

Έλκη στοματικής κοιλότητας: κλινική εικόνα και διαφορική διάγνωση

Α. ΤΣΟΛΑΚΗΣ¹, Γ. ΚΟΣΜΕΤΑΤΟΥ¹, Κ. ΑΔΑΜΙΔΟΥ¹, Σ. ΣΤΥΛΟΥ¹

Εργαστήριο Στοματολογίας, Τμήμα Οδοντιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας Α.Π.Θ.

Oral ulcers: Clinical appearance and differential

A. TSOLAKIS¹, G. KOSMETATOU¹, K. ADAMIDOU¹, S. STYLOU¹

Department of Stomatology, School of Dentistry, Faculty of Health Science, AUTH

Περίληψη

Εισαγωγή: Στη στοματική κοιλότητα έλκη, τα οποία αποτελούν βλάβη που προκύπτει από απώλεια των στιβάδων του επιθηλίου, τμήματος ή όλου του χορίου και ενδεχομένως μέρους του υποβλεννογόνιου χιτώνα ή και των βαθύτερων ιστών, είναι δυνατό να εντοπισθούν ως εκδήλωση τοπικών παραγόντων, είτε να υποδηλώνουν συστηματική νόσο, με αποτέλεσμα να τίθεται σοβαρό διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Σκοπός: Η εργασία αποσκοπεί στην παρουσίαση των διάφορων κλινικών καταστάσεων που μπορεί να εκδηλώνονται ως έλκη στο στόμα, και των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών τους.

Μέθοδοι/Υλικά: Πραγματοποιήθηκε κριτική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, με λέξεις κλειδιά: oral ulcers, oral ulcerative lesions, stomatitis, mouth diseases.

Αποτελέσματα: Τα έλκη της στοματικής κοιλότητας διαχωρίζονται με βάση την εντόπιση σε μονήρη και πολλαπλά. Ανάλογα με την αιτιολογία τους διακρίνονται σε παθήσεις από τοπικά αίτια (μηχανικά, χημικά, ηλεκτρικά ή θερμικά αίτια και ξένα σώματα), έλκη λόγω λοιμώξεων από βακτήρια, ιούς ή μύκητες, έλκη ως εκδήλωση συστηματικών νοσημάτων και συνδρόμων, έλκη νεοπλασματικά και έλκη αγνώστου αιτιολογίας. Τέλος, με βάση τη χρονιότητά τους διακρίνονται σε οξεία, υποτροπιάζοντα και χρόνια. Κάθε μία από τις παραπάνω περιπτώσεις παρουσιάζει ιδιαίτερα κλινικά και ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, που συμβάλλουν στην επιτυχή διάγνωση της νόσου.

Συμπεράσματα: Τα έλκη στη στοματική κοιλότητα αποτελούν συχνή κλινική οντότητα, με πολλαπλή πιθανώς αιτιολογία. Μπορεί να είναι μικρά, ανώδυνα και η αντιμετώπισή τους να είναι πολύ εύκολη, ενώ μπορεί και να εκδηλώνονται εξαιτίας επικίνδυνης νόσου, της οποίας η θεραπεία είναι εξαιρετικά επιθετική. Σε κάθε περίπτωση η προσεκτική συνεκτίμηση της κλινικής εικόνας, του ιστορικού του ασθενή και πιθανόν της ιστοπαθολογικής εικόνας της βλάβης, οδηγεί στη σωστή τελική διάγνωση, που αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την κατάρτηση του κατάλληλου σχεδίου θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: έλκη στοματικής κοιλότητας, ελκωτικές βλάβες στοματικής κοιλότητας, στοματίτιδα, νόσοι στόματος

Summary

Statement of problem: Oral ulcers, which constitute lesions that's resulting from loss of the epithelium layers, part or the whole dowsy and maybe part of the submucosal tunic and sometimes the deeper tissues as well, it is possible to be detected as a manifestation of regional factors, either suggest a systematic disease, so it is set a differential diagnosis problem.

Purpose: This review aims to the presentation of the various entities that can occur as oral ulcers and of their special characteristics that are related to their size, extent, location, chronology and symptomatology, so that a proper initial diagnosis can be achieved by the general dentist and subsequently, if necessary, there will be a reference to a stomatologist or a specialist for further treatment.

Methods/ Materials: A critical review of the bibliography was held, using as key-words: oral ulcers, oral ulcerative lesions, stomatitis, mouth diseases.

Results: Oral ulcers are distinguished based on location in singles and multiples, based on the cause in ulcers resulting from regional causes (mechanical, chemical, electrical, thermal, foreign bodies), resulting from bacterial, virus or fungal infections, ulcers as a manifestation of systematic diseases and syndromes, ulcers-neoplasms and finally based on chronology in acute, subacute and chronics. Each of the above cases presents special clinical and histopathological features that contribute to the successful diagnosis of the disease.

Conclusions: Ulcers in the oral cavity are a frequent manifestation the general population, they occur at all ages and they have multiple probable causes. Symptomatology can be present or absent, the ulcers can be singles or in generalized location and with a size that varies among different cases. As a result their confrontation can be either very easy, even from the general dentist or more aggressive, especially if it is due to a general and dangerous disease, when a reference to an oral physician is often needed, or even more a cooperation between the dentist and a specialist. In each case the dentist besides with the signs and symptoms, must emphasize in both the medical and the dental history. A general disease can give an immediate response to the nature of the each ulcer, therefore the confrontation, or vice versa the ulcer itself can be an early manifestation of a systematic disease and so the patient will be referred to a specialist for diagnosis and treatment. On the other hand the dental history many time reveals the cause of the ulcer due to complications or irritations in some previous dental practice. Taking into consideration all of the above, and the histopathological image where necessary for differential diagnosis, the dentist will be able to offer the patient the proper treatment.

Key words: oral ulcers, oral ulcerative lesions, stomatitis, mouth diseases

Εισαγωγή

Η έλκωση (ή έλκος) του βλεννογόνου του στόματος αποτελεί βλάβη που προκύπτει από απώλεια των στιβάδων του επιθηλίου, τμήματος ή όλου του χορίου και πολλές φορές μέρους του υποβλεννογόνιου χιτώνα ή και των βαθύτερων ιστών, μετά την ίαση της οποίας παραμένει ουλή^{1,2}. Στη στοματική κοιλότητα έλκη μπορούν να εντοπισθούν ως εκδήλωση τοπικών παραγόντων, είτε να υποδηλώνουν συστηματική νόσο, καθιστώντας δύσκολη τη διάγνυσή τους.³⁻⁹ Τα έλκη της στοματικής κοιλότητας διακρίνονται βάσει εντόπισης σε μονήρη και πολλαπλά (Πιν. I), βάσει αιτιολογίας σε παθήσεις από τοπικά αίτια (μηχανικά, χημικά, ηλεκτρικά ή θερμικά αίτια και ξένα σώματα), έλκη λόγω λοιμώξεων από βακτήρια, ιούς ή μύκητες, έλκη ως εκδήλωση συστηματικών νοσημάτων και συνδρόμων, έλκη-νεοπλασμάτα και έλκη αγνώστου αιτιολογίας (Πιν. II) και τέλος βάσει χρονιότητας σε οξεία, υποτροπιάζοντα και χρόνια. (Πιν. III)

A. Άφθες και έλκη που προσομοιάζουν με άφθες

Οι άφθες αποτελούν επώδυνες υποτροπιάζουσες, στρογγυλές ή ωοειδείς εξελκώσεις που εμφανίζονται στο βλεννογόνο του στόματος, περιβάλλονται από ερυθρά άλω και δε συνοδεύονται από άλλα γενικά σημεία και συμπτώματα¹⁰. Μπορεί να αποτελούν ανεξάρτητη νοσολογική οντότητα (υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα) ή κλινική εκδήλωση άλλων συνδρόμων και νοσημάτων (σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet, σύνδρομο PFAPA)^{6,11}.

Υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα (RAS)

Η υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα (RAS) αποτελεί τη συχνότερη ασθένεια του στοματικού βλεννογόνου με ποσοστό προσβολής από 2 έως 66%¹²⁻¹⁴. Εμφανίζεται συνήθως κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής του ασθενούς, με συχνές υποτροπές.)^{10,15}. Η αιτιολογία είναι άγνωστη, αλλά πιθανοί παράγοντες θεωρούνται γενετικά αίτια, τραύμα, λοιμώξεις, έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, άγχος^{6,14,16,17,18}. Συνήθως αυτοϊώνονται σε 7 με 10 μέρες⁸.

Οι άφθες εμφανίζονται κυρίως στο μη κερατινοποιημένο βλεννογόνο του στόματος^{3,19}. Πριν την εμφάνισή τους, δημιουργείται αίσθημα καύσου και νυγμών, ενώ παράλληλα εμφανίζεται ερυθρή κηλίδα σε κάθε περιοχή που θα εμφανιστεί άφθα. Μέσα σε λίγες ώρες εκδηλώνεται μία από τις εξής μορφές: μικρές ή μεγάλες άφθες, μονήρεις ή πολλαπλές, καθώς και πολλαπλές ερπητόμορφες άφθες^{3,19}. Οι μικρές, που είναι και οι πιο συχνές, έχουν διάμετρο από 2 έως 10 mm, οι μεγάλες άφθες έχουν διάμετρο 1 έως 3 cm. Την τρίτη κλινική εικόνα αποτελούν οι πολλαπλές ερπητόμορφες άφθες, με διάμετρο 1 έως 5 cm.

Η διάγνωση της υποτροπιάζουσας αφθώδους στοματίτιδας βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, στην κλινική του εικόνα¹⁹.

Σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet

Η ίδια κλινική εικόνα με την υποτροπιάζουσα αφθώδη στοματίτιδα αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό του συνδρόμου Αδαμαντιάδη- Behcet, ταυρόχρονα με αφθώδεις εξελκώσεις στο βλεννογόνο των γενετικών οργάνων, καθώς και οφθαλμικές και δερματικές βλάβες^{3,6,8,21-23}. Η RAS εμφανίζεται στο 97 έως 100% των ασθενών και η ύπαρξή της σε συνδυασμό με δύο ακόμα από τα κύρια χαρακτηριστικά του συνδρόμου αρκούν για τη διάγνυσή του^{19,20,24-26}.

Σύνδρομο PFAPA

Το σύνδρομο περιοδικού πυρετού-αφθώδους στοματίτιδας- φαρυγγίτιδας και αδενίτιδας (σύνδρομο PFAPA) αποτελεί αυτοφλεγμονώδη νόσο άγνωστης αιτιολογίας που εκδηλώνεται στην παιδική ηλικία και συνήθως παύει με την είσοδο του ατόμου στην εφηβεία²⁷⁻³². Η διάγνυσή του βασίζεται στον υψηλό πυρετό με σταθερή περιοδικότητα από 3 έως 8 εβδομάδες που συνυπάρχει με ένα τουλάχιστον από τα παραπάνω συμπτώματα^{33,34}.

B. Παθήσεις από μηχανικά, χημικά, ηλεκτρικά ή θερμικά αίτια και ξένα σώματα

Χρόνιο και οξύ τραυματικό έλκος

Πίνακας I

Μονήρη έλκη	Πολλαπλά έλκη
Άφθα	Άφθες και νόσοι που προσομοιάζουν με άφθες
Έλκη από τοπικά αίτια (μηχανικά, χημικά, ηλεκτρικά, θερμικά αίτια/ ξένα σώματα)	Πολλαπλά έλκη λοιμώδους αιτιολογίας
Ηωσινόφιλο έλκος	Νόσοι αιμοποιητικού
Έλκη λοιμώδους αιτιολογίας (Φυματίωση, Συφιλιδικό έλκος, Σάρκωμα Kaposi)	Πομφολυγώδεις δερματοβλεννογονίες νόσοι και νόσοι συνδετικού ιστού
Νεκρωτική σιαλαδενομεταπλασία	Άλλα συστηματικά νοσήματα (Νόσος Crohn, Πολύμορφο ερύθημα/Stevens-Johnson)
Νεοπλασμάτα	

Πίνακας II
A. Τοπικά αίτια
Τραυματικό έλκος/Σύνδρομο Riga-Fede
Χημικό έγκαυμα-έλκος από φάρμακα
Θερμικό, ηλεκτρικό έγκαυμα
Έγκαυμα από ακτινοβολία
Νέκρωση από αναισθησία
Αντίδραση ξένου σώματος
B. Λοιμώξεις
Βακτηριακές
Φυματίωση
Σύφιλη
Ελκονεκρωτική ουλοστοματίτιδα
Μυκητιασικές
Ασπεργείλωση
Ιογενείς
HIV
Νόσος χεριών, ποδιών, στόματος
Επιχείλιος έρπης
Πρωτοπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα
Λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα
Λοιμώξεις από CMV
Σάρκωμα Kaposi
Γ. Συστηματικά νοσήματα και Σύνδρομα
Σύνδρομο Sweet
Σύνδρομο PFAPA
Σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet
Ομαλός λειχήνας
Πομφολυγώδεις δερματοβλεννογόνιες νόσοι
Ερυθρηματώδης λύκος
Νόσος Crohn
Πολύμορφο ερύθημα
Αναιμία
Ουδετεροπενία
Αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή
Δ. Νεοπλάσματα
Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στόματος
Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα
Ε. Άγνωστη αιτιολογίας
Υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα
Νεκρωτική Σιαλαδενομεταπλασία
Ηωσινόφιλο Έλκος

Το χρόνια τραυματικό έλκος είναι αποτέλεσμα της επίδρασης ενός χρόνιου μηχανικού τραυματικού παράγοντα στο βλεννογόνο. Η κλινική του εικόνα εξαρτάται από το είδος και την ένταση του βλαπτικού παράγοντα καθώς και από τον τρόπο και τη διάρκεια επαφής του με το βλεννογόνο. Πιθανοί τραυματιογόνοι παράγοντες αποτελούν η μακροχρόνια δήξη των παρειών ή της γλώσσας, έξεις των ασθενών, οδοντοστοιχίες, κακότεχνες εμφράξεις δοντιών, ορθοδοντικές συσκευές και έκτοπα, οξύαιμα ή σπασμένα δόντια³⁵⁻³⁷. Συστήνεται ο ιστολογικός έλεγχος μετά από βι-

Πίνακας III
Χρόνια
Χρόνιο τραυματικό έλκος/Σύνδρομο Riga-Fede
Έλκη από φάρμακα
Ηωσινόφιλο έλκος
Φυματίωση
Συφιλιδικό έλκος
HIV
Σάρκωμα Kaposi
Νόσος του Crohn
Πομφολυγώδεις δερματοβλεννογόνιες νόσοι
Ερυθρηματώδης λύκος
Νόσοι αιμοποιητικού
Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα
Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα
Υποτροπιάζοντα
Υποτροπιάζουσα αφθώδης στοματίτιδα
Επιχείλιος έρπης
Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet
Κυκλική Ουδετεροπενία
Οξεία
Τραυματικό έλκος
Χημικό, θερμικό ηλεκτρικό έγκαυμα
Χημειοβλεννογονίτιδα/Ακτινοβλεννογονίτιδα
Νεκρωτική σιαλαδενομεταπλασία
Ελκονεκρωτική ουλοστοματίτιδα
Πρωτοπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα
Λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα
Νόσος χεριών, ποδιών, στόματος
Πολύμορφο ερύθημα
Νέκρωση από αναισθησία
Αντίδραση ξένου σώματος

οψία των τραυματικών ελκών που παραμένουν πάνω από 2 βδομαδες στο στόμα, ώστε να αποκλεισθεί η πιθανότητα κακοήθειας της βλάβης³.

Ιδιαίτερη μορφή χρόνιου τραυματικού έλκους αποτελεί το Σύνδρομο Riga-Fede³⁸⁻⁴⁰. Πρόκειται για αντιδραστική νόσο ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενου αυτοτραυματισμού της κορυφής ή της κάτω επιφάνειας της γλώσσας από τα πρόσθια νεογνικά δόντια. Η αλληλοίωση ξεκινά σαν ένα απλό έλκος που μπορεί να εξελιχθεί σε ογκώδη, ινώδη μάζα με εικόνα ελκώδους κοκκιώματος^{38, 40}.

Το οξύ τραυματικό έλκος μπορεί να προκληθεί λόγω τυχαίου τραυματισμού ή δήξης του βλεννογόνου, από ακατέργαστα τρόφιμα, αλλά και σε ασθενείς ΑμεΑ ή με αυτισμό^{41,42}.

Χημικό έγκαυμα – έλκος από φάρμακα

Χημικό έγκαυμα προκαλείται από καυστικά υλικά που χρησιμοποιούνται στην οδοντιατρική, όπως ευγενόλη, υποχλωριώδες νάτριο, EMLA, θειικό οξύ, είτε από καυστικά φάρμακα, όπως δισκίο ασπιρίνης, χλωροπρομαζίνη, νιτρικός άργυρος^{3,43-46}. Συνήθως παρατηρούνται επώδυνες μικρές ελκώσεις που καλύπτονται από λευκό επίχρισμα, το οποίο γρήγορα μπορεί να πέσει και να αφήσει επώδυνη εύκολα αιμορραγούσα βλάβη^{42,47,48,49}.

Φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν πολλαπλές στοματικές ελκώσεις ως ανεπιθύμητη ενέργεια, αποτελούν αυτά που συνταγογραφούνται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (μεθοτρεξάτη), στην καρδιολογία και την ψυχιατρική, χημειοθεραπευτικά φάρμακα για τον καρκίνο (χημειοβλεννογονίτιδα), ΜΣΑΦ, ενέσιμα καθήλωντικά και κάποια ναρκωτικά όπως η κοκαΐνη^{42,50-54}.

Θερμικό – ηλεκτρικό – έγκαυμα από ακτινοβολία

Το θερμικό έγκαυμα στη στοματική κοιλότητα μπορεί να προκληθεί από θερμές τροφές (ροφήματα, τρόφιμα)⁵⁵. Εντοπίζονται συνήθως στην υπερώα ή στον οπίσθιο στοματικό βλεννογόνο και εμφανίζονται ως ζώνες ερυθρήματος και εξέλκωσης με νεκρωτικό επιθήλιο περιφερειακά^{42,48,55}.

Τα ηλεκτρικά εγκαύματα απαντώνται πιο συχνά στη γωνία του στόματος. Αρχικά οι βλάβες είναι ανώδυνες, απανθρακωμένες και κίτρινες, με μικρή αιμορραγία. Αναπτύσσεται οίδημα και μετά από την τέταρτη ημέρα η περιοχή γίνεται νεκρωτική με επώδυνα στοματικά έλκη και το επιθήλιο αποβάλλεται^{42,56}.

Η ακτινοθεραπεία στην κεφαλή και τον αυχένα μπορεί να προκαλέσει ακτινοβλεννογονίτιδα, η οποία εκδηλώνεται με τη μορφή επώδυνων εξέλκωσεων ή διαβρώσεων οι οποίες καταλήγουν σε ατροφία του βλεννογόνου^{42,55,57}.

