

Recidivující aftózní stomatitida u dětí

doc. MUDr. Pavel Poleník, CSc.

Stomatologická klinika LF UK a FN Plzeň

Recidivující aftózní stomatitida (RAS) je nejčastější chronické onemocnění ústní sliznice a postihuje až 25 % populace. Její etiologie zůstává neznámá, a není tedy k dispozici kauzální léčba. Nejčastěji se vyskytuje ve věku mezi 10 a 40 lety. Léčba RAS může být založena na odhalení a potlačování možných predisponujících faktorů. V případě kontinuálního výsevu a symptomů je indikována medikamentózní terapie, která je vždy zahajována jako léčba lokální. K dispozici je široká škála lokálních prostředků, jako jsou antiseptika, antiflogistika, kortikosteroidy a laserová terapie. Celková léčba je indikována u pacientů s kontinuálními a agresivními projevy, ale ty jsou u dětí extrémně vzácné.

Klíčová slova: recidivující aftózní stomatitida, etiologie, lokální léčba, celková léčba.

Recurrent aphthous stomatitis by children

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common chronic disease of the oral cavity affecting up to 25 % of the population. The underlying etiology remains unclear and no curative treatment is available. It is more common in patients between 10-40 years of age. The management of RAS should be based on identification and control of the possible predisposing factors. In the case of continuous outbreaks and symptoms should drug treatment be prescribed with the initial application of local treatments in all cases. A broad range of topical medications are available, including antiseptics, antiinflammatory drugs, corticosteroids and laser therapy. Systemic therapy is indicated in patients with constant and aggressive outbreaks, but this type of manifestation is extremely rare in children.

Key words: recurrent aphthous stomatitis, etiology, local treatment, systemic treatment.

Afta je jedním z nejčastěji citovaných slov v souvislosti s popisem bolestivých afekcí v dutině ústní. Poprvé ho použil Hippokrates, pozvolna se stalo univerzálním pojmem a velmi často mylně označuje i zcela jiné patologické projevy na ústní sliznici. Na druhé straně je třeba připustit, že recidivující aftózní stomatitida (RAS) je onemocněním častým a po celém světě postihuje v závislosti na regionálních odchylkách až 25 % populace (1). Dominantně se RAS objevuje u dětí (40 %), u dospělých je výsev méně častý (25 %). Začíná zpravidla v dětství a k výraznému poklesu frekvence výskytu dochází po 30. roku. I když jde o chorobu, která má tak dlouhou historii, její etiologie není zcela objasněna. Dílčí aspekty etiopatogenézy byly odhaleny, nicméně ne do té míry, že by bylo možno recidivující aftózní stomatitidu kauzálně léčit.

Etiologie

V histopatologickém obrazu začíná proces tvorby aftózní léze lokální alterací imunitních mechanismů cestou neznámé antigenní stimulace keratinocytů. Současně jsou aktivovány T lymfocyty s výraznou tvorbou tumor necrosis factoru- α (TNF- α). Produkce tohoto cytokinu je natolik významná, že u postižených pacientů nalézáme ve slině jeho 2–5 \times vyšší koncentraci (2). T lymfocyty pronikají do epitelu, TNF- α destruuje epitelové buňky, dochází k intercelulárnímu edému a během krátké doby vzniká typický defekt. Současně tato reakce vede k chemotaxi leukocytů. Popsaný sled událostí vytváří typické subjektivní i objektivní projevy. Zejména „zkušební“ pacienti jsou schopni vnímat iniciační projevy reakcí jako palčivost nebo napětí, stejně jako následné drobné vyklenutí. Tato prodromální

symptomatologie je užitečná, poněvadž léčba zahájená v tomto stadiu je účinnější.

Nezodpovězenou otázkou etiologie je: „Proč právě u tohoto člověka v této lokalizaci, v tuto dobu nastane výše popsany sled událostí?“ Zde se již budeme pohybovat v kategorii hypotéz a vzhledem k historii tohoto onemocnění jich není zrovna málo. Ve hře jsou faktory lokální, alergické, nutriční, genetické, psychické, hormonální a systémové, ale často žádné nenajdeme (3, 4).

