

Estomatitis aftosa recurrente y deficiencias nutricionales: Reporte de tres casos y revisión de literatura

Recurrent Aphthous Stomatitis and Nutritional Deficiencies: Report of Three Cases with Literature Review

Yadira V. Boza Oreamuno DDS, MSc¹; María F. Rugama Flores BSND²

1. Profesora Asociada, Facultad de Odontología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
2. Nutricionista, Consulta Privada, Costa Rica.

Autor para correspondencia: Dra. Yadira V. Boza Oreamuno - yadira.boza@ucr.ac.cr

Recibido: 9-IV-2019

Aceptado: 23-IV-2019

Publicado Online First: 30-IV-2019

DOI: 10.15517/IJDS.V0I0.37071

RESUMEN

Introducción: La estomatitis aftosa recurrente (EAR) es la enfermedad ulcerativa más común que afecta la mucosa oral no queratinizada. La etiología aún se desconoce, pero se han propuesto varios factores locales y sistémicos como agentes causales. **Descripción del caso:** se informa tres pacientes con presencia de EAR asociada a deficiencias nutricionales, debidas a dietas de restricción alimentaria. El primer caso, una mujer de 19 años con deficiencia de hierro, refirió tomar té verde a diario y consumir poca cantidad de carbohidratos, grasas y carne. El segundo caso, un hombre de 32 años con deficiencia de hierro y vitamina B12 asociada a dieta tipo vegana, aunque a veces si consumía carne. El tercer caso, hombre de 50 años, vegano y exfumador desde hace un año, presentó deficiencia de hierro, vitamina B12 y ácido fólico. En los tres casos un detallado interrogatorio, examen clínico y análisis sanguíneo completo, permitió establecer un adecuado diagnóstico, manejo odontológico y derivación con un nutricionista, con el fin de tratar la patología de base y no sólo brindarles un tratamiento sintomático de las lesiones. **Discusión:** Ante un cuadro de EAR es recomendable realizar un análisis que incluya hemograma, ácido fólico, hierro y vitamina B12, para descartar posibles causas sistémicas y eventualmente tratarlas. El manejo clínico tiene como objetivo mejorar la función del paciente y la calidad de vida mediante terapias tópicas y sistémicas; sin embargo, es fundamental identificar y controlar los factores causales que contribuyen; así como, la exclusión o tratamiento de la enfermedad sistémica subyacente.

PALABRAS CLAVE

Estomatitis aftosa recurrente; Deficiencias nutricionales; Vitamina B12; Ácido fólico; Hierro; Tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is the most common ulcerative disease that affects the non-keratinized oral mucosa. The etiology is still unknown, but several local and systemic factors have been proposed as causal agents. **Case description:** three patients are reported with RAS associated with nutritional deficiencies, due to dietary restriction diets. The first case, a 19-year-old woman with iron deficiency, reported taking green tea daily and consuming a small amount of carbohydrates, fats and meat. The second case, a 32-year-old man with iron deficiency and vitamin B12 associated with vegan diet, although sometimes if he consumed meat. The third case, man of 50 years, vegan and ex-smoker for a year, presented deficiency of iron, vitamin B12 and folic acid. In all three cases a detailed questioning, clinical examination and complete blood analysis allowed to establish an adequate diagnosis, dental management and referral with a nutritionist, in order to treat the underlying pathology and not only provide a symptomatic treatment of the injuries. **Discussion:** In the setting of RAS, it is advisable to perform an analysis that includes a blood count, folic acid, iron and vitamin B12, to rule out possible systemic causes and eventually treat them. Clinical management aims to improve patient function and quality of life through topical and systemic therapies; however, it is essential to identify and control the causal factors that contribute; as well as, the exclusion or treatment of the underlying systemic disease.

KEYWORDS

Recurrent aphthous stomatitis; Nutritional deficiencies; Vitamin B12; Folic acid; Iron; Treatment.

INTRODUCCIÓN

La estomatitis aftosa recurrente (EAR), también conocida como úlceras aftosas o simplemente aftas, se considera la más común de las lesiones de la mucosa oral (1-2). Afectando alrededor del 20% de la población general (3), principalmente a adolescentes y adultos jóvenes (4).

Se caracteriza por la presencia de úlceras superficiales dolorosas con margen eritematoso bien definido y centro pseudomembranoso de color gris amarillento (5), localizadas en mucosa no queratinizada (5-6). EAR se presenta inicialmente como una mácula eritematosa y con una sensación de ardor prodrómica característica que dura de 2 a 48 horas antes de que aparezca una úlcera (5).

