

Recidivující afty u dětí

doc. MUDr. Romana Koberová, CSc.¹, doc. MUDr. Vladimíra Radochová, Ph.D.¹, doc. MUDr. Vlasta Merglová, CSc.²

¹Stomatologická klinika LF UK a Fakultní nemocnice v Hradci Králové

²Stomatologická klinika LF UK a Fakultní nemocnice v Plzni

Recidivující afty jsou nejčastějším chronickým onemocněním ústní sliznice, postihující až 25 % populace. Diagnostika je založena na typickém klinickém vzhledu postižení, ale přesná etiologie a patogeneze onemocnění zůstává nejasná. Léčba spočívá v identifikaci a sledování možných predisponujících faktorů. K dispozici je široká nabídka lokálních přípravků, antiseptik, protizánětlivých léků a kortikosteroidů. Systémová léčba je indikována u pacientů s přetrvávajícím a závažným postižením, což je u dětí vzácné. Tato práce nabízí přehled současných poznatků v etiologii, patogenезi a léčbě recidivujících aft u dětské populace využitelných v denní praxi praktických lékařů pro děti a dorost.

Klíčová slova: recidivující afty, děti, patogeneze, léčba.

Recurrent aphthous stomatitis in children

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common chronic oral mucosal lesion affecting up to 25% of population. The diagnosis is based on well-defined clinical characteristics but the precise aetiology and pathogenesis remains unclear. The treatment of RAS should be based on identification and control of possible predisposing factors. A wide range of topical medicaments is available as antiseptics, anti-inflammatory drugs and corticosteroids. The systemic treatment is indicated in patients with continuous and aggressive manifestation, what is extremely rare in children. The present article provides a review of the current concept and knowledge of the aetiology, pathogenesis, and management of RAS in paediatric population.

Key words: recurrent aphthous stomatitis, children, pathogenesis, treatment.

Úvod

Afty jsou jednou z nejčastějších bolestivých lézí v dutině ústní. Poprvé se o tomto postižení zmínil Hippokrates (460–370 př. n. l.) a použil termín „aphthai“ (1). Recidivující afty jsou malé, okrouhlé nebo oválné ulcerace kryté žlutým nebo šedavým povlakem. Mohou se vyskytnout solitárně nebo mnohočetně. V okolí je typické zarudnutí – halo. Častěji se vyskytují u dětí a dospívajících, ale nemusí to být pravidlem (2). Postihují až 25 % populace. Postižení se často opakuje, v tříměsíčních intervalech je postiženo až 50 % jedinců. Častěji se vyskytuje u žen (3). S výskytem aft je spojováno mnoho predispozičních faktorů – traumatizace ústní sliznice, genetické faktory,

nedostatek některých nutričních faktorů, virové a bakteriální infekce a endokrinní poruchy (4). Všechny formy recidivujících aft mohou negativně ovlivnit kvalitu života a prospívání dítěte.

Patogeneze

Patogenezi tohoto postižení se snaží vysvětlit několik teorií. Za velmi pravděpodobné jsou považovány interakce imunitního systému, genetických faktorů a faktorů zevního prostředí. Důležitou roli hraje pravděpodobně poškození DNA v důsledku oxidačního stresu (5). Chronický zánět zřejmě vzniká na podkladě imunodeficitu v oblasti T lymfocytů. Častým nálezem je

nerovnováha mezi CD4+ a CD8+ T lymfocyty. T lymfocyty způsobují poškození epitelu cestou TNF-α. Zvýšená koncentrace TNF-α ve slině je častým nálezem u pacientů trpících recidivujícími aftami. Nedávné studie prokázaly význam polymorfismů jednotlivých nukleotidů v genech prozánětlivých cytokinů IL-1 a IL-6. Tato skutečnost vysvětluje vliv genetiky v patogenезi aft (6). Výsledky recentní studie případů a kontrol prokázaly u pacientů s aftami systémovou nerovnováhu v poměru oxidant-antioxidant ve prospěch oxidačního poškození (7). V současné době se předpokládá existence neznámého antigenu stimujícího keratinocyty vedoucí k produkci cytokinů a leukocytární chemotaxi. Výskyt

recidivujících aft může být také podmíněn specifickým HLA haplotypem, například HLA-A2, A11, B12 a DR2 (8).