Z lokálních faktorů se nejčastěji uvažuje o drobných podprahových iritacích sliznice vzniklých při mastikaci nebo čištění zubů bez odezvy v anamnéze a bez toho, že by se jednalo o čistě mechanicky vzniklý defekt sliznice. Široká je paleta možností alergických mechanismů. Jedná se především o potravinové alergen jako

je mléko, sýry, mouka, ořechy, rajčata, citrusové plody a koryši. Dále je to např. umělá skořicová esence a tenzidy aplikované do dutiny ústní v různých podobách. V souvislosti s nutričními vlivy se nejčastěji uvažuje o deficitu železa, kyseliny listové a vitamínu B₁₂. Velký význam se přikládá vlivům genetickým, poněvadž se ukázalo, že u 42 % postižených pacientů je RAS v anamnéze jednoho rodiče, pokud je pozitivita u obou rodičů, pak lze očekávat 90 % pravděpodobnost výskytu u dětí. Dokumentovány jsou i souvislosti mezi atakou RAS a psychickými problémy pacienta především v podobě stresu a úzkostných stavů. Podobně jsou posuzovány i dysbalance pohlavních hormonů. Týká se to především období puberty, těhotenství a užívání hormonální antikoncepce. Souvislost se systémovými chorobami je typická tam, kde se uplatňují podobné mechanismy postižení sliznic (Behcetův syndrom, Crohnova choroba), poruchy imunity (HIV, cyklická neutropenie), koincidentní infekční onemocnění (nejčastěji herpetická, virová onemocnění jater). Nutno zmínit i možnou etiologickou účast léků (nesteroidní antiflogistika, alendronát, Nicorandil).

Klinické projevy

Dle vývoje histopatologických změn při tvorbě aftózní léze je primárním projevem lokalizované vyklenutí, které se záhy začne měnit ve slizniční defekt, který má okrouhlý nebo lehce eliptický tvar, spodina defektu je pokryta žluto-bělavým povlakem. Infiltrace leukocyty popsán v histopatologickém obrazu je pak zodpovědná za zánětlivou reakci, která je zjevná jako červený lem nazývaný „halo“. Afekce je výrazně bolestivá. Skutečnost, že tato základní forma projevů může mít i odlišné modifikace vedla k nutnosti vytvořit detailnější klasifikaci a ta v současné podobě rozeznává 3 typy RAS:

- malé afly (aftosis minor, Mikuliczovy afly)
- velké afly (aftosis maior, Suttonovy afly)
- herpetiformní afly (aftosis herpetiformis).

Malé afly

Tato forma je zřetelně nejčastější a tvoří 70–80 % případů, z věkového hlediska dominují mladí jedinci ve věku 5–9 let. Postihuje obecně úseky nekeratinizované ústní sliznice, zejména vestibulární sliznici rtů, bukalní sliznice a sliznici spodiny dutiny ústní. Lokalizace na jazyku nebo patře je neobvyklá. Léze jsou typické s nejčastěj-

ším průměrem 4–5 mm, maximální průměr pro tuto kategorii je 10 mm. Defekt je povrchový a hojí se reepitelizací bez reziduálních změn. Výsev může být reprezentován pouze jednou aftou a pak mluvíme o tzv. solitární aftě nebo je vícečetný, ale zpravidla nepřesahuje 5 lézí. Subjektivní potíže jsou závislé na počtu lézí a trvají zpravidla kolem 5 dní, ke zhojení dochází do 14 dnů. Frekvence recidiv je velmi individuální a pohybuje se od ročních intervalů až po téměř kontinuální přítomnost aftózních lézí (1, 5).

Velké afly

Velké afly se někdy objevují jako pokračování recidiv malých aft, jindy přicházejí zpravidla v období po pubertě jako první projevy a mohou přetrvávat i více než 20 let. Mezi všemi druhy RAS je jimi postiženo asi 10 % pacientů. Typickými lokalizacemi jsou vestibulární sliznice rtů, měkké patro a hltan, tkáňová destrukce je výraznější než u malých aft. Průměr aft je větší než 10 mm a jde o hluboký vřed se zánětlivým okolím. Subjektivní obtíže pacienta jsou výraznější a delší je i doba hojení, která se pohybuje mezi 6–8 týdny a výsledkem je jizva (1, 5).

Herpetiformní afly

Tato forma je nejméně častá (1–10 %), objevuje se až v dospělosti a postihuje hlavně ženy. Tvoří ji typické velmi drobné afly o průměru 2–3 mm, ale s mnohočetným výsevem, který může představovat až 100 lézí. Od toho se odvíjí i značné subjektivní obtíže. Klinický obraz připomíná výsev herpetických lézí, které však rutinně splývají a vytvářejí rozsáhlé erozivní plochy, zatímco drobné afly si zachovávají zpravidla izolované uspořádání (1, 5).