Νέκρωση από αναισθησία

Σπάνια κατάσταση που συμβαίνει κυρίως στη σκληρή

υπερώα. Κλινικά εκδηλώνεται ως έλκωση που συνοδεύεται από όλα τα σημεία μιας οξείας φλεγμονής (πόνος, οίδημα, ερυθρότητα), είναι συχνά βαθιά με καθυστερημένη επούλωση που μπορεί να οδηγήσει ακόμη και σε διάτρηση^{58,59}. Ακόμη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις έλκους μετά από επαφή με αμάλλαμα⁶⁰.

Ηωσινόφιλο έλκος

Είναι μία σπάνια, καλοήθης, αυτοπεριοριζόμενη, ελκώδης βλάβη του στοματικού βλεννογόνου, άγνωστης αιτιοπαθογένειας. Εντοπίζεται συνήθως στη γλώσσα ή τα χείλη με τη μορφή έλκωσης, με σκληρά, επηρμένα χείλη και λευκό ή λευκοκίτρινο πυθμένα καλυπτόμενο από ψευδομεμβράνη^{61,62,63}.

Γ. Λοιμώξεις

Φυματίωση

Όργανα μπορούν να προσβληθούν από το *M. Tuberculosis*, ωστόσο οι επιπτώσεις της φυματίωσης στο στόμα είναι σχετικά χαμηλές, αντιπροσωπεύοντας μόνο το 0.1 -5% όλων των μολύνσεων από φυματίωση^{1,5}. Η πρωτογενής λοίμωξη της φυματίωσης στη στοματική κοιλότητα είναι σπάνια και εμφανίζεται συχνά ως μονήρες έλκος συνοδευόμενο από σύστοιχη λεμφαδενίτιδα^{5,64,66}. Η γλώσσα είναι η συχνότερα εμπλεκόμενη περιοχή, ακοιλουθούμενη από την υπερώα, το στοματικό βλεννογόνο, τα ούλη, τους σιελογόνους αδένες και το έδαφος του στόματος^{5,67}. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της φυματίωσης στο στόμα περιλαμβάνουν επώδυνα έλκη, οζίδια και οίδημα, οι κλινικές εκδηλώσεις μιμούνται άλλες ασθένειες, όπως το καρκίνωμα των πλακωδών κυττάρων και η σύφιλη, γι' αυτόν τον λόγο είναι πολύ σημαντική η διαφοροδιάγνωση της νόσου^{1,64}. Μόλις γίνει η διάγνωση της φυματίωσης, ο ασθενής πρέπει να παραπεμφθεί για περαιτέρω θεραπεία^{1,64}.

Σύφιλη

Κλινικά, η πρωτόγονη σύφιλη εμφανίζεται, σχετικά σπάνια, στη στοματική κοιλότητα ως ένα μόνο έλκος, που συνήθως βρίσκεται στο πάνω χείλος στους άνδρες και στο κάτω στις γυναίκες^{1,68,69}.

Αντιθέτως, οι στοματικές εκδηλώσεις δευτερογενούς σύφιλης χαρακτηρίζονται από διαβρώσεις στο στοματικό βλεννογόνο. Η διάγνωση της σύφιλης είναι πρόκληση, καθώς μιμείται αρκετές άλλες ελκώδεις ασθένειες και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση των στοματικών ελκών⁶⁹.

Ασπεργίλλωση

Η ασπεργίλλωση είναι μια σπάνια συστηματική μυκητίαση, που προκαλείται από τον μύκητα *aspergillus* που μπορεί να βρίσκεται παντού στο περιβάλλον. Ο μύκητας

συνήθως προσβάλλει ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (μη ρυθμιζόμενος διαβήτης, μεταμοσχεύσεις, προχωρημένου σταδίου κακοήθειες, χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών, ακτινοβολία, HIV λοίμωξη)^{5,70-72}. Ο μύκτας εισέρχεται στον οργανισμό μέσω του γαστρεντερικού ή του αναπνευστικού συστήματος και οι εκδηλώσεις μπορεί να εντοπίζονται οπουδήποτε κατά μήκος αυτών των διαδρομών (στους παρρρινίους κόλπους, στον λάρυγγα, στη στοματική κοιλότητα) καθώς και στα μάτια και στα αυτιά⁷³⁻⁷⁶. Οι τοξίνες που απελευθερώνει ο μύκτας εισβάλλουν στον βλεννογόνο του στόματος και διεισδύουν στα τοιχώματα των μικρών και μεσαίων αιμοφόρων αγγείων, προκαλώντας θρόμβωση, απόφραξη και τελικά τη νέκρωσή τους οδηγώντας σε συστηματική εξάπλωση της μόλυνσης⁷⁷⁻⁷⁹. Η ασπεργίλλωση στη στοματοπροσωπική περιοχή είναι σχετικά συχνή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για κακοήθειες του αιμοποιητικού συστήματος^{70,71,76}. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι στοματικές βλάβες της ασπεργίλλωσης είναι αλλοιώσεις κίτρινου ή μαύρου χρώματος σε ελκονεκρωτική βάση, που εντοπίζονται συνηθέστερα στην υπερώα ή το οπίσθιο τριτημόριο της γλώσσας^{70,77,79}. Διαφοροδιαγνωστικό χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η παρουσία στοματικών ελκώσεων, χρόνιων λοιμώξεων των ιγμόρειων άντρων ή εμμενουσών άτυπων αλλοιώσεων στο στόμα, ιδιαίτερα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς.

HIV

Τα στοματικά έλκη είναι μια συνηθισμένη επιπλοκή σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και εμφανίζονται σε ποσοστό έως και 10-15% αυτών των ασθενών κατά την πορεία της μόλυνσης^{8,80}. Οι βλάβες του στοματικού βλεννογόνου που σχετίζονται με τη μόλυνση από τον ιό HIV μπορεί να δραματίσουν σημαντικό ρόλο στην καθοδήγηση της απόφασής για την έναρξη της αντιρετροϊκής αγωγής⁸¹⁻⁸⁴.

Νόσος χεριών ποδιών στόματος

Αίτιο της νόσου είναι οι ιοί Coxsackie ομάδας A. Η κλινική εικόνα της νόσου περιλαμβάνει φυσαλιδοεξελκωτικό ενάνθημα στο πρόσθιο τμήμα της στοματικής κοιλότητας κυρίως στη γλώσσα, στη σκληρά υπερώα και τον υπόλοιπο στοματικό βλεννογόνο⁸⁵. Απαιτείται διαφορική διάγνωση από άφθες και άλλες νόσους με κλινική εικόνα έλκους^{1,85}.

Ελκονεκρωτική ουλοστοματίτιδα

Η ελκονεκρωτική ουλοστοματίτιδα είναι μια ενδογενής αναερόβια βακτηριακή λοίμωξη των ούλων. Οφείλεται σε ατρακτόμορφα βακτηρίδια και σπειροχαίτες της φυσιολογικής μικροχλωρίδας του στόματος⁸⁶. Χαρακτηρίζεται από ελκώσεις με ρυπαρό πυθμένα λευκού ή υποκίτρινου χρώματος⁸⁷. Συνήθως, η έλκωση αρχίζει από τα ούλα του ασθενή και επεκτείνεται στον παρακείμενο βλεννογόνο. Χαρακτηρίζεται από επώδυνα ούλα, ενώ συχνά συνοδεύεται

από ουλορραγία⁸⁷. Η διάγνωση στηρίζεται σε τρία βασικά συμπτώματα: επώδυνα ούλα, αιμορραγικά ούλα και το πλέον διαγνωστικό κριτήριο, έλκος και νέκρωση των μεσοδόντιων θηλών⁸⁷. Εμμένουσες μορφές της νόσου σχετίζονται με HIV λοίμωξη³.

Λοιμώξεις από ερπητοϊούς

Επιχείλιος έρπης: Ο επιχείλιος έρπης αποτελεί οξεία υποτροπιάζουσα λοίμωξη που οφείλεται στους HSV-1/HHV-1 και πιο σπάνια στους HSV-2/HHV-2, αρχικά εκδηλώνεται με τη μορφή εξανθήματος στο ερυθρό κράσπεδο των χειλιών ή / και στο δέρμα της περιστοματικής περιοχής και στη συνέχεια εξελίσσεται σε επώδυνες φυσαλίδες και έλκη^{1,8,9,73,88}. Οι αλλοιώσεις του επιχείλιου έρπητα επουλώνονται μετά την πάροδο 6-10 ημερών χωρίς να αφήσουν ουλή^{1,9}.

Πρωτοπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα: Η πρωτοπαθής ερπητική ουλοστοματίτιδα είναι η πιο συνηθισμένη μορφή συμπτωματικής μόλυνσης από τον ιό του απλού έρπητα (HSV). Πάνω από το 90% των περιπτώσεων είναι που προκαλείται από τον HSV1, και το υπόλοιπο προκαλείται από HSV2^{1,8,9}. Μπορεί να είναι ασυμπτωματικός ή πολύ ήπιος στους νέους ασθενείς, αλλά σχετίζεται με πιο σοβαρά γενικά συμπτώματα στους ηλικιωμένους. Οι στοματικές εκδηλώσεις αποτελούνται από μια γενικευμένη η ουλίτιδα που ακολούθησε μετά από 2- 3 μέρες. Σε πολλές περιπτώσεις αναφέρονται διάσπαρτες ελκώσεις κατά μήκος των ελεύθερων ούλων^{9,87}. Τα έλκη συνήθως αυτοεπουλώνονται μετά από 5-7 μέρες χωρίς να αφήνουν ουλές^{1,9,73,88}.

Λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα: Είναι μια λιγότερο κοινή ιογενής λοίμωξη που προκαλείται από την επανενεργοποίηση του ιού της ανεμευλογιάς-έρπητα ζωστήρα (VZV/HHV-3)¹ Στη στοματική κοιλότητα εμφανίζονται επώδυνα έλκη διαμέτρου 1-5 mm συγκεντρωμένα στη σκληρή υπερώα ή τα παρεϊκά ούλα. Τα έλκη που τείνουν να επουλωθούν μέσα σε 10-14 ημέρες^{1,9}.

Λοιμώξεις από CMV: Σχετικά με τα έλκη που σχετίζονται με το κυτταρομεγαλοϊό (CMV/HHV-5), είναι συνήθως μεμονωμένα και εμφανίζονται πιο συχνά υπό συνθήκες σημαντικών ανοσοανεπαρκειών, ιδιαίτερα σοβαρής νόσου HIV⁸⁹. Οι εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα εμφανίζονται ως μεμονωμένη ανώδυνη έλκωση με διαστάσεις 5-15 mm που στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων εμφανίζεται στην υπερώα⁸⁹. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρουσιάζονται πολλαπλά έλκη. Τα έλκη CMV μπορεί να διαρκέσουν αρκετές εβδομάδες ή μήνες⁸⁵.

Σάρκωμα Kaposi: Το σάρκωμα Kaposi είναι ένα από τα πιο κοινά νεοπλασμάτα σε HIV-οροθετικά άτομα. Έχει συνδεθεί αιτιολογικά με τον ερπητοϊό τύπου 8 (HHV-8)¹. Η στοματική συμμετοχή είναι συχνή και σχετίζεται με κακή πρόγνωση. Με φθίνουσα σειρά συχνότητας οι ελκώδεις αλ-

λοιώσεις ανευρίσκονται στα ούλα, το σκληρή και μαλακή υπερώα, το στοματοφάρυγγα και τη ραχιαία επιφάνεια της γλώσσας⁹⁰.

Δ. Συστηματικά νοσήματα

Νόσος Crohn

Η νόσος του Crohn πρόκειται για συστηματική κοκκιωματώδη νόσο, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του εντέρου. Ωστόσο, μπορεί να εμφανίσει κλινική συμπτωματολογία και σημειολογία σε όλο τα όργανα του γαστρεντερικού σωλήνα, μεταξύ των οποίων και η στοματική κοιλότητα.⁹¹⁻⁹⁵ Η διάγνωσή του συνήθως γίνεται σε νεαρά άτομα⁹¹⁻⁹². Είναι νόσος άγνωστης αιτιολογίας, αν και παράγοντες όπως λοιμώξεις, μεταλλάξεις γονιδίων, καθώς και περιβαλλοντικοί και ψυχογενείς παράγοντες, έχουν ενοχοποιηθεί ως εκλητικοί.

Οι εκδηλώσεις της νόσου στη στοματική κοιλότητα δεν είναι σπάνιες (0,5%-20%)⁹⁴, ενώ είναι δυνατόν να αποτελούν τις μοναδικές εκδηλώσεις αυτής⁹⁵. Η κλινική συμπτωματολογία στη στοματική κοιλότητα περιλαμβάνει οζώδη διόγκωση των στοματικών και περιστοματικών ιστών, συχειλίτιδα, εξηλώσεις προσομοιάζουσες με άφθες, επώδυνες ελκωτικές βλάβες, βλαστική πυοστοματίτιδα και υπερπλαστικές βλάβες στο βλεννογόνο των παρειών δίκην πηλακόστρωτου^{6,91-95}.

Ομαλός λειχήνας

Ο ομαλός λειχήνας αποτελεί χρόνια δερματοβλεννογόνια νόσο άγνωστης αιτιολογίας^{1,96-102}.

Η εμφάνισή του έχει συσχετιστεί με την παρουσία άγχους, με κάποιους φαινότυπους αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, ενώ έχει αναφερθεί ανάπτυξη της νόσου σε υπόστρωμα υποκείμενης συστηματικής νόσου, όπως η ηπατίτιδα C¹. Η νόσος εκδηλώνεται, όταν τα T-κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα «επιτίθενται» στα κύτταρα της βασικής στιβάδας^{5,100,101}.

Κλινικά στο στόμα ο ομαλός λειχήνας μπορεί να εμφανιστεί με επτά διαφορετικές μορφές (τυπική/δικτυωτή, διαβρωτική/ελκωτική, ατροφική, βλατιδώδη, υπερτροφική, πομφολυγώδη ή μελαγχρωματική)^{1,9,96,97,98}. Από αυτές, στη διαβρωτική μορφή διακρίνονται διαβρώσεις επώδυνες στο στοματικό βλεννογόνο, που μπορεί να περιβάλλονται από το χαρακτηριστικό, λευκό δίκτυο, το δίκτυο του Wickam^{1,9}. Επίσης, χαρακτηριστική βλάβη αποτελεί η αποφλοιωτική ουλίτιδα, χαρακτηριζόμενη από έντονο ερύθημα, αποφλοιώση του επιθηλίου και εξηλώσεις^{1,9}. Ο ομαλός λειχήνας μπορεί να εμφανίζεται ταυτόχρονα σε δέρμα και στόμα (5%-44%), μόνο στο δέρμα ή μόνο στη στοματική κοιλότητα^{6,102,103}.

Η διάγνωση του λειχήνα του στόματος τίθεται κλινικά. Επί αμφιβολίας η βιοψία και ο ιστοπαθολογικός έλεγχος των βλαβών επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Τα κορτικοστεροειδή (μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα ανοσοκατασταλτικά

φάρμακα) και η κυκλοσπορίνη αποτελούν τη θεραπεία εκλογής. Οι υποτροπές της νόσου είναι συχνές^{1,4,6,101,103}.

Πολύμορφο ερύθημα

Το πολύμορφο ερύθημα οξεία δερματοβλεννογόνια νόσο, συχνά υποτροπιάζουσα, που αναπτύσσεται λόγω αντίδρασης υπερευθαισθησίας¹. Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι καλά διευκρινισμένη, αν και πολλοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί^{4,8,104-106}. Βάσει της έντασης της νόσου διακρίνεται σε έλασσον (ήπια μορφή) και μείζον (βαριά μορφή). Το σύνδρομο Stevens-Johnson μαζί με την τοξική επιδερμική νεκρόλυση (νόσος του Lyell), θεωρούνται σήμερα διαφορετική νοσολογική οντότητα^{3,107}.

Η κλινική εικόνα της νόσου στη στοματική κοιλότητα, εξαρτάται από τη μορφή της νόσου. Σε πιο ήπια στάδια παρατηρούνται κηλίδες, φυσαλίδες και πομφόλυγες, ενώ σε πιο βαριά, διαβρώσεις, εξηλώσεις και ελκώσεις με επώδυνη συνοδή συμπτωματολογία^{3,4,8,106-108}.

Πομφολυγώδεις δερματοβλεννογόνιες νόσοι

Οι δύο σπουδαιότερες κατηγορίες πομφολυγώδων νοσολογικών καταστάσεων, με αυτοάνοση αιτιολογία και εκδηλώσεις στη στοματική κοιλότητα, είναι η πέμφιγα και το πεμφιγοειδές^{1,3,5,8,9,15,109}.

Βασική βλάβη στη πέμφιγα αποτελεί η ενδοεπιθηλιακή φυσαλίδα και πομφόλυγα, που αποτελεί και διαφορογνωστικό σημείο από το πεμφιγοειδές^{1,5,110,111}.

Κλινικά συναντάται με αρκετές μορφές, με συνθεότερη αυτή της κοινής πέμφιγας. Στο στόμα, λόγω ταχύτητας ρίξης των φυσαλίδων και των πομφολύγων, παρατηρούνται επώδυνες αποφλοιωτικές βλάβες, διαβρώσεις, εξηλώσεις ή ελκώσεις¹¹¹⁻¹¹⁴. Συνήθως, η ενδοστοματική εκδήλωση αποτελεί και την πρώτη της νόσου¹¹¹.

Το πεμφιγοειδές των βλεννογόνων προσβάλλει τους βλεννογόνους του σώματος (στόματος, φάρυγγα, λάρυγγα, γενετικών οργάνων, επιπεφυκότες^{1,109}).

Βασική βλάβη του αποτελεί ή υποεπιθηλιακή φυσαλίδα και πομφόλυγα^{1,5,8,9,115}. Στη στοματική κοιλότητα, συχνά λόγω θραύσης των φυσαλίδων και των πομφολύγων παρατηρούνται εξηλώσεις και ελκώσεις κυρίως στο βλεννογόνο της υπερώας, καθώς και αποφλοιωτική ουλίτιδα^{1,3,5,9,109,115-117}.

Η τελική διάγνωση και στις νόσους γίνεται μέσω της ιστολογικής τους εικόνας, κατόπιν βιοψίας^{1,3,5,115}. Η θεραπευτική τους αντιμετώπιση περιλαμβάνει τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών^{1,5}.

Άλλες νόσοι

Άλλες συστηματικές νόσοι που μπορεί να εκδηλωθούν με τη μορφή έλκους στη στοματική κοιλότητα είναι η χρόνια ελκωτική στοματίτιδα^{118,119}, η οξεία εμπύρετη ουδετερόφιλη δερματοπάθεια (σύνδρομο Sweet)^{6,120}, ο ερυθηματώ-

δης λύκος^{3,5,6}, ελκώδης κοιλίτιδα⁶ και νόσοι και σύνδρομα του αίματος (λευχαιμία, αναιμία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία)^{3,5,6}.