Se clasifican en úlceras de tipo menor, mayor y herpetiforme. Más del 85% de los EAR se presentan como úlceras menores de menos de 1

cm de diámetro y que sanan sin dejar cicatrices (7). Las mayores tienen más de 1 cm de diámetro, persisten durante semanas o meses y dejan cicatriz (2). Las de tipo herpetiforme son clínicamente distintas porque aparecen como agrupaciones de úlceras múltiples diseminadas por la mucosa oral; a pesar del nombre, estas lesiones no tienen relación con el virus del herpes simple (8-9). La EAR es muy dolorosa, altera el bienestar general y la calidad de vida de los pacientes debido a que compromete su capacidad para hablar, comer y deglutir (6). Las recurrencias de los brotes pueden variar mucho de un paciente a otro (4).

Se ha visto que los pacientes con EAR son no fumadores y el empleo de tabaco también es asociado con una baja prevalencia de EAR (10). Sin embargo, la patogenia aún es desconocida; se han mencionado numerosas causas y factores asociados que podrían jugar un rol en la génesis de la EAR (11). Entre ellos, destacan traumatismo

repetitivo de la mucosa oral, alteraciones inmunológicas e infecciones, el estrés, problemas hormonales, enfermedades sistémicas (por ejemplo, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, SIDA, síndrome de Behçet), alergia alimentaria y de contacto, así como, deficiencias nutricionales principalmente de hierro, vitamina B12 y ácido fólico (6,8,11).

El manejo exitoso de la EAR depende del diagnóstico preciso, es decir, del reconocimiento de los factores provocativos y la identificación y tratamiento de las enfermedades asociadas (12). Los síntomas a menudo se pueden controlar de acuerdo a la gravedad, la frecuencia, tamaño y número de lesiones; utilizando enjuagues con clorhexidina (3), antibióticos tópicos, el uso de corticosteroides tópicos o sistémicos es una terapia eficaz para disminuir tanto el tamaño como el tiempo de cicatrización de las úlceras (5).

El objetivo de este trabajo es presentar tres pacientes con antecedentes de EAR relacionada con deficiencias vitamínicas y su manejo odontológico y nutricional, con el fin de tratar la patología de base y no sólo brindar un tratamiento sintomático de estas lesiones.

REPORTES DE CASOS

CASO 1

Mujer de 19 de años, costarricense, soltera, secretaria. La historia médica reporta antecedentes alérgicos a los camarones y mariscos en general. No presenta contraindicaciones sistémicas ni trastornos con el ciclo menstrual. No toma medicamentos actualmente. No fuma ni toma bebidas alcohólicas. Le realizaron cirugía de terceros molares inferiores hace 3 años y actualmente está con tratamiento ortodóntico desde hace 7 meses. Se presenta con la queja de tener en cavidad oral úlceras por toda la boca, casi no puede hablar ni comer. Presenta delgadez generalizada, sin embargo, refiere que

siempre ha sido así, que le gusta “comer sano”, no realiza ningún tipo de dieta especial sólo que consume poca cantidad de carbohidratos, grasas y carnes, también legumbres porque no le gustan, refiere tomar té verde a diario.

Al realizar el examen clínico, se observó dorso de lengua con placa central saburral y en bordes laterales úlceras superficiales muy dolorosas, de forma variada con halo eritematoso y cubiertas con una pseudomembrana blanquecinogrisácea; también en el frenillo lingual y en toda la mucosa labial superior e inferior presentaba úlceras similares que se unían y formaban lesiones más grandes (Figura 1); en encía y paladar duro no presentaba lesiones. Las lesiones aparecieron inicialmente hace mes y medio en forma espontánea y sin lesión inicial que recuerde, el médico de empresa las trató por herpes y luego por candida sin ninguna mejoría; por más que utiliza cera sobre los brackets y utilizar Admuc® (ungüento de Camomila) directo en las úlceras no se alivió. No se palparon adenopatías, ni se observaron alteraciones de contorno facial ni en piel. La paciente refirió no haber tenido fiebre.

