



## **A proposito di un caso di aftosi orogenitale: inquadramento clinico e diagnosi differenziale**

Chiara Giorgini, Erika Bonacina, Claudia Pezzini, Camilla Vassallo

*Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Pavia,  
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### ***A proposito di un caso di aftosi orogenitale: inquadramento clinico e diagnosi differenziale***

Il riscontro di lesioni aftosiche delle mucose è un'evenienza assai frequente nella pratica clinica. Malgrado l'esatta incidenza di tale fenomeno sia difficilmente quantificabile, secondo alcune casistiche l'aftosi del cavo orale interesserebbe il 25% della popolazione mondiale [1], mentre sarebbero 20 milioni i casi di afte genitali globalmente osservati ogni anno [2]. La diagnosi di aftosi non presenta difficoltà nella maggior parte dei casi, sebbene, soprattutto nei pazienti con afte orogenitali ricorrenti o persistenti, il corretto inquadramento clinico-eziologico può risultare difficoltoso. Le afte orogenitali possono infatti essere una manifestazione di malattie a prognosi benigna ma anche espressione di gravi patologie sistemiche. Riportiamo in questo lavoro il caso di una donna di 59 giunta alla nostra attenzione per la comparsa di aftosi orogenitale, il cui inquadramento clinico ha portato ad una diagnosi inaspettata.

### ***Persistent Erythema multiforme: report of a new case and review from literature***

The occurrence of aphthous lesions is a really common finding in clinical practice. The exact incidence of mucous ulcers is quite difficult to evaluate, but some recent review reports that oral ulcers affect up to 25% of the population worldwide [1], while the global incidence of genital ulcer is estimated to be more than 20 million cases annually [2]. The etiology of aphthous lesions is generally easy to establish, but, especially when lesions are recurrent or persistent, the exact diagnosis may be much more difficult to define. A wide spectrum of disorders can give rise to oral mucosal ulcers, which is a benign condition and rarely addresses to severe systemic illness. We report a 59-years-old woman who developed oral and genital ulcers, whose etiology was difficult to establish, and the final diagnosis unexpected.

---

## **Introduzione**

Le afte del cavo orale e dei genitali sono una patologia di comune riscontro nella pratica medica, sebbene l'esatta incidenza di tale fenomeno sia difficilmente quantificabile; secondo alcune casistiche l'aftosi del cavo orale interesserebbe il 25% della popolazione mondiale [1], mentre sarebbero 20 mi-

lioni i casi di afte genitali globalmente osservati ogni anno [2]. Con il termine afta si indica un'ulcerazione di forma ovalare, di piccole dimensioni, con fondo sanioso ed alone eritematoso, interessante le mucose del cavo orale e/o dei genitali, spesso in associazione ad intensa sintomatologia dolorosa. Da un punto di vista clinico le afte possono essere definite minor, se di dimensioni inferiori a 5 mm, major se di diametro compreso tra 1-3 cm, con ulcerazioni di maggior profondità e minor tendenza alla guarigione spontanea ed erpetiformi se di diametro analogo alla forma major ma in numero superiore (1-100) [3]. Un'ulteriore classificazione clinica distingue la patologia aftosa in base sia alle caratteristiche delle afte in termini di numerosità, sia in base all'andamento clinico; si distingue quindi un'aftosi minore e un'aftosi maggiore: le aftosi minori (o semplici) appaiono caratterizzate da afte poco numerose (1-3), della durata di 1-2 settimane con scarsa tendenza alla ricorrenza (massimo 3/anno), mentre quelle maggiori (o complesse), ben più gravi, si presentano con numerose erosioni, diffuse sia al cavo orale che al distretto anogenitale, con tendenza all'ulcerazione continua [4]. Pazienti con afte orogenitali ricorrenti o persistenti sono quelli che presentano un più difficile inquadramento diagnostico. Ulcerazioni mucose possono infatti conseguire a traumi meccanici o condizioni di natura carenziale, quali le ipovitaminosi o il deficit di oligoelementi, essere espressione di patologie a decorso cronico quali le malattie del tratto gastroenterico, in particolare il Morbo di Crohn e la Sprue Celiaca, essere patologie di eziologia immuno-mediata, tra cui LES e, in età pediatrica, la Sindrome delle ulcere orali e genitali con cartilagini infiammate (Sindrome MAGIC); nell'ambito delle patologie autoimmuni rientra anche la Malattia di Behçet, una vasculite multisistemica ad eziologia ignota, la cui diagnosi risulta prettamente clinica [5]. Il riscontro di erosioni mucose ricorrenti può anche essere manifestazione di alcune patologie dermatologiche quali le malattie bollose autoimmuni [3,6]. Appare inoltre fondamentale indagare nel percorso diagnostico anche eventuali eziologie infettive; gli agenti virali più frequentemente coinvolti risultano essere HSV tipo 1-2, CMV e HIV, mentre tra quelli batterici il *Treponema pallidum* [2-4]. La presenza di ulcere persistenti (durata >6 settimane), soprattutto quando associata a lesioni leucoplastiche o eritroplastiche, pone l'indicazione ad accertamenti biotici per l'esclusione di patologie neoplastiche (SCC, linfomi) [3, 6]. Le eziologie da considerare in diagnosi differenziale sono numerose e tra loro molto diverse, sia per decorso clinico che per tipo di trattamento richiesto. In molti casi la sola presentazione clinica non è sufficientemente specifica per definire una diagnosi precisa e risulta dunque necessaria un'attenta valutazione anamnestica, clinica, laboratoristica e strumentale.