E. Κακοήθεις νόσοι

Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα στόματος

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (ή ορθότερα καρκίνωμα εκ πλάκωδών κυττάρων), αποτελεί κακοήθες νεόπλασμα του επιθηλίου, που οφείλεται στο μη φυσιολογικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων της ακανθώδης στιβάδας¹. Αποτελεί το 3%-4% του συνόλου των καρκίνων στον κόσμο, κατέχοντας την έκτη θέση, ενώ αποτελεί το 90%-95% των καρκίνων του στόματος^{5,9,15,121,122}.

Πρόκειται για νόσημα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος αποτελούν το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλη, οι χρόνιοι ερεθιστικοί τραυματικοί παράγοντες, η υπερίσως ακτινοβολία, διάφορα μικρόβια και ιοί, η διατροφή και διατροφικές ελλείψεις, όπως η υποβιταμίνωση, η γενετική προδιάθεση και η ανοσοκαταστολή (σύνδρομο HIV, ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση)^{5,8,15,123-126}.

Κλινικά, μπορεί να εντοπιστεί στο βλεννογόνο των χειλιών, της γλώσσας, του εδάφους του στόματος, των παρειών, των γνάθων, της υπερώας και του οπισθογόμφιου τριγώνου^{3,9,15}. Στα αρχικά στάδια, στη στοματική κοιλότητα παρατηρείται βλάβη, συνήθως ασυμπτωματική, ως ερυθρή ή λευκή κηλίδα ή πλάκα, μικρή διάβρωση, μικρό ογκίδιο ή ραγάδα. Στα επόμενα στάδια η βλάβη μετατρέπεται σε εμμένουσα έλκωση (ενδοφυτική μορφή) στο 60% των περιπτώσεων, σε όγκο (εξωφυτική μορφή) στο 30% και στο 10% εμφανίζει άτυπη μορφή^{3,5,9,15,126,128}.

Η τελική διάγνωση της νόσου επιβεβαιώνεται ιστολογικά, μέσω της λήψης βιοψίας^{3,5,129}. Η θεραπεία του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος είναι χειρουργική, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από ακτινο-χημειοθεραπεία^{9,121,130}.

ΣΤ. Νόσοι σιελογόνων αδένων

Νεκρωτική σιαλομεταπλασία

Πρόκειται για μια σπάνια καλοήγη, αυτοιώμενη, φλεγμονώδη, νεκρωτική βλάβη.¹³¹⁻¹³⁷ Χαρακτηρίζεται από μεταπλασία του αδενικού επιθηλίου σε πλάκωδες και την παρουσία νεκρωτικών περιοχών σε ιστοπαθολογικό επίπεδο^{3,9,15,131,136}. Εμφανίζεται συχνότερα στους μικρούς σιελογόνους αδένες της υπερώας (συνήθως στο όριο της σκληρής με τη μαλακή υπερώα, ενώ σπανιότερα μπορεί να αναπτυχθεί και στο βλεννογόνο των παρειών, της οπισθογόμφιας περιοχής, της γλώσσας και του εδάφους του στόματος.^{4,9} Λιγότερο συχνά εμφανίζεται στους μεγάλους σιελογόνους αδένες, στη ρινική κοιλότητα, στο λάρυγγα και την τραχεία^{131,133,135-139}. Η αιτιοπαθογένεια δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο πιθανολογείται ότι η ισχαι-

μία των σιελογόνων αδένων της περιοχής είναι υπεύθυνη για την εκδήλωση της βλάβης^{4,9,15,131,133,136,140} προκαλούμενη από παράγοντες όπως τραύμα, έγχυση τοπικού αναισθητικού, κάπνισμα, αλκοόλη, κοκαΐνη, λοίμωξη από HIV, οδοντοστοιχίες, διασωλήνωση, πρόσφατο χειρουργείο της περιοχής, ακτινοβολία, παθήσεις του αναπνευστικού και καταστάσεις στις οποίες παρατηρούνται συχνόι έμετοι (βουλιμία, ανορεξία, γαστροοισοφαγική παλινδρομηση)^{133,135,139,141}. Κλινικά, εμφανίζεται ως επώδυνο, ετερόπλευρο (στη μέση γραμμή της υπερώας απουσιάζουν μικροί σιελογόνοι αδένες), συνήθως μονήρες έλκος, με κρατηροειδές σχήμα, αποστρογγυλεμένα χείλη και ποικίλο μέγεθος^{131,132,134,138}. Καθώς η κλινική εικόνα που παρουσιάζει έχει πολλές ομοιότητες με αυτή του ακανθοκυτταρικού και του βλεννοεπιδερμοειδούς καρκινώματος, τίθεται σοβαρότατο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα^{9,15,131,132,134,139,142}. Η λήψη ιστοτεμαχίου με βιοψία προκειμένου να εξεταστεί η ιστοπαθολογική εικόνα της βλάβης κρίνεται επιβεβλημένη, ώστε να καθοριστεί η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση^{3,9,131,132,134,139,142}.

Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα

Το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα αποτελεί το συχνότερο κακοήθες νεόπλασμα που απαντάται στους σιελογόνους αδένες¹⁴³⁻¹⁴⁶. Ιστοπαθολογικά, χαρακτηρίζεται από την παρουσία επιδερμοειδών (πλάκωδών), βλεννώδων, διαυγών και ενδιάμεσων κυττάρων¹⁴³⁻¹⁴⁷. Βάσει της ποσοστιαίας αναλογίας των επιδερμοειδών προς τα βλεννώδη κύτταρα διακρίνεται σε χαμηλής, μέσης και υψηλής κακοήθειας βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα, με το βαθμό κακοήθειας του νεοπλασματος να αυξάνεται όσο αυξάνεται η αναλογία αυτή¹⁴⁸. Κλινικά, αναπτύσσεται συχνότερα στους ελάσσονες σιελογόνους αδένες της υπερώας ή του οπισθογόμφιου επάρματος καθώς και από τους μέζονες σιελογόνους αδένες στην παρωτίδα^{3,143,146,149,150}. Στα πρώτα στάδια παρατηρείται μονήρες και ασυμπτωματικό ογκίδιο ή έλκος¹⁴⁷. Σε πιο προχωρημένες καταστάσεις, και ιδιαίτερα στα υψηλού βαθμού κακοήθειας, παρατηρείται έλκωση των όγκων και η αρχική βλάβη σταδιακά επεκτείνεται πιο βαθιά, διηθώντας παρακείμενους ιστούς και προκαλεί υποκειμενικά ενοχλήματα στον ασθενή (πόνος, παράλυση νεύρων)^{145,147,149,150}. Συχνά, διηθεί τους παρακείμενους λεμφαδένες, ενώ είναι πιθανόν η εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων¹⁴⁴. Η θεραπεία του περιλαμβάνει τη χειρουργική αφαίρεσή του, με λεμφαδενικό καθαρισμό και ακτινοθεραπεία, ανάλογα με τον βαθμό κακοήθειας και το στάδιο της νόσου^{143,144,147}.

Συζήτηση

Τα έλκη της στοματικής κοιλότητας αποτελούν βλάβες που απαντώνται συχνά στην καθημέρα κλινική πράξη. Η σημειολογία και η συμπτωματολογία που προκαλούν, κα-

θώς και η πιθανή αιτιολογία τους, εμφανίζουν πολύ μεγάλη ποικιλία, καθιστώντας δύσκολη τη διαφορική διάγνωση της κάθε νόσου. Τόσο ο ειδικός στοματολόγος, όσο και ο γενικός οδοντίατρος οφείλει να έχει υπόψη του τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε νόσου, ώστε να είναι σε θέση να δίνει σωστές κατευθυντήριες οδηγίες στους ασθενείς.

Κατά τη διαφορική διάγνωση των στοματικών ελκών, ο κλινικός πρέπει να συνεκτιμήσει το ιατρικό και το οδοντιατρικό ιστορικό του ασθενούς, καθώς και την κλινική εικόνα της νόσου και την ιστοπαθολογική εικόνα της νόσου.

Όπως αναφέρεται και παραπάνω, η παρουσία ελκών στη στοματική κοιλότητα μπορεί να αποτελεί εκδήλωση κάποιας συστηματικής ασθένειας (σύνδρομο αγνώστου αιτιολογίας, λοιμώξεις, δερματοβλεννογόνιες νόσοι, νόσοι συνδετικού ιστού, νόσοι αίματος κλπ)^{3,5,6,7,15}, ενώ δεν είναι απίθανο η σημειολογία αυτή στη στοματική κοιλότητα να αποτελεί την πρώτη ή και τη μοναδική εκδήλωση ενός συστηματικού νοσήματος^{81,95,115}. Για τον λόγο αυτόν, η προσεκτική λήψη του ιατρικού ιστορικού κάθε ασθενούς που εμφανίζει ελκωτικές βλάβες στη στοματική κοιλότητα είναι καθοριστική για τη διαφορική διάγνωση της νόσου, με στόχο την επίτευξη της αποτελεσματικότερης θεραπείας. Ταυτόχρονα, η προσεκτική συνεκτίμηση των στοματικών ελκών με άλλα κλινικά και εργαστηριακά σημεία και συμπτώματα (αναιμία, βλάβες στους οφθαλμούς, κακουχία, πυρετός, αποφλοιωτική ουλίτιδα κλπ) μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση υποκείμενης συστηματικής νόσου του ασθενούς⁶.