Tomando en cuenta lo delgada que estaba, toda la historia del curso de la enfermedad, así como, las características clínicas se le diagnosticó EAR asociada a posible condición sistémica (deficiencia vitamínica, hormonal, etc.). Se le enviaron exámenes de laboratorio: hemograma completo, glicemia, vitamina B12, ácido fólico, hierro, índice de saturación de hierro, 25-OH vitamina D, calcio, inmunoglobulina E (IgE), hormona estimulante de la tiroides (TSH), T3, T4, función hepática y renal. Se le dieron instrucciones para evitar traumas de la mucosa bucal, tanto mecánico (utilizando cera sobre los brackets) como químico (condimentos, gomas de mascar, jugos de frutas ácidos o bebidas carbonatadas), dieta blanda, mucha hidratación y evitar el estrés. Se le envió pasta dental Gingi Kin plus y colutorio de triamcinolona acetónido al 0.1% 4 veces al día durante 5 minutos por 3 días, luego se pasó a 3 veces al día por 5 días.

Ocho días después de iniciado el tratamiento la paciente mencionó que desde el segundo día ya no tenía dolor y poco a poco las lesiones fueron disminuyendo de tamaño, hasta prácticamente estar ausentes. Su estado anímico cambió radicalmente y se sentía más cómoda porque ya se podía lavar los dientes y la lengua; además de hablar y deglutir sin problema. Se explicaron los resultados de los exámenes, todos dentro de límites normales excepto niveles bajos de hierro (34 ug/dL, rango 41-132) e índice de saturación de hierro (10.1%, rango 22-55). Se le envió sangre oculta en heces con resultado negativo. Fue referida a valoración nutricional para mejorar su alimentación.

La paciente continúa manteniendo el control dietético, sus valores deficientes se normalizaron. En año y medio de seguimiento no ha tenido otra crisis de ulceraciones bucales y refiere excelente funcionalidad y confort (Figura 2).



Figura 1. A. Dorso de lengua saburral en combinación con ulceraciones de variada forma y tamaño. B. Úlcera en frenillo lingual. C. Mucosa labial inferior con múltiples úlceras rodeadas de un halo eritematoso y cubiertas por una pseudomembrana blanquecinogrisácea.



Figura 2. A. Dorso de lengua libre de lesiones. B. Ventral de lengua y C. Mucosa labial inferior sin ulceraciones, control al año y medio del tratamiento.

CASO 2

Hombre de 32 años, costarricense, soltero, músico. La historia médica reporta cirugía de apéndice hace 4 años, intolerante a la lactosa y desde hace dos años trata de llevar una dieta “más sana”, refiere tipo vegana, aunque a veces si come carne. Actualmente no toma medicamentos. Refiere beber cerveza (350 ml) máximo 4 por mes y que nunca ha fumado. Se presenta con la queja principal de crisis de aftas muy severa, que ya antes ha tenido, pero nunca como esta vez, no puede comer ni hablar, son tan dolorosas que las respuestas al interrogatorio las escribe y las muestra.

Al realizar el examen clínico, se observó dorso de lengua saburral, en ventral, mucosa labial y yugal múltiples úlceras de variada forma con halo eritematoso y cubiertas con una pseudomembrana blanquecinogrisácea; en sectores se unían y formaban úlceras más grandes,

sumamente dolorosas que limitaban la apertura de la boca (Figura 3), no recuerda la lesión inicial sólo que al inicio le ardía la zona y luego ya estaban las úlceras; el médico las trató por herpes sin ninguna mejoría. Refiere que en el último año ha tenido unos tres episodios de úlceras, pero resolvieron con ácido hialurónico en gel. A nivel de cuello presentaba adenopatía en el nivel I izquierdo de 1 cm, tipo ovoide y dolorosa a la palpación, tiempo de evolución dos días. No se observaron alteraciones de contorno facial ni en piel.

Tomando en cuenta la historia, así como, las características clínicas se le diagnosticó EAR. Para el manejo de la crisis, se le envió Zamen® (deflazacort) 30 mg 1 por día por 3 días, enantyum® (dexketoprofeno) 25 mg 1 cada 8 horas por 3 días, cepillo dental suave y enjuagues dos veces al día con clorhexidina 0,12%, dieta blanda, mucha hidratación y evitar el estrés. Además, se le enviaron exámenes de laboratorio: hemograma completo, glicemia, vitamina B12, ácido fólico, hierro, índice de saturación de hierro, IgE, función hepática y renal.