Predispoziční faktory a faktory zevního prostředí

Lokální faktory

Z lokálních faktorů se může jednat o traumatizaci ústní sliznice při mastikaci nebo čištění zubů (2, 9). Trauma způsobuje edém, časnou buněčnou zánětlivou reakci spojenou se zvýšenou viskozitou submukózní extracelulární matrix (10). Do možné souvislosti s výskytem aft se dávají některé změny ve složení sliny, například pH sliny nebo zvýšená produkce kortizolu na podkladě stresu (11).

Léky

Boulinguez et al. publikoval vztah mezi vznikem aft a užíváním některých léků, jako jsou NSAID nebo β -blokátory (12).

Potravinová přecitlivělost

Jako predisponující faktory vzniku recidivujících aft jsou považovány také některé potraviny – čokoláda, káva, burské ořechy, obiloviny, mandle, jahody, rajská jablka nebo lepek obsažený v obilovinách (14).

Nutriční deficit

V souvislosti s aftami jsou u dětí zmiňovány také nutriční vlivy, které mohou způsobit anémii (deficit železa (15), nedostatek vitamínu B1, B2 a B6 (16)).

Dědičná dispozice

Familiární výskyt recidivujících aft se popisuje až ve 40 % případů (17). Děti, jejichž rodiče trpí aftami, mohou být stejně postiženy až v 90 % případů, a to již v časném dětském věku. Výskyt aft je u těchto dětí častější a se závažnějším průběhem. Vliv dědičnosti byl prokázán také na studii identických dvojčat (18, 19).

Systémové choroby

S výskytem aft jsou spojována některá systémová onemocnění. Klinický vzhled aft se u dětí se systémovými chorobami nijak neliší od aft vyskytujících se u zdravých dětí. Nejčastější systémové choroby, u kterých dochází k aftóznímu postižení, jsou uvedeny v tabulce 1. Často se recidivující afty vyskytují při celiakii (20), horečnatých stavech nejasné etiologie (21) a některých syndromech jako například PFAPA (periodické horečky, aftózní stomatitida, faryngitida a cervikální adenitida) (22). Recidivující afty se mohou vyskytovat při různých neutrofilních dermatózách (23).

Stres je považován za jeden z hlavních faktorů ovlivňujících imunitní systém s predispozicí vzniku aft (24).

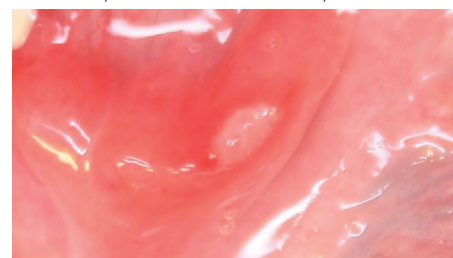
Klinická charakteristika

Klinicky dělíme afty na tři formy: malé afty (70–80 % případů), velké afty (10 %) a herpetiformní afty (10 %), uvedeno v tabulce 2. Recidivující afty se manifestují jako solitární nebo vícečetné, mělké velmi bolestivé afekce, kulatého nebo oválného tvaru. Četnost výskytu je různá, mohou to být dny až měsíce. Mohou se objevit prodromální příznaky před výsevem ulcerací v dutině ústní, například pocit brnění nebo pálení. V této fázi se objevuje také zarudnutí na ústní sliznici. Během několika hodin se vytvoří na zarudlé sliznici bělavé papulky, které následně přechází v ulcerace a v následujících 48 až 72 hodinách se postupně zvětšují.

Malé afty

Malé afty, známé také pod názvem Mikuliczovy afty, jsou nejčastější formou tohoto postižení. Vyskytují se u dětí mezi 5. až 18. rokem věku (27). Postihují pouze nerohovějící epitel ústní sliznice. Povrchové, kulovité ulcerace velikosti do 10 mm jsou pokryté šedou pseudomembránou s typickým zarudnutím v okolí, tzv. halo (Obr. 1). Většinou se vyskytují na sliznici rtů a tváří, často ve fornixu vestibula, na ústní spodině nebo na hraně jazyka. Ulcerace se spontánně zhojí během 10–14 dnů a nezanechávají jizvy.