Diagnostika

Stanovení diagnózy RAS zpravidla nečiní problémy. Opírá se o typické klinické projevy a jejich recidivující průběh. V dětském věku se zpravidla neobjevují systémové choroby, jejichž součástí jsou aftózní změny na ústní sliznici, a které by vyžadovaly specifický diagnostický přístup. Nutno však upozornit na problém v diferenciální diagnostice objevující se zejména v laické veřejnosti, kdy se jako aftózní stomatitida označují změny typické pro herpetickou gingivostomatitidu s celkovými prodromálními příznaky, které naopak u RAS chybí. Pro aftózní léze není přínosné ani histologické vyšetření, po-

něvadž je reprezentováno pouze nespecifickým defektem se zánětlivou reakcí (6).

Léčba

Vzhledem ke skutečnosti, že u recidivující aftózní stomatitidy není známa jasná etiologie, není možno zasáhnout kauzálně a všechny formy léčby se vyznačují nejen různou úrovní účinnosti, ale i vedlejších účinků. Proto je racionální hledat optimální cestu, kde bude pozitivní léčebný efekt doprovázen minimálními negativními projevy. Nelze opomenout ani komfort léčebných postupů pro pacienta (aplikační forma, frekvence léčebných zákroků, diskomfort v dutině ústní atd.). V ještě větší míře se uplatňují tato hlediska u dětských pacientů. Pozitivním faktem je to, že se u dětí setkáváme prakticky pouze s malými aftami, na druhé straně jsme ale limitováni ve výběru terapeutických postupů.

Zásadními cíli symptomatické léčby je redukovat bolest, urychlit hojení defektu a předejít recidivám. Toho lze docílit ze známých důvodů jen v nepředvídatelné míře. V rámci léčby ale můžeme potlačit lokální imunitní odpověď, orální diskomfort a předejít sekundární infekci. Léčba může být lokální, která je preferována, nebo celková, ta je ale u dětských pacientů indikována zcela výjimečně. Zpravidla se to týká pacientů s poruchami imunity.

Lokální léčba

Anestetika

Lokální anestetika se používají v různých podobách a zpravidla jsou součástí různých kompozitních přípravků. U dětí je tato součást léčby velmi důležitá, poněvadž hůře tolerují bolest a ta by mohla vést k závažným problémům s příjmem potravy i tekutin (6). Aplikační formy mohou být v podobách od roztoků, gelů, past až po pasty adhezivní. Žádoucí je co nejdelší expozice anestetika a od toho se odvíjí i načasování aplikace. Nezanedbatelným hlediskem je i schopnost spolupráce dítěte a zručnost rodičů, což platí pro všechny lokálně aplikované preparáty. Ve volbě přípravku musíme také posoudit, zda jsou záruky pouze lokálního působení a není např. riziko polknutí. Z tohoto pohledu jsou nejpříjemnější preparáty s adhezivními schopnostmi.

Antiseptika

Používají se pro prevenci sekundární infekce a někdy mohou mít i jistý analgetický účinek. Nejčastěji se uplatňuje chlorhexidin (5), benzydamin (7), triklosan (8) a cetylpyridiniumchlorid. Aplikací formy mohou být různé, ale nejčastěji jsou součástí kompozitních přípravků.

Antiflogistika

V tomto směru se uplatňují již některá výše zmíněná antiseptika, ale patří sem i řada dalších velmi účinných antiflogistik s různými mechanismy imunomodulačního účinku. Patří sem amlexanox (1) a kortikoidy (9), ale jejich preparáty pro lokální aplikaci u nás buď nikdy nebyly k dispozici, nebo byly a již nejsou (Kenalog in Orabase, Dexamlin Oral Paste).

Přípravky s krycím efektem

Sem řadíme adhezivní prostředky s bariérovým efektem snižující iritační bolestivost a vytvářející vhodné podmínky pro hojení.

Aplikační formy

Pro výběr podle aplikačních forem máme 3 možnosti:

- tekuté prostředky
- gelovité a pastovité prostředky
- prostředky tuhé konzistence

Tekuté prostředky

Tato forma je jednoduchá pro aplikaci, vyplachem celé dutiny ústní může postihnout rozsáhlejší úseky dutiny ústní, na druhé straně expozice postižených lokalit je krátkodobá a pokud je to možné, musí se často opakovat. U dětí přichází v úvahu pro topickou aplikaci přímo na přítomné léze. Pro antiseptický účinek se používá 0,2% roztok chlorhexidinu, ten ale může být pro některé děti dráždivý. Pak může být vlnější variantou genciánová violet. Častěji se ale používají víceúčelové směsi tvořené anestetiky, antiseptiky a antiflogistiky (většinou kortikoidy).