Al control a los 8 días el paciente presenta buen ánimo, refiere hablar y comer sin problema, la mucosa oral estaba libre de lesiones (Figura 4), no se palparon adenopatías. Los resultados de los exámenes, todos dentro de límites normales excepto niveles bajos de hierro (44 ug/dL, rango 50-170), índice de saturación de hierro (16 %, rango 20-55) y vitamina B12 (160 pg/mL, rango 187-883). Se le envió sangre oculta en heces con resultado negativo. Fue referido para apoyo nutricional.

El paciente mantiene control nutricional con especialista, a los dos meses de la EAR se le repitieron los exámenes mostrando valores normales y en tres años de seguimiento no ha tenido otra crisis de ulceraciones bucales.



Figura 3. A. Ventral de lengua con múltiples ulceraciones. B. En mucosa labial inferior se unían y formaban úlceras más grandes, sumamente dolorosas que limitaban la apertura bucal.



Figura 4. Mucosa labial inferior libre de ulceraciones en control a los 8 días.

CASO 3

Hombre de 50 años, costarricense, soltero, homosexual. La historia médica reporta gonorrea hace 10 años, herpes genital hace 6 meses, sin contraindicaciones sistémicas. No toma medicamentos actualmente. Refiere beber whisky (45 ml) máximo 2 por fin de semana y haber fumado desde los 18 años, lo dejó hace un año cuando optó por ser vegano al igual que su nueva pareja. Se presenta con la queja principal de crisis de aftas muy severa, que ya antes durante los últimos 6 meses ha tenido, pero nunca como esta vez.

Al realizar el examen clínico, se observó en bordes laterales y ventral de lengua múltiples ulceraciones de forma variada; en mucosa yugal izquierda una úlcera única irregular, con halo eritematoso y cubierta con una pseudomembrana blanquecinogrisácea; el paciente refiere que eran varias úlceras que se unieron y formó una sola más grande, (Figura 5), hace una semana sintió un ardor y la zona era como una “mancha roja” después ya estaban las úlceras, muy dolorosas y limitaban la apertura bucal, lo que ha utilizado son enjuagues con Vantal® bucofaríngeo (clorhidrato de bencidamina) y ya no le duelen pero no desaparecen y le arden al comer, sobre todo piña y cosas ácidas. No se palparon adenopatías, ni se observaron alteraciones de contorno facial ni en piel.

Tomando en cuenta la historia, así como, las características clínicas se le diagnosticó EAR asociada a deficiencias vitamínicas y cese del fumado. Se le indicó dieta blanda, mucha hidratación y evitar el estrés, utilizar cepillo dental suave y realizar enjuagues con Oddent® ácido hialurónico líquido cada 8 horas. Además, se le enviaron exámenes de laboratorio: hemograma completo, glicemia, vitamina B12, ácido fólico, hierro, índice de saturación de hierro, IgE, función hepática y renal.

Al control a los 8 días el paciente refiere comer sin problema, las úlceras prácticamente estaban cicatrizadas (Figura 6). Los resultados de los exámenes, todos dentro de límites normales excepto niveles bajos de hierro (40 ug/dL, rango 45-170), índice de saturación de hierro (15 %, rango 20-55), vitamina B12 (80 pg/mL, rango

150-800) y ácido fólico (4 ng/mL, rango 6-20). Se le envió sangre oculta en heces con resultado negativo. Fue referido para apoyo nutricional.

El paciente y su pareja se mantienen en control con nutricionista, los valores sanguíneos alterados se normalizaron y en cuatro años de seguimiento ha tenido ulceraciones bucales por trauma que han resuelto con la aplicación de Oddent® ácido hialurónico en gel.

Los tres pacientes dieron por escrito su consentimiento libre e informado para la publicación de sus casos.



Figura 5. A. Bordes laterales y ventral de lengua con múltiples ulceraciones de variada forma y muy dolorosas. B. úlcera mayor en mucosa yugal izquierda.



Figura 6. A. Evolución del sanado de las úlceras en 8 días en bordes laterales y ventral de lengua y en B. mucosa yugal izquierda.

DISCUSIÓN

El primer paso en el manejo de las EAR es identificar y modificar los factores precipitantes; por lo tanto, se debe realizar un buen examen clínico y un detallado interrogatorio para establecer un adecuado diagnóstico positivo y diferencial (6). En los tres casos reportados la anamnesis fue clave para reunir la información necesaria para orientar el diagnóstico.