Obr. 1. Aphthosis minor na ústní spodině



Tab. 1. Systémové choroby spojené s výskytem aft (25)

Behcetův syndrom
Celiakie
Cyklická neutropenie
Nutriční deficit (železo, kyselina listová, zinek, vitaminy skupiny B)
IgA deficit
Imunodeficit, včetně HIV infekce
Zánětlivá onemocnění střev
MAGIC syndrom (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage)
PFAPA syndrom (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis)
Reaktivní artritida
Sweetův syndrom
Ulcus vulvae acutum

Tab. 2. Wallace A, Rogers HJ, Hughes SC, et al. Léčba recidivujících aftózní stomatitidy u dětí. Oral medicine 2015;42(6):5645-572. Clinical features of minor, major and herpetiform recurrent aphthous stomatitis (RAS)

	Malé afty	Velké afty	Herpetiformní afty
Postižení dle pohlaví	Identické	Identické	Dívky
Morfologie	Kulaté nebo oválné léze, kryté šedo-bílou pseudomembránou, zarudlé halo	Kulaté nebo oválné léze, kryté šedo-bílou pseudomembránou, zarudlé halo	Malé, hluboké ulcerace, nepravidelného tvaru
Lokalizace	Rty, tváře, jazyk, ústní spodina	Rty, měkké patro, farynx	Rty, tváře, jazyk, ústní spodina, gingiva
Počet lézí	1–5	1–3	10–100
Velikost lézí	< 10 mm	> 10 mm	2–3 mm
Hojení, prognóza	4–14 dní, nezanechává jizvy	Déle než 6 týdnů, zanechává jizvy	Do 30 dnů, většinou nezanechává jizvy

Velké afty

Velké afty (peradenitis mucosa necrotica recurrens, Suttonova choroba) jsou méně časté, v průměru větší než 10 mm, hlubší a hojí se obvykle jizvou (Obr. 2). Vyskytují se především na sliznici rtů, měkkém patře a tonzilách. Mohou se ale objevit kdekoli na ústní sliznici. Léze se hojí až 6 týdnů. Objevují se s nástupem puberty a opakují se po desítky let.

Herpetiformní afty

Herpetiformní afty (Cookeova choroba) se u dětí vyskytují vzácně v 5–10 % případů (28). Tyto léze jsou malé, ale mnohočetné, typicky postihují ventrální a laterální část jazyka a ústní spodinu. Jednotlivé afekce jsou šedé, nepravidelného tvaru. Hojí se 1–2 týdny a mohou činit obtíže při příjmu potravy a při mluvení (26).

Diagnostika

Pro diagnostiku recidivujících aft nejsou k dispozici žádné specifické testy. Správná diagnostika je založena na podrobném klinickém vyšetření dětského pacienta a anamnéze, kterou obvykle získáváme od rodičů a většinou nečiní problém, díky typickému klinickému vzhledu. Diferenciálně diagnosticky je zapotřebí odlišit herpetickou gingivostomatitidu, u které ale bývají na rozdíl od aft celkové příznaky. Ani histologické vyšetření neposkytuje specifický nálezný. Počáteční centrální ulcerace je kryta fibro-purulentní membránou (29). V okolní pojivové tkáni je patrný zánětlivý infiltrát. Histopatologické vyšetření může odlišit aftózní vřed od jiných mukokutánních chorob, které se manifestují vznikem ulcerací, například neoplastické léze. Pro odlišení některých jiných ulcerací se projevujících chorob je nutné mikrobiologické vyšetření. Může se jednat o virové choroby, například pásový opar, herpangína, onemocnění rukou, nohou a úst nebo postižení způsobená Cocksackie viry. Recidivující afty se mohou vyskytovat také u některých systémových chorob – celiakie, IBD, hematologických onemocnění a nutričních deficitů (30).