Gelovité a pastovité prostředky

Zatímco efektivní farmakokinetický efekt u roztoků můžeme počítat ve vteřinách, u gelů a past jsou to již desítky minut. Další výhodou je předvídatelně topický efekt bez šíření do okolí. V současné době je u nás k dispozici několik gelovitých preparátů určených k aplikaci na defekty ústní sliznice:

Chlorhexidin gel – nejjednodušší prostředek z této kategorie, od kterého lze očekávat pouze dekontaminační efekt, hořká chuť může být u některých dětí překážkou. Na našem trhu dostupný jako Corsodyl gel, Paroex gel, Curasept ADS parodontální gel.

Kamistad senzitiv ústní gel – gel obsahující jako účinné látky lidokain a extrakt skořicovníku cejlonského má především znečistlivující efekt, u dětí se dá používat k aplikaci na afty maximálně 3x denně.

Calgel – gel obsahující lidokain a jako antiseptikum cetylpyridiniumchlorid. Lze ho používat u dětí od 5 měsíců s maximální frekvencí 6x/den.

Oralmedic – roztok ve vatovém aplikátoru obsahující HybenX s dekontaminačními účinky. Lze ho používat u dětí od 12 let. Po aplikaci na aftu povrch ztuhne, dojde k rozpuštění nekrotické tkáně a urychlení hojení.

Mundisal gel – gel obsahující cholin salicylát lze aplikovat u dětí na afty při maximální frekvenci 4x/den.

Alocclair gel – má díky cetylpyridiniumchloridu desinfekční účinek a hojení má napomáhat extrakt z aloe a kyselina hyaluronová. Nanášejí se aplikátorem 4x denně.

Solcoseryl orální pasta – speciální vehikula umožňují této pastě adherovat i na vlhký povrch a významně prodloužit její setrvávání na povrchu léze, k čemuž přispívá i hutnější konzistence ve srovnání s gely. Ochranný efekt zvyšuje celodenní orální komfort pacienta, a navíc tato adhezivní pasta obsahuje deproteinovaný extrakt z telecí krve s pozitivním efektem na procesy hojení. V indikovaných případech lze Solcoseryl používat u dětí od 2 let s frekvencí 3–5x/den (1, 5).

Prostředky tuhé konzistence

Tato skupina je k dispozici v podobě tablet, kapslí nebo bonbónů. Nejčastěji jsou účinnou složkou anestetika a antiseptika. Pro děti může být tato forma léčby přitažlivá, ale přináší s sebou problém v tom, že se obsah tablet rozpuštěný ve slinách dostává do dalších částí zažívacího traktu (10).

Orofar – pastilky obsahující anestetikum a antiseptikum s klasickým použitím pro oblast orofaryngu jsou možnou variantou i pro mírnění příznaků RAS u dětí ve věku více než 4 let. Celková denní dávka by neměla přesáhnout 6 pastilek.

Hexoral – kombinace jiného anestetika a antiseptika než u Orofaru, ale se stejnou věkovou indikací a maximální denní dávkou 4 pastilek.

Z daného přehledu lokálních terapeutických možností vyplývá, že ve specifické kategorii dětských pacientů trpících RAS je favorizována skupina prostředků umožňujících topickou aplikaci na aftózní léze s prodlouženou dobou účinku a bez propagace jejich složek do vzdálenějších lokalit. Bohužel v současné době u nás není k dispozici žádný preparát na bázi adhezivní dentální pasty s obsahem kortikoidu, který je dle zkušeností nejúčinnější formou lokální terapie.

Celková léčba

Celková léčba je rezervována pro pacienty s rozsáhlými projevy a velmi častými recidivami, které někdy mají svoji souvislost s celkovými chorobami. Dominantně se vyskytují malé afty u dětské populace lze v drtivé většině případů zvládat prostředky lokálními. Předvídatelně účinné formy celkové léčby se opírají především o imunomodulátory (9) (kortikoidy (11), azathioprin, levamisol, thalidomid (12), pentoxifylin (1)), jsou však většinou spojeny s nevídanými vedlejšími projevy. Jako celková složka léčby připadá v dětské populaci adjuvantní podávání vitaminů, event. doplnění deficitů v nutričním spektru.