La EAR puede ser indicativa de afecciones hematológicas subyacentes o trastornos nutricionales (13). Es recomendable en todos los pacientes con EAR realizar un análisis hematológico de rutina para evaluar las deficiencias hematínicas, para descartar posibles causas sistémicas y eventualmente tratarlas (14); se han reportado frecuencias significativamente más altas de deficiencia de hemoglobina, hierro, vitamina B12 y ácido fólico que en los sujetos de control sanos (13,15). El hierro, ácido fólico y vitamina B12 son

nutrientes cruciales involucrados en la eritropoyesis activa, y sus deficiencias dan como resultado una disminución en la producción de eritrocitos, y por consiguiente conducir a una anemia (16). En los tres casos reportados los pacientes presentaron deficiencias vitamínicas, pero no lo suficiente como para causar una anemia medible, ya que presentaban un hemograma normal.

Una inadecuada ingesta dietética, en lugar de la malabsorción, puede ser la razón principal de las deficiencias hematínicas (17-18). Una dieta diversa y equilibrada se considera mejor para proporcionar todos los nutrientes requeridos para un suministro adecuado de nutrientes; todas las dietas que excluyen un grupo de nutrientes implican un riesgo de deficiencias (19). Los tres casos presentados son un ejemplo, ya que seguían una dieta deficiente en varios grupos de alimentos, coincidiendo todos con un déficit de hierro, además, en los casos dos y tres el tratar de implementar una dieta tipo vegana, al inicio sin orientación profesional, puede justificar la deficiencia de hierro y vitamina B12.

Los alimentos contienen dos formas de hierro, llamados hemínico y no-hemínico. La carne contiene ambos tipos de hierro, pero los vegetales sólo contienen hierro no-hemínico. El hierro hemínico es más fácilmente absorbido por el cuerpo (20). Obtener cantidades suficientes de hierro a partir de fuentes de hierro no-hemínico puede ser un desafío, ya que su absorción puede ser inhibida por otros componentes de la dieta; se ha reportado, que los polifenoles, que incluyen al ácido tánico, pueden inhibir la absorción de hierro no-hemínico, estos se encuentran en el café, cacao, té negro, verde y otros té de hierbas (21). Un estudio mostró que el consumo de té verdes y negros disminuían los niveles de ferritina en plasma principalmente en personas con niveles de ferritina sérica menores a 25 µg/L (22). Lo anterior podría ser un factor más a tomar en cuenta en el caso uno reportado, ya que, la paciente tomaba

té verde todos los días, lo cual, pudo favorecer la disminución en la absorción de hierro.

El ácido fólico también conocido como vitamina B9, se considera un nutriente esencial, las únicas fuentes de folatos son la dieta y la síntesis a partir de algunas bacterias intestinales (19). La vitamina B12 es un micronutriente complejo soluble en agua, principalmente disponible en proteínas de origen animal, en especial las carnes, ya que lácteos y huevos presentan una menor biodisponibilidad (23). La vitamina B12 en una dieta vegana tan sólo puede ser aportada o bien por la ingesta de un suplemento o bien por los alimentos fortalecidos en dicha vitamina como, por ejemplo: cereales, bebidas vegetales, levadura nutricional, etc. (24). Por lo tanto, es importante mantener una ingesta adecuada y constante de alimentos que aporten estos nutrientes; lo que vuelve fundamental una guía profesional en nutrición para evitar deficiencias sobre todo en los casos de dietas veganas.

La EAR carece de terapéutica específica, el manejo clínico tiene como objetivo mejorar la función y la calidad de vida del paciente, sin embargo, es fundamental identificar y tratar los factores causales que contribuyen en su aparición (12). Por ello, además del tratamiento para la crisis de la EAR, en los tres casos reportados se les refirió con nutricionista para tratar el problema de las deficiencias nutricionales. Este evalúa entre otras cosas el estado nutricional del paciente, la ingesta de macronutrientes y micronutrientes, detecta deficiencias y excesos, analiza los hábitos alimenticios y los factores potenciales que afectan el acceso a la dieta (25).

