.
 39. RODENAS, J., M., ORTEGO, N., HERRANZ, M., T., TERCEDOR, J., PINAR, A., QUERO, J., H.: Cyclic neutropenia: a cause of recurrent aphthous stomatitis not to be missed. *Dermatology*. roč. 184, 1992; č. 3: 205 – 207.
 40. SAVAGE, N., W., SEYMOUR, G., J., KRUGER, B., J.: T-lymphocyte subset changes in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. roč. 60, 1985; č. 2: 175 – 181.
 41. SCHEPERJ, H., BRAND, S., H.: Oral Aspects of Crohn's Disease. *Int Dent J*. roč. 52, 2002; č. 3: 163 – 172.
 42. SCULLY, C., BAGAN-SEBASTIAN, V., J.: Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med*. roč. 15, 2004; č. 4: 221 – 240.
 43. SHASHY, R., G., RIDLEY, M., B.: Aphthous ulcers: A difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol*. roč. 21, 2000; č. 6: 389 – 393.
 44. SUN, A., CHANG, J., G., CHU, C., T., LIU, B., Y., YUAN, J., H., CHIANG, C., P.: Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behcet's disease. *J Oral Pathol Med*. roč. 27, 1998; č. 4: 168 – 175.
 45. TAS, D., A., YAKAR, T., SAKALLI, H., SERIN, E.: Impact of *Helicobacter pylori* on the clinical course of recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. Roč. 42, 2013; č. 1: 89 – 94.
 46. VICTORIA, J., M., KALAPOTHAKIS, E., DE SILVA, J., F., GOMEZ, R., S.: *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. Roč. 32, 2003; 4: 219 – 223.
 47. VIGO, G., ZULIAN, F.: Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmunity reviews*. Roč. 12, 2012; č. 1: 52 – 55.
 48. WOO, S., B., GREENBERG, M., S.: Ulcerative, vesicular and bullous lesions. In: Greenberg, MS.; Glick, M.; Ship, JA., editors. *Burket's Oral Medicine*. 11. Hamilton, Canada: BC Decker; 2008. p. 41 – 76.
 49. WRAY, D., GRAYKOWSKI, E., A., NOTKINS, A., L.: Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Roč. 1981, 283; č. 6306: 1 569 – 1 570.

MUDr. Silvia Timková, PhD.
I. stomatologická klinika
LF UPJŠ a UNLP
Košice