Terapie

Léčba recidivujících aft je symptomatická a podpůrná. Jakmile se jednou léze objeví, jejich recidivy jsou velmi pravděpodobné. Ačkoli se zkoušela různá léčebná schémata, která by měla ulevit pacientovi od bolesti a posílit re-epitelizaci slizničních lézí, specifická farmakologická léčba není. Zvážit aplikační formu, frekvenci a toleranci podpůrné terapie dítětem je u dětských pacientů nezbytné. Zvážit je potřeba také věk a schopnost spolupráce dítěte. Léčbu je vhodné zahájit lokálně aplikovanými prostředky, které by měly zabránit bakteriální superinfekci, tlumit bolest, zánět a usnadnit příjem potravy. Systémová terapie je u dětí výjimečná a lze o ní uvažovat v případě závažného imunodeficitu (26).

Lokální prostředky

V rámci symptomatické terapie lze doporučit lokální anestetika (lidokain, benzokain, polidocanol), která uleví od bolesti, umožní příjem potravy a dostatečnou hydrataci. Vhodné aplikační formy jsou roztoky, gely a adhezivní pasty. U méně spolupracujících dětí dáváme přednost adhezivním pastám.

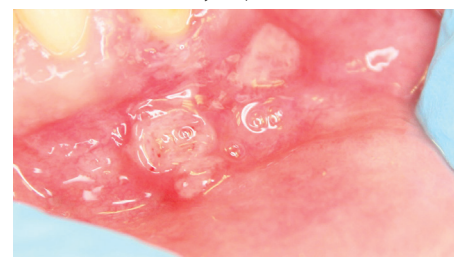
Antiseptika v různých aplikačních formách (chlorhexidin glukonát, benzydamin hydrochlorid, cetylpyrimidium chlorid) lze použít v prevenci sekundární infekce.

Vzhledem k imunopatologické povaze aft lze použít také lokálně kortikosteroidy (triamcinolone, betamethason), které ovlivňují lymfocytární odpověď (31).

Systémová léčba

Systémová terapie je indikována pouze v závažných případech, kdy onemocnění na lokální léčbu nereaguje. V systémové terapii lze uvažovat o imunomodulační léčbě, jejímž vlivem dochází k inhibici TNF- α (kortikosteroidy, dapson, kolchicin, tetracyklin, thalidomid, biologická léčba). Tato léčba má u dětí ale velmi omezené indikace, a kromě kortikosteroidů není doporučována. Systémová aplikace kortikosteroidů je pouze krátkodobá s nejistým účinkem na výskyt recidivujících

Obr. 2. Vícečetné afty – aphthosis minor



aft (32). Zvažována je také aplikace vitamínu B12. Studie Volkova uvádí zkrácení doby trvání a menší bolestivost lézí (33). Jednou z možností je aplikace pentoxifyllinu, který inhibuje tvorbu TNF- α a dalších prozánětlivých cytokinů (34). Tento lék ale nelze použít u jedinců mladších 18 let. Většina dalších medikamentů pro systémovou terapii aft má významné imunosupresivní účinky a jejich použití u dětí není možné (35).

Další léčebné a profylaktické prostředky

Doporučuje se minimalizace lokální traumatizace ústní sliznice, úprava stravy, eliminace možných alergenů, omezení stresové zátěže dítěte. Důležitá je adekvátní péče o hygienu dutiny ústní.

Závěr

Recidivující afty jsou častým slizničním postižením dětské populace. Etiologie zůstává zatím neobjasněna, stejně jako možné spouštěcí faktory. Nemáme dosud bezpečnou léčbu, která by omezila recidivy aft. V některých případech je vhodné komplexní pediatrické vyšetření k vyloučení obdobně se manifestujících celkových chorob, jako například anémie, idiopatické střevní záněty, celiakie a přecitlivělost vůči různým alergenům.

Praktický lékař pro děti a dorost by měl být obeznámen s tímto postižením a jeho klinickými projevy a při pravidelných preventivních prohlídkách dítěte také vyšetřit dutinu ústní.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru COOPERATIO Program (UK) Research Area Dental medicine.