En la mayoría de los casos los episodios de aftas desaparecen por sí solos sobre todo en los casos leves (26), lo cual, concuerda con los tres casos reportados ya que, anteriormente sus aftas habían resuelto fácilmente. Sin embargo, en ocasiones la sintomatología y gravedad hace

necesario el uso de tratamientos, principalmente para disminución de los síntomas, reducir el número y el tamaño de las úlceras y alargar el período de remisión (5,26). Se pueden usar varias pastas y geles para recubrir la superficie de las úlceras y formar una barrera protectora contra infecciones secundarias y más irritación mecánica (27). Chavan y cols. (8) han indicado que el tratamiento a menudo incluye el uso de un enjuague bucal de clorhexidina (sin base de alcohol) y un tratamiento corto con corticosteroides tópicos tan pronto como aparezcan las úlceras. Otros tratamientos tópicos que se han usado en EAR son ácido hialurónico al 0,2% en formulación de gel, aplicado dos veces al día durante dos semanas (28). En los casos presentados uno y tres se les brindó tratamiento tópico para las úlceras, pero de manera diferente, en el uno por la sintomatología se utilizó corticoesteroide en enjuagues, mientras que en el caso tres como ya prácticamente las úlceras no dolían se utilizó enjuagues con ácido hialurónico favoreciendo la cicatrización y aliviando la inflamación de los tejidos bucales.

En algunos casos la EAR provoca síntomas de mayor malestar o indisposición general e inflamación de los ganglios linfáticos (2). Un ciclo corto de corticosteroides sistémicos como la prednisona se puede usar ocasionalmente para tratar un episodio particularmente grave de EAR, pero el uso a largo plazo de esteroides sistémicos es raramente indicado para porque los efectos secundarios graves de la terapia con esteroides a largo plazo superan los beneficios para pacientes con EAR (29). Precisamente en el caso dos por la gravedad de la sintomatología se dio tratamiento con corticoesteroide sistémico y antiinflamatorios no esteroideos por tres días, mejorando considerablemente la calidad de vida del paciente.

En muchos pacientes predispuestos por EAR, las lesiones aparecen en la mucosa oral poco después de la irritación mecánica del área (30); el trauma constate por la ortodoncia pudo

gatillar y exacerbar la sintomatología en el caso uno. Por su parte, el paciente del caso tres además de la deficiencia nutricional, reportó ser fumador pesado y que hace un año dejó de fumar, y desde allí había tenido episodios de EAR. El rol del tabaco es controversial ya que pese a ser una forma de agresión de la mucosa oral, tendría un rol protector en estos pacientes, los pacientes fumadores presentan EAR menos severas y con menor frecuencia que los no fumadores, hallazgo que sería explicado por una mayor queratinización del epitelio producido por la nicotina (31). Además, la nicotina o sus metabolitos pueden provocar la disminución de las citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α , las interleucinas 1 y 6 y el aumento de la citoquina antiinflamatoria interleucina 10; en consecuencia, existe una susceptibilidad reducida a EAR debido a inmunosupresión y reducción en la respuesta inflamatoria (10).

En definitiva, el tratamiento de la EAR no puede ser sólo aliviar la sintomatología del paciente, se debe buscar el factor gatillante y de ser necesario derivarlo al especialista que corresponda.

CONCLUSIONES

La EAR es una entidad en la cual se desconoce la etiología exacta y carece de terapéutica específica. El manejo clínico tiene como objetivo mejorar la función del paciente y la calidad de vida mediante terapias tópicas y sistémicas que, ayuden a promover la cicatrización, disminuir el dolor, el tamaño de la úlcera y la frecuencia de recurrencia. Para ello, es fundamental identificar y controlar los factores causales que contribuyen; así como, la exclusión, por lo tanto, el odontólogo debe trabajar en conjunto con otros profesionales según corresponda.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Jurge S., Kuffer R., Scully C., Porter S. R. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis.* 2006; 12: 1-21. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01143.x>
2. Belenguer-Guallar I., Jiménez-Soriano Y., Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry.* 2014; 6 (2): e168-e174. doi:10.4317/jced.51401.
3. Scully C., Shotts R. Mouth ulcers and other causes of orofacial soreness and pain. *BMJ: British Medical Journal.* 2000; 321 (7254): 162-165.
4. Ship J. A., Chavez E. M., Doerr P. A., Henson B. S., Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int.* 2000; 31 (2): 95-112.
5. Akintoye S. O., Greenberg M. S. Recurrent Aphthous Stomatitis. *Dental clinics of North America.* 2014; 58 (2): 281-297. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.002.
6. Baccaglini L., Theriaque D. W., Shuster J. J., Serrano G., Lalla R. V. Validation of Anamnestic Diagnostic Criteria for Recurrent Aphthous Stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology.* 2013; 42 (4): 290-294. doi:10.1111/jop.12015.
7. Scully C., Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 46: 198-206.
8. Chavan M., Jain H., Diwan N., Khedkar S., Shete A., Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41: 577-83.
9. Preeti L., Magesh K. T., Rajkumar K., Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011; 15: 252-6.
10. Subramanyam R. V. Occurrence of recurrent aphthous stomatitis only on lining mucosa and its relationship to smoking—a possible

- hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011; 77: 185-187. doi: 10.1016/j.mehy.2011.04.006.
11. Ślebioda Z., Szponar E., Kowalska A. Etiopathogenesis of Recurrent Aphthous Stomatitis and the Role of Immunologic Aspects: Literature Review. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. 2014; 62.(3): 205-215. doi:10.1007/s00005-013-0261-y.
 12. Cui R. Z., Bruce A. J., Rogers R. S. III. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol*. 2016; 34 (4): 475-81.
 13. Wu Y. H., Yu-Fong Chang J., Wang Y. P., Wu Y. C., Chen H. M., Sun A. Hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia in Behcet's disease patients with atrophic glossitis. *J Formos Med Assoc*. 2018;117 (7): 559-565. doi: 10.1016/j.jfma.2018.03.005.
 14. Bao Z. X., Shi J., Yang X. W., Liu L. X. Hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis: variations by gender and age. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018 Mar 1; 23 (2): e161-7.
 15. Sun A., Chen H. M., Cheng S. J., Wang Y. P., Chang J. Y., Wu Y. C., Chiang C. P. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2015; 44 (4): 300-5. doi: 10.1111/jop.12241.
 16. Koury M. J., Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr*. 2004; 24: 105-31.
 17. Kozlak S. T., Walsh S. J., Lalla R. V. Reduced dietary intake of vita-min B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*. 2010; 39:420-3.
 18. Lopez-Jornet P., Camacho-Alonso F., Martos N. Hematolo-gical study of patients with aphthous stomatitis. *Int J Dermatol*. 2014; 53: 159-63.
 19. Lee Y., Krawinkel M. The nutritional status of iron, folate, and vitamin B-12 of Buddhist vegetarians. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20 (1): 42-49.
 20. Zijp I. M., Korver O., Tijburg L. B.: Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2000; 40: 371-398.
 21. Gorczyca D., Prescha A., Szeremeta K., Jankowski A. Iron Status and Dietary Iron Intake of Vegetarian Children from Poland. *Ann Nutr Metab*. 2013; 62 (4): 291-297.
 22. Schlesier K., Kühn B., Kiehntopf M., Winnefeld K., Roskos M., Bitsch R., Böhm V. Comparative evaluation of green and black tea consumption on the iron status of omnivorous and vegetarian people. *Food Research International*. 2012; 46 (2): 522-27.
 23. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232 (10): 1266-1274.
 24. Gilsing A. M., Crowe F. L., Lloyd-Wright Z., et al. Serum concentrations of vitamin B12 and folate in British male omnivores, vegetarians, and vegans: results from a cross-sectional analysis of the EPIC-Oxford cohort study. *European journal of clinical nutrition*. 2010; 64 (9): 933-939. doi:10.1038/ejcn.2010.142.
 25. Bai J. C., Fried M., Corazza G. R., Schuppan D., Farthing M., Catassi C., et al. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013; 47 (2): 121-6.
 26. González-Moles M. A., Scully C. Vesiculo-erosive oral mucosal disease--management with topical corticosteroids: (2) Protocols, monitoring of effects and adverse reactions, and the future. Review. *J Dent Res*. 2005; 84 (4): 302-8.
 27. Tarakji B., Gazal G., Al-Maweri S. A., Azzeghaiby S. N., Alaizari N. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Recurrent

- Aphthous Stomatitis for Dental Practitioners. *Journal of International Oral Health : JIOH*. 2015;7(5):74-80.
28. Lee J. H., Jung J. Y., Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008; 22: 590-5.
29. Silverman S. Jr., Lozada-Nur F., Migliorati C. Clinical efficacy of prednisone in the treatment of patients with oral inflammatory ulcerative diseases: a study of fifty-five patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. Apr; 1985 59 (4): 360-363.
30. Natah S. S., Konttinen Y. T., Enattah N. S., et al. Recurrent aphthous ulcers today: a review of growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 33: 221-234.
31. Axell T., Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 239-42.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.