Συχνά η παρουσία ελκών στη στοματική κοιλότητα σχετίζεται με προηγούμενες οδοντιατρικές πράξεις. Πρόσφατη χορήγηση φαρμάκων (αντιβιοτικά, ΜΣΑΦ κλπ) παρουσία εργασιών με κακότεχνα όρια, πραγματοποίηση ενδοδομικής θεραπείας ή ρεύκανσης χωρίς τη λήψη προληπτικών μέτρων, πρόσφατη χορήγηση τοπικής αναισθησίας στη σκληρή υπερώα, χρήση χημικών υλικών και ουσιών, προσπάθεια απάλυνσης οδοντικού πόνου με τοπική χρήση δισκίου ασπιρίνης ή καυσικού διαλύματος (π.χ. ούζου) αποτελούν καταστάσεις, οι οποίες πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση των στοματικών ελκών^{3,4,43-46,58-60}.

Κατά την κλινική εξέταση ενός ασθενούς, πρέπει να δίνεται προσοχή στο σημείο όπου εντοπίζονται τα έλκη στη στοματική κοιλότητα (παρειές, γλώσσα, υπερώα, χείλη, ούλα κλπ), ο χρόνος κατά τη διάρκεια του οποίου αυτά παραμένουν (οξεία, υποτροπιάζοντα ή χρόνια), στο πλήθος των βλαβών (μονήρη ή πολλαπλά έλκη), αλλά και στο μέγεθος των βλαβών, καθώς αποτελούν χαρακτηριστικά ψίχτης διαφοροδιαγνωστικής σημασίας.

Καθώς η κλινική εικόνα αρκετών οντοτήτων που εκδηλώνονται ως έλκη στη στοματική κοιλότητα μπορεί να είναι παρεμφερής (όπως της νεκρωτικής σιελιομεταπλασίας με το ακανθοκυτταρικό και το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα στην υπερώα)^{3,9}, αλλά και η παρουσία άτυπων μορφών μιας νόσου δεν μπορεί ποτέ να απορριφθεί^{3,5,9,15}, ασφα-

λέστερο είναι η τελική διάγνωση να γίνεται έπειτα από τη συνεκτίμηση του ιατρικού ιστορικού, του οδοντιατρικού αναμνηστικού και της κλινικής εικόνας της βλάβης με την ιστοπαθολογική εικόνα αυτής, μετά από τη λήψη βιοψίας.

Συμπεράσματα

- Τα έλκη στη στοματική κοιλότητα είναι συχνό εύρημα, με πολλαπλή πιθανή αιτιολογία, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη διάγνωση.
- Μπορεί να εκδηλώνονται ως μονήρεις βλάβες ή ως σημειολογία συστηματικής νόσου.
- Η αιτιολογία των ελκών μπορεί να οφείλεται σε λοιμογόνους παράγοντες, γενετικό υπόβαθρο, περιβαλλοντικούς παράγοντες, ιδιοπαθή αίτια ή άγχος.
- Διακρίνονται βάσει εντόπισης σε μονήρη και πολλαπλά και βάσει χρονιότητας σε οξεία, υποτροπιάζοντα και χρόνια.
- Μπορεί να είναι μικρά, ανώδυνα και η αντιμετώπισή τους να είναι πολύ εύκολη, ενώ μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις επικίνδυνες, για τη ζωή του ασθενούς, νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Χρυσομάλης Φ. και συν. Δερματολογία-Αφροδισιολογία, 1^η έκδοση, Θεσσαλονίκη, 2005; 1:30
2. Κολλοκοτρώνης Α, Επιβατιανός Α. Στοματολογία, 1^η έκδοση, Θεσσαλονίκη, 2011
3. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales, Presse Med. 2016; 45: 215–226 Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. J Cell Mol Med. 2007;11(3):462-81
4. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gomez G, Gonzalez- Moles MA and Bascones-Martinez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part I. Acute ulcers, Clinical and Experimental Dermatology, 2009; 34 (3): 289–94
5. Munoz-Corcuera M, Esparza-Gomez G, Gonzalez- Moles MA and Bascones-Martinez A. Oral ulcers: clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers, Clinical and Experimental Dermatology, 2009; 34 (4): 456–61
6. Ματιάκης Α, Τζέρμπος Φ, Ζορμπά Μ, Μυλωνάς Α, Κολλοκοτρώνης Α. Ελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου που προσομοιάζουν με άφθες, ως εκδήλωση συστηματικών παθήσεων. Στοματολογία 2010; 67(2): 35-45
7. Bruce AJ, Dabade TS, and Burkemper NM. Diagnosing oral ulcers, Journal of the American Academy of Physician Assistants, 2015; 28: 1–10
8. Siu A, Landon K, Ramos DM, Differential diagnosis and management of oral ulcers, Semin Cutan Med Surg, 2015; 34:171-7
9. Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S, Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree, International Journal of Dentistry, 2016, Article ID 7278925, 14 pages
10. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis, Oral diseases, Oral Medicine, 2006; 12(1):1-21
11. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review, The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2017; 10(3):26-36

12. Hamed S, Sadeghpour O, Shamsardekani MR, Amin G, Hajighasemali D, Feyzabadi Z. The Most Common Herbs to Cure the Most Common Oral Disease: Stomatitis Recurrent Aphthous Ulcer (RAU), Iranian Red Crescent medical journal, 2016; 18(2)
13. Wu J, Chen ZP, Shang AQ, Wang WW, Chen ZN, Tao YJ, Zhou Y, Wang WX. Systemic bioinformatics analysis of recurrent aphthous stomatitis gene expression profiles, 2017; 8(67): 64-72
14. Jesija JS, Gopal S, Skiel HP. Recurrent Aphthous Stomatitis: An Assessment of Antioxidant Levels in Plasma and Saliva, Journal of clinical and diagnostic research, 2017; 11(9):64-7
15. Cunningham S, Quin F, Ryan M Quin M. Ulcerative Lesions Of The Oral Cavity, Grand Rounds Presentation, UTMB, Dept. of Otolaryngology October 2002
16. Alrashdan MS, Alkhader M. Psychological factors in oral mucosal and orofacial pain conditions, European Journal of dentistry, 2017; 11(4):548-52
17. Brescoll J, Daveluy S. A review of vitamin B12 in dermatology, American Journal of clinical dermatology, 2015; 16(1):27-33
18. Saikaly SK, Saikaly TS, Saikaly LE. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments, The Journal of the dermatological treatment, 2018; 10:1-11
19. Cawson R.A, Odell E.W. Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine, London: Churchill Livingstone 2002; 193
20. Taylor J, Glennly AM, Walsh T, Brocklehurst P, Riley P, Gorodkin R, Pemberton MN. Interventions for the management of oral ulcers in Behnet's disease, The Cochrane database of systematic reviews, 2014; (9)
21. Bulur I, Onder M. Behnet disease: New aspects, Clinics in dermatology, 2017; 35(5):421-34
22. Park YE, Cheon JH. Updated treatment strategies for intestinal Behçet's disease, The Korean journal of internal medicine, 2018; 33(1):1-19
23. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2017: Behçet's syndrome, Clinical and experimental rheumatology, 2017; 35 Suppl 108(6):3-15
24. Scherrer MAR, Rocha VB, Garcia LC. Behçet's disease: review with emphasis on dermatological aspects, Anais brasileiros de dermatologia, 2017; 92(4):452-64
25. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici. Behçet syndrome: a contemporary view, Nature reviews, Rheumatology, 2018; 14(2):107-19
26. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Shams H, Shahram F, Nadji A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, Sadeghi Abdollahi B, Ashofteh F, Mohtasham N, Kavosi H, Masoumi MH. Behçet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis, Expert review of clinical immunology, 2017; 13(1):57-65
27. Murata T, Okamoto N, Shimizu T, Tamai. Diagnosis and management of periodic fever with aphthous pharyngitis and adenitis (PFAPA), Japanese journal of clinical immunology, 2007; 30(2):101-7.
28. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research, Mediators of inflammation, 2015
29. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome, Pediatric Rheumatology online journal, 2016; 14(1):38
30. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis, Current rheumatology reports, 2016; 18(4):18
31. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome, Acta Paediatrica, 2016; 105(10):1140-51
32. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome, Clinics in dermatology, 2016; 34(4):482-6
33. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review, Journal of oral pathology and medicine, 2008; 37(6):319-23
34. Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving Frontiers in the Treatment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome, The Israel Medical Association journal, 2017; 19(7):444-7
35. Glass LF1, Maize JC. Morsicatio buccarum et labiorum (excessive cheek and lip biting), Am J Dermatopathol, 1991; 13(3): 271-4
36. Jainkittivong A1, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal lesions in denture wearers, Gerodontology, 2010; 27(1): 26-32
37. Damm DD. White lesion of tongue. Morsicatio linguarum, Gen Dent. 2015; 63(5):78-80
38. Hegde, RJ. Sublingual traumatic ulceration due to neonatal teeth (Riga-Fede disease), Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, 2005; 23(1): 51-2
39. Van der Meij EH1, de Vries TW, Eggink HF, de Visscher JG. Traumatic lingual ulceration in a newborn: Riga-Fede disease, Ital J Pediatr., 2012; 23:(38) 20
40. Senanayake MP, Karunaratne I. Persistent lingual ulceration (Riga-Fede disease) in an infant with Down syndrome and natal teeth: a case report 2014, Med Case Rep. Aug 22(8): 283
41. Medina AC, Sogbe R, Gómez-Rey AM, Mata M, Factitial oral lesions in an autistic paediatric patient, Int J Paediatr Dent., 2003; 13(2), 130-137
42. Ganatra S, Cohen D. Silver nitrate burn of the lower lip: a case report, Gen Dent. 2016 Jan-Feb; 64(1):75-77.
43. Sapir S1, Bimstein E. Cholinergic gel induced oral lesion: report of case, J Clin Pediatr Dent., 2000; 24(2): 103-6
44. Moghadam BK1, Gier R, Thurlow T. Extensive oral mucosal ulcerations caused by misuse of a commercial mouthwash, Cutis, 1999; 64(2):131-4
45. Franz-Montan M1, Ranali J, Ramacciato JC, de Andrade ED, Volpato MC, Groppo F. Ulceration of gingival mucosa after topical application of EMLA: report of four cases, Br Dent J., 2008; 204(3):133-4
46. Gilveti C, Porter SR, Fedele S. Traumatic chemical oral ulceration: a case report and review of the literature, Br Dent J., 2010; 208(7):297-300
47. Holmes RG, Chan DC, Singh BB. Chemical burn of the buccal mucosa, Am J Dent., 2004; 17(3): 219-20
48. Brooks JK. Chemical burn to the gingiva after misuse of an over-the-counter oral whitening mouthwash, Gen Dent. 2017 Jan-Feb; 65(1):34-6.
49. Pinheiro TN, Fayad F, Júnior LRM, Nichthausen B, Braga F, Passos SM. Palatal perforation and chemical ulcers of the tongue in a blind patient, Spec Care Dentist, 2017; 37(5): 253-7
50. Madinier I, Berry N, Chichmanian RM. Drug-induced oral ulcerations, Ann Med Interne (Paris), 2000; 151(4): 248-54
51. Kalantzis A, Marshman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. Oral effects of low-dose methotrexate treatment, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod., 2005; 100(1): 52-62
52. Feio PS1, Gouvêa AF, Jorge J, Lopes MA. Oral adverse reactions after injection of cosmetic fillers: report of three cases, J Oral Maxillofac Surg., 2013; 42(4): 432-5
53. Kuang FM, Tang LL, Zhang H, Xie M, Yang MH, Yang LC, Yu Y, Cao LZ. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. Recurrent pulmonary infection and oral mucosal ulcer, 2017 Apr; 19(4):452-7.
54. Sugaya N, Martignago F, Pinto D, Migliari D. Recurrent Oral Eosinophilic Ulcers of the Oral Mucosa. A Case Report., Open Dent J. 2018 Jan; 29(12):19-23
55. Kannan S, Chandrasekaran B, Muthusamy S, Sidhu P, Suresh N. Thermal burn of palate in an elderly diabetic patient. Gerodontology. 2014 Jun; 31(2):149-52.