LITERATURA

1. Rennie JS, Reade PC, Hay KD, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. Br Dent J. 1985;159:361-367.

2. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis. 2006;12:1-21.

3. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. Am J Health-Syst Pharm. 2001;58:41-50.

4. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent*. 2014;6:e168-174.
5. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthetic Dermatol*. 2017;10:26-36.
6. Najafi S, Yousefi H, Mohammadzadeh M, et al. Association study of interleukin-1 family and interleukin-6 gene single nucleotide polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis. *Int J Immunogenet*. 2015;42:428-431.
7. Tugrul S, Koçyiğit A, Doğan R, et al. Total antioxidant status and oxidative stress in recurrent aphthous stomatitis. *Int J Dermatol*. 2016;55:e130-135.
8. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance? *Int J Immunogenet*. 2008;35:427-432.
9. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J Clin Res Ed*. 1981;283:1569-1570.
10. Stone OJ. Aphthous stomatitis (canker sores): a consequence of high oral submucosal viscosity (the role of extracellular matrix and the possible role of lectins). *Med Hypotheses*. 1991;36:341-344.
11. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 1996;25:357-359.
12. Boulanguet S, Cornée-Leplat I, Bouyssou-Gauthier ML, Bedane C, Bonnetblanc JM. [Analysis of the literature about drug-induced aphthous ulcers]. *Ann Dermatol Venerol*. 2000;127:155-158.
13. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984;57:504-507.
14. Besu I, Jankovic L, Magdu IU, 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*. 2009;15:560-564.
15. Porter SR, Scully C, Flint S. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988;66:41-44.
16. Nolan A, McIntosh WB, Allam BF, Lamey PJ. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:389-391.
17. Natak SS, Kontinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33:221-234.
18. Ship IL. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1972;33:400-406.
19. Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, Ship IL. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1977;43:886-891.
20. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, Panzarella V, Serpico R, Lo Muzio L. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:224-232.
21. Butbul Aviel Y, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45:471-474.
22. Lin C-M, Wang C-C, Lai C-C, Fan H-C, Huang W-H, Cheng S-N. Genital ulcers as an unusual sign of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngotonsillitis, cervical adenopathy syndrome: a novel symptom? *Pediatr Dermatol*. 2011;28:290-294.
23. Berk DR, Bayliss SJ. Neutrophilic dermatoses in children. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:509-519.
24. Dhopte A, Naidu G, Singh-Makkad R, Nagi R, Bagde H, Jain S. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *J Clin Exp Dent*. 2018;10:e1109-1114.
25. Neville B, Damm DD, Allen, C.M., Bouquet JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd ed. St. Louis: Saunders; 2009:968 p.
26. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med*. 1989;18:21-27.
27. Gürkan A, Özlü SG, Altaylık-Özer P, Kurtul BE, Karacan CD, Şenel S. Recurrent Aphthous Stomatitis in Childhood and Adolescence: A Single-Center Experience. *Pediatr Dermatol*. 2015;32:476-480.
28. Brooke RI, Sapp JP. Herpetiform ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1976;42:182-188.
29. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol*. 2000;21:389-393.
30. Tarakji B, Gazal G, Al-Maweri SA, Azzeghalby SN, Alaizari N. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners. *J Int Oral Health*. 2015;7:74-80.
31. Poleník P. Recidivující aftózní stomatitida u dětí. *Pediatr. praxi*. 2018;19:146-150.
32. Brocklehurst P, Tickle M, Glenny A-M, Lewis MA, Pembrton MN, Taylor J, et al. Systemic interventions for recurrent aphthous stomatitis (mouth ulcers). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD005411.
33. Volkov I, Rudyov I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med*. 2009;22:9-16.
34. Chandrasekhar J, Liem AA, Cox NH, Paterson AW. Oxypentifylline in the management of recurrent aphthous oral ulcers: an open clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87:564-567.
35. Ivančáková R. Recidivující afty a jejich léčba v dětském věku. *Pediatr praxi*. 2014;15:57.