Laserová léčba

Pacienty, kteří trpí na recidivující aftózní projevy, zajímá v souvislosti s léčbou především redukce bolesti a urychlení hojení. Dosavadní zkušenosti s efektivitou laserů v analogických situacích nabídl pomoc i u těchto nepříjemných stavů a v současné době můžeme sledovat léčebné nasazení CO₂ laseru, Nd:YAG, Er:YAG, Er, Cr:YSGG laseru a konečně některých diodových laserů. Tyto lasery se v menší míře používají v mikroablačních režimech, kdy se snaží vyčistit aftózní léze, působit antisepticky a vytvořit podmínky pro optimální hojení (13). Dominují však režimy, které nezanechávají viditelné stopy ošetření, ale mají účinek fotobiomodulační, čímž lze redukovat vnímání bolesti a současně mobilizovat procesy uplatňující se při hojení (14, 15). Vzhledem k tomu, že je při laserovém ošetření ve hře značný počet parametrů nastavení, neexistuje dosud tabulkově daný jedinečný způsob ošetření. Na druhé straně si zkušený uživatel laseru vytvoří své efektivní

postupy, které může předvídatelně aplikovat. Z pohledu pacienta není laserové ošetření nepříjemné a lze ho libovolně opakovat.

Závěr

Jak naznačuje uvedený přehled, může se v etiologii aftózní stomatitidy uplatňovat řada faktorů, jejichž význam je velmi individuální, nezřídka i skrytý. Je tedy logické, že pro terapeutickou rozvahu nelze nabídnout univerzální schéma, ale pouze doporučení, jak se co nejvíce přiblížit k léčebnému úspěchu.

Prvním krokem v řešení problematiky aftózní stomatitidy je důkladná anamnéza

zaměřená nejen na současné problémy, ale i na možné souvislosti s celkovými chorobami. V případě podezření na tuto možnost jsou na místě příslušná laboratorní vyšetření. Významné jsou údaje o predisponujících faktorech, zejména pak výskyt této choroby u rodičů. Při výsevu aftózních lézí je třeba zhodnotit jejich závažnost z hlediska typu a frekvence. Časté recidivy, někdy až kontinuální projevy, jsou obligátní indikací k medikamentózní léčbě, která se vždy zahajuje lokálními prostředky. Výběr z výše uvedených možností se odvíjí od individuálního zhodnocení klinických projevů a účinků potenciálního preparátu. Konstantním

indikačním parametrem bývá schopnost snižovat bolestivost afekcí. Přínosná je schopnost pacienta rozpoznat iniciální stadium tvorby aftózní léze, neboť antiflogistika aplikovaná v této fázi mohou výrazně omezit rozvoj typických tkáňových změn. Veškeré terapeutické postupy zahájené v době rozvinuté léze jsou již orientovány pouze na útlum bolesti a urychlení hojení. U některých pacientů může hrát významnou roli i antimikrobiální strategie. Celková léčba reprezentovaná kortikosteroidy nebo imunomodulátory je u dětských pacientů indikovaná zcela výjimečně v případech, které nelze zvládnout prostředky lokálními.

LITERATURA

1. Scully C, Porter S. Oral mucous disease: Recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46(3): 198–206.
2. Eguia-del Valle A, Martínez-Conde-Llamas R, López-Vicente J et al. Salivary levels of Tumour Necrosis Factor- α in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(1): e33–36.
3. Porter S, Hegarty A, Kaliakatsou F et al. Recurrent aphthous stomatitis. *Clinics Dermatol*. 2000; 18: 569–578.
4. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 2006; 18(1): 21–27.
5. Jurge S, Kuffer R, Scully C et al. Mucosal diseases series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12(1): 1–21.
6. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: A difficult clinical

- entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21(6): 389–393.
7. Cheng KKF. Children's acceptance and tolerance of chlorhexidine and benzydamine oral rinses in the treatment of chemotherapy-induced oropharyngeal mucositis. *Eur J Oncol Nursing* 2004; 8: 341–349.
8. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid* 2005; 13: 1687–1694.
9. Belenguer-Guallar I, Jiménez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *J Clin Exp Dent* 2014; 6 (2): e168-e174.
10. Thimmasetty J, Suresh Babu C, Udupa N. Design and evaluation of buccal drug delivery systems. *Pharmag* 1996; 14–22.
11. De Abreu MA, Hirata CH, Pimentel DR et al. Treatment of recurrent aphthous stomatitis with clofazimine. *Oral Surg*

- Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 108: 714–721.
12. Hello M, Barbarot S, Bastuji-Garin et al. Use of thalidomide for severe recurrent aphthous stomatitis: a multicenter cohort analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010; 89: 176–182.
13. Prasad RS, Pai A. Assessment of immediate pain relief with laser treatment in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 116: 189–193.
14. De Souza TO, Martins MA, Bussadori SK et al. Clinical evaluation of low-level laser treatment for recurring aphthous stomatitis. *Photomed Laser Surg* 2010; 28: S85–S88.
15. Albrektson M, Hedström L, Bergh H. Recurrent aphthous stomatitis and pain management with low-laser therapy: a randomized controlled trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 117: 590–594.