56. Tan SR, McDermott MR, Castillo CJ, Sauder DN. Pemphigus vulgaris induced by electrical injury, *Cutis.*, 2006; 77(3):161-5
57. Elad S, Zadik Y. Chronic oral mucositis after radiotherapy to the head and neck: a new insight, *Support Care Cancer*, 2016; 24(11):4825-30
58. Gupta R, Garg M, Pawah S, Gupta A. Postanesthetic ulceration of palate: A rare complication, *Natl J Maxillofac Surg.*, 2016; 7(1):86-8
59. Gargi V, Mohan RPS, Kamarthi N, Gupta S. Palatal Perforation: A Rare Complication of Postanesthetic Necrosis, *Contemp Clin Dent* 2017; 8(3):501-5
60. Al-Saleh I1, Al-Sedairi AA. Mercury (Hg) burden in children: the impact of dental amalgam, *Sci Total Environ.*, 2011; 409(16):3003
61. Segura S, Pujol RM. Eosinophilic ulcer of the oral mucosa: a distinct entity or a non-specific reactive pattern?, *Oral Dis.*, 2008; 14(4):287-95
62. Dhanrajani P, Cropley P. Oral eosinophilic or traumatic ulcer: A case report and brief review, *Natl J Maxillofac Surg.*, 2015; 6(2):237-40
63. Sah K, Chandra S, Singh A, Singh S. Eosinophilic ulcer of the tongue masquerading as malignant ulcer: An unexplored distinct pathology. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017 May-Aug; 21(2):321
64. Yu-Hsueh Wu, Julia Yu-Fong Chang, Andy Sun, Chun-Pin Chiang. Oral tuberculosis *Journal of the Formosan Medical Association*, 2017; 116:64-5
65. Garg RK, Singhal P. Primary tuberculosis of the tongue: a case report. *J Contemp Dent Pract* 2007; 8: 74–80.
66. Ito FA, de Andrade CR, Vargas PA et al. Primary tuberculosis of the oral cavity. *Oral Dis* 2005; 11: 50–3.
67. Sezer B, Zeytinoglu M, Tuncay U, Unal T. Oral mucosal ulceration: a manifestation of previously undiagnosed pulmonary tuberculosis. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 336–40.
68. Eduardo Rodrigues Fregnani, Maria Eduarda Perez-de-Oliveira, Claudia Joffily Parahyba, Danyel Elias da Cruz Perez. Primary syphilis: An uncommon manifestation in the oral cavity *Journal of the Formosan Medical Association*, 2017; 116:326-7
69. Creta Elisa Seibt a, Maria Cristina Muneratobraz. Secondary syphilis in the oral cavity and the role of the dental surgeon in STD prevention, diagnosis and treatment: a case series study *J infect dis* 2016; 20(4):393–8
70. Chambers MS, Lyzak WA, Martin JW, Lyzak JS, Toth BB. Oral complications associated with aspergillosis in patients with a hematologic malignancy. Presentation and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995; 79:559–63.
71. Sugata T, Myoken Y, Kyo T, Fujihara M. Invasive oral aspergillosis in immunocompromised patients with leukemia. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 52:382–6
72. Myoken, Yoshinari, et al. «Pathologic features of invasive oral aspergillosis in patients with hematologic malignancies.» *Journal of oral and maxillofacial surgery* 54.3 1996; 263-270
73. Porter, S. R., and J. C. Leao. «oral ulcers and its relevance to systemic disorders.» *Alimentary pharmacology & therapeutics* 21.4 2005; 295-306.
74. Regezi, Joseph A., James J. Sciubba, and Richard CK Jordan. Oral pathology: clinical pathologic correlations. Elsevier Health Sciences, 2006; 37-8
75. Napoli JA, Donegan JO. Aspergillosis and necrosis of the maxilla: A case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 1991; 49:532–4.
76. Dreizen S. Oral complications of cancer therapies: Description and incidence of oral complications. *Monogr Natl Cancer Inst.* 1990; 9:11–5
77. Denning DW. Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998; 26:781–805
78. Xiao A et al. «Invasive intracranial aspergillosis spread by the pterygopalatine fossa in an immunocompetent patient.» *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 16.2 2012; 192-5
79. Deepa A, Nair BJ, Sivakumar T, Joseph AP. Uncommon opportunistic fungal infections of oral cavity: A review. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014; 18(2):235-43
80. Haruhiko Terai, Takaaki Ueno, Yoshifumi Suwa, Michi Omori, Kayoko Yamamoto, Shin Kasuya. Candida is a protracting factor of chronic oral ulcer among usual outpatients *Japanese Dental Science Review JDSR* 2016; (52):191-8
81. Νικολάτου-Γαλίτη Ο. Κλινικός οδηγός πρώιμων εκδηλώσεων της HIV λοίμωξης από το στόμα. Αθήνα, 1999
82. Shiboski HC, Chen H, Secours R, Lee A, Webster-Cyriaque J, Ghannoum M, Evans S, Bernard D, David Reznick D, Dirk P. Dittmer D, Hosey L, Severe P, Aberg JA. High Accuracy of Common HIV-Related Oral Disease Diagnoses by Non-Oral Health Specialists in the AIDS Clinical Trial Group Oral PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0131001. doi: 10.1371/journal.pone.0131001. eCollection 2015.
83. Gaurav Sharma, Sukhvinder-Singh Oberoi, Puneeta Vohra, Archana Nagpal. Oral manifestations of HIV/AIDS in Asia: Systematic review and future research guidelines *J Clin Exp Dent.* 2015; 7(3):419-27
84. Ashita S. Batavia, Rode Secours, Patrice Espinosa, Marc Antoine Jean Juste, Patrice Severe, Jean William Pape, and Daniel W Fitzgerald. Diagnosis of HIV-Associated Oral Lesions in Relation to Early versus Delayed Antiretroviral Therapy: Results from the CIPRA HT001 Trial Published: March 1, 2016
85. Audrey Mirand, Francois Vie le Sage, Bruno Pereira, Robert Cohen, Corinne Levy, Christine Archimbaud, Helene Peigue-Lafeuille, Jean-Luc Bailly, and Cecile Henquell. Ambulatory Pediatric Surveillance of Hand, Foot and Mouth Disease as Signal of an Outbreak of Coxsackievirus A6 Infections, France 2014–2015 *Emerg Infect Dis.* 2016 Nov; 22(11): 1884–1893.
86. Bradin M. Necrotizing ulcerative gingivitis, *Journal of the New Jersey Dental Association*, 1960; 32:20
87. Barnes, G. P., Bowles, W. F. & Carter, H. G. Acute necrotising ulcerative gingivitis: a survey of 218 cases. *Journal of periodontology*, 1973; 44, 35-42
88. Bascones A, Figuero E, Esparza GC. U lceras orales. *Med Clin (Barc)* 2005; 125:590–7.
89. Leao J.C., Gomes V.B. and Porter S. Ulcerative lesions of the mouth: an update for the general medical practitioner, *Clinics*, vol. 62, no. 6, pp. 769–780, 2007
90. Razia A. G. Khammissa, Liron Pantanowitz, and Liviu Feller Oral HIV-Associated Kaposi Sarcoma: A Clinical Study from the G-Rankuwa Area, South Africa, *AIDS Res Treat.* 2012; Published online 2012 Sep 12
91. Stavropoulos F, Katz J, Guelmann M, Bimstein E, Oral ulcerations as a sign of Crohn's disease in a pediatric patient: a case report. *Pediatr Dent*, 2004; 26:355-8
92. Khouri JM, Bohane TD, Day AS. Is orofacial granulomatosis in children a feature of Crohn's disease? *Acta Paediatr* 2005; 94:501-4
93. Ganesh R, Suresh N, Ezhilarasi S et al. Crohn's disease presenting as palatal ulcer. *Ind Pediatr*, 2006; 73:229-231
94. Turchi RM, Soriano H, Rodgers GL. Tb or not Tb: Crohn's disease presenting with tonsillar granulomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006; 134:528-30
95. Michailidou E, Arvanitidou S, Lombardi T. Crohn's disease diagnosed by oral lesions: report on five patients. *Quintess Int* 2009; 40:581-5
96. Scully C, Eissen D, Began JV. The diagnosis and management of oral lichen planus: a consensus approach. *Oral Biosci Med*, 2004; 1:21-28
97. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *JAMA* 2002; 46:207-14

98. Eisen D, Carrozo M, Began-Sebastian JV et al. Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis* 2006; 12:463-8
99. Ingafou M, Leao JC, Porter SR et al. Oral lichen: a retrospective study of 690 British patients. *Oral Dis*. 2006; 12: 463-8
100. Ramer MA, Altchek A, Deligdisch L et al. Lichen planus and the vulvovaginal-gingival syndrome. *J Periodontol* 2003; 74: 1385-93
101. Shichinohe R, Shibaki A, Nishie Wet al. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 66-8
102. Wang and I. van der Waal. Disease scoring systems for oral lichen planus; a critical appraisal, *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2015; 20(2):199-204
103. Mortazavi H, Baharvand M, and Mehdipour M. Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities, *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, 2014; 8(1):6-14
104. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Medical* 2004; 15: 221-39.
105. Abdollahi M, Radfar M. A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract* 2003; 4: 10-31.
106. Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 642-54
107. Williams PM, Cokling RS. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrosis. *Dent Clin North Am*, 2005; 49:67-76
108. Ayango L, Rogers RS. Oral manifestations of erythema multiforme, *Dermatol clin*, 2003;21: 195-205
109. Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;(3 Suppl):265-82
110. Camacho-Alonso, P. Lopez-Jornet, and A. Bermejo-Fenoll. Pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature, *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 2005; 10(4):282- 8
111. Da Silva K, Mandel L. Early manifestation of pemphigus vulgaris. A case report. *N Y State Dent J* 2007; 73: 42-4
112. Black M, Mignona M, Scully C. Pemphigus vulgaris. *Oral Dis* 2005;11: 119-30
113. Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P, Bermejo-Fenoll A. Pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10:282-8
114. Esmaili N, Mortazavi H, Noor Mohammadpour P et al. Pemphigus vulgaris and infections: a retrospective study on 155 patients, *Autoimmune Diseases*, 2013, Article ID 834295, 5 pages
115. Parisi E, Raghavendra S, Werth VP, Sollecito TP. Modification to the approach of the diagnosis of mucous membrane pemphigoid: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95:182-6.
116. Holmstrup P. Non-plaque-induced gingival lesions. *Annals of Periodontology*, 1999; 4:20-31
117. Foster ME, Nally FF. Benign mucous membrane pemphigoid (cicatricial musosa pemphigoid): a reconsideration. *Oral Surgery, Oral Medicine and Oral Pathology*, 1997; 44: 697-705
118. Islam MN, Cohen DM, Ojha Jet al. Chronic ulcerative stomatitis: Diagnostic and management challenges-four new cases and review of literature. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod*, 2007; 104: 194-203
119. Solomon LW. Chronic ulcerative stomatitis. *Oral Dis*, 2008; 14: 383-9
120. Feminiano F, Gombos F, Scully C. Sweet's syndrome: recurrent oral ulcerations, pyrexia, thrombophlebitis and cutaneous lesions. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod*, 2003; 95:324-7
121. Zargar M, Eshghyar N, Vaziri P.B, and Mortazavi H. "Immunohistochemical evaluation of type IV collagen and laminin-332 $\gamma 2$ chain expression in well-differentiated oralsquamous cell carcinoma and oral verrucous carcinoma: a new recommended cut-off," *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 2011; 40(2):167-73
122. Fang Q.G, Shi S, Li Z.N et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: analysis of clinical presentation, outcome and prognostic factors, *Molecular and Clinical Oncology*, 2013;1:531-4
123. Tralongo V, Rodolico V, Luciani A et al. Prognostic factors in oral squamous cell carcinoma. A review of the literature. *Anticancer Res*, 1999; 19: 3503-10
124. Huang CH, Chu ST, Ger P et al. Clinicopathologic evaluation of prognostic factors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *J Clin Med Assoc*, 2007; 70: 164-70
125. Bagan PS. Recent advances in oral oncology 2008; squamous cell carcinoma aetiopathogenesis and experimental studies. *Oral Oncol*, 2009; 45: 45-8
126. Ghosal S, Mallick I, Panda N et al. Carcinoma of the buccal mucosa: analysis of clinical presentation and prognostic factors. *Oral Oncol*, 2006; 42:533-9
127. Bailey PS. Squamous carcinoma of the tongue: review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 1994; 37:164-74
128. Strome SE, To W, Strawderman M et al. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999; 20:375-39
129. Scully C, Felix DH. Oral medicine – update for the dental practitioner. *Oral cancer*. *Br Dent J* 2006; 200: 13-7.
130. Καρακάσης Δ.Θ., Λαζαρίδης Ν.Θ. Στοματική και Γναθοπροσωπική Χειρουργική, *Θεσσαλονίκη*, 2009;(2)9:173-5
131. Joshi SA, Halli R, Koranne V, Singh S,. Necrotizing sialometaplasia: A diagnostic dilemma, *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 2014; 18(3):420-2
132. Shetty A, Chowdappa V, Devasamudra CR, Janardhan JV. Necrotizing Sialometaplasia of the Hard Palate: A Rare Entity of Dilemma on Cytology, *Confirmatory on Histopathology*, *Journal of Clinical and Diagnostic Research.*, 2015;9(12):ED01-2
133. Gatti A, Broccardo E, Poglio G, Benech A. Necrotizing Sialometaplasia of the Hard Palate in a Patient Treated with Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug, *Case Reports in Dentistry*, 2016; 2016:9545861
134. Srinivas Kandula, Bhari Sharanesha Manjunatha, Priyanka Tayee, and Madhusudan Astekar. Bilateral necrotising sialometaplasia, *Case Report*, 2016; bcr2015211348
135. Bijai Kumar L, Muthukrishnan A, Gopalakrishnan S. Necrotising sialometaplasia at multiple sites: a therapeutic challenge to oral physicians, *Case report*, 2016
136. Senapati S, Samal SC, Kumar R, Patra S. Necrotizing sialometaplasia: Manifestation of a localized unclassified vasculitis, *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2016; 59(2):232-4
137. Devine M, Sammut S, Conn B, Lopes V. Necrotising sialometaplasia in the floor of mouth, *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014; 18(1):119-21
138. Kaplan I, Alterman M, Kleinman S, Reiser V, Shuster A, Dagan Y, Shlomi B. The clinical, histologic, and treatment spectrum in necrotizing sialometaplasia, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 2012; 114(5):577-85
139. Kim YH, Joo YH, Oh JH. A case of necrotizing sialometaplasia involving bilateral parotid glands, *American Journal of Otolaryngology*, 2013; 34(2):163-5
140. Gilowski Ł, Wiench R, Polakiewicz-Gilowska A, Dwornicka K. Necrotizing sialometaplasia of the palatal mucosa in patient with history of anorexia: review and case report, *American Journal of Otolaryngology*, 2014; 35(3):400-1

141. Alfaya TA, Frazão CO, Rocha ML, Polignano GA, Barcelos R, Gouvêa CV. Necrotizing sialometaplasia in an HIV positive cocaine user: a case report, *Minerva Stomatologica*, 2013; 62(10):405-8
142. Oliveira Alves MG, Kitakawa D, Carvalho YR, Guimaraes Cabral LA, Almeida JD. Necrotizing sialometaplasia as a cause of a non-ulcerated nodule in the hard palate: a case report, *Journal of Medical Case Reports*, 2011; 5:406
143. Martins T.H., Bonardi JP, Vitti Stabile GA, Ito FA, Pereira-Stabile C.L, Hochuli-Vieira E. Mucoepidermoid Carcinoma of the Hard Palate in a Young Patient *J Craniofac Surg*. 2016; Oct;27(7):e598-e599.
144. Ellis M.A, Graboyes E.M., Day T.A, Neskey D.M. Prognostic factors and occult nodal disease in mucoepidermoid carcinoma of the oral cavity and oropharynx: An analysis of the National Cancer Database, *Oral Oncology* 2017; 72: 174–178
145. Barnes L, et al. Tumours of the salivary glands. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology Genetics Head and Neck Tumours 2005; 209–81.
146. McHugh JB, Daniel WV, Leon BE. Update on selected salivary gland neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(11):1763–74.
147. Yu C, Zhigang Song Z, Zhibo Xiao Z, Qiushi Lin Q, Xiaoqun Dong X. Mucoepidermoid carcinoma arising in Warthin's tumor of the parotid gland: Clinicopathological characteristics and immunophenotypes, *Scientific Rep.* 6, 30149; doi: 10.1038/srep30149 (2016)
148. Καρακάση Δ.Θ., Λαζαρίδης Ν.Θ. Στοματική και Γναθοπροσωπική Χειρουργική, *Θεσσαλονίκη*, 2009; (3)12:138-40
149. Spiro RH, Huvos AG, Berk R, et al. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin. A clinicopathologic study of 367 cases. *Am J Surg* 1978;136:461–468
150. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 688–95