## Caso clinico

RE, donna di 59 anni, veniva inviata alla nostra attenzione nel gennaio 2013 per consulto specialistico a seguito di comparsa da circa 2 mesi di lesioni persistenti, molto dolenti al cavo orale. La paziente, forte fumatrice, riportava in anamnesi un pregresso intervento di bypass dell'arteria succlavia (effettuato nel 2000), oltre a ricorrenti episodi di bronchiti, soprattutto negli ultimi anni. Non riferiva pregresse patologie dermatologiche di rilievo, ad eccezione di un episodio di eruzione cutanea diffusa comparso qualche mese prima e risoltasi spontaneamente; nello stesso periodo la paziente affermava di aver modificato la terapia antiaggregante che assumeva abitualmente con introduzione di Ticlopidina. Al momento dell'osservazione la paziente presentava multiple erosioni a margini eritematosi localizzate soprattutto alla porzione mucosa del labbro inferiore, ai margini laterali della lingua ed al palato (Figura 1). L'aspetto clinico delle lesioni e la storia della paziente orientavano verso una possibile reazione da farmaco o, in alternativa, verso una patologia bollosa autoimmune. Venivano dunque eseguite due biopsie cutanee, per esame istologico ed IFD, unitamente alla ricerca di anticorpi antiorgano. L'istologia metteva in evidenza un quadro aspecifico, mentre l'IFD, gli anticorpi anti-desmogleine 1 e

3, ed il Salt Split Skin davano tutti risultati negativi. In attesa degli accertamenti richiesti veniva inoltre prescritta una terapia corticosteroidica inizialmente solo locale, poi implementata con deltacortene per os. Dopo 10 giorni dalla prima osservazione la paziente si ripresentava per peggioramento del quadro clinico: obiettivamente si rilevava la persistenza delle erosioni al cavo orale e alle labbra, con intenso dolore e difficoltà nell'alimentazione, si riscontravano due nuove lesioni ulcerate di circa 5 mm di diametro in sede perianale, anch'esse molto dolenti; la signora lamentava inoltre una sintomatologia sistemica con diffuse algie muscolo-articolari e marcata astenia, il tutto in assenza di rialzo termico. A fronte del nuovo quadro clinico veniva quindi ipotizzata la malattia di Behçet e si decideva di conseguenza di implementare ulteriormente il dosaggio dei corticosteroidi. Dopo qualche giorno di trattamento senza beneficio, vista la crescente gravità del quadro, la paziente veniva ricoverata per ulteriori accertamenti. Gli esami ematochimici all'ingresso mostravano una modesta leucocitosi neutrofila (15000/mcl, 76% PMN), con ipercolesterolemia (268 mg/dl), ed indici di flogosi mossi (PCR=6 mg/dl, VES=19 mm/h). Nel sospetto di Malattia di Behçet, venivano eseguite due nuove biopsie da ulcere perianali: l'esame istologico metteva nuovamente in evidenza reperti aspecifici mentre l'IFD mostrava solo rari depositi di IgM e fibrinogeno in sede dermica vasale. Durante il ricovero la paziente lamentava inoltre un'alterazione del visus all'occhio sinistro per cui veniva richiesta una visita oculistica per escludere un eventuale interessamento uveitico, reperto tipico della malattia di Behçet; la visita specialistica escludeva tuttavia tale ipotesi. Venivano inoltre ricercati anticorpi ANA ed ENA (tutti negativi) e aplotipo HLA-B51 e veniva effettuato test di patergia (risultato negativo). Per il riscontro di disfonia e linfadenopatia laterocervicale, veniva richiesta una valutazione da parte dello specialista otorino con esame endoscopico, a seguito della quale si evidenziavano edema e flogosi del rinofaringe con marcata ipercheratosi delle corde vocali, per cui veniva suggerita l'esecuzione di TC collo e di striscio di sangue periferico, per escludere una possibile eziologia neoplastica. Gli accertamenti eseguiti erano compatibili con una condizione reattiva. Durante il ricovero si riscontrava inoltre la comparsa, a livello della radice dei palmi delle mani, bilateralmente, di chiazze eritemato-squamose, rotondeggianti, non dolenti. Data la negatività delle indagini eseguite fino a quel momento, nell'ipotesi di una causa infettiva, venivano eseguite le sierologie per i patogeni responsabili di aftosi maggiore. Gli accertamenti mostravano negatività anticorpale per HIV, HCV ed HBV, IgG anti-CMV a bassa avidità positive in assenza di IgM, EBV-DNA pari a 1250 copie/ml e ricerca anticorpi anti-treponema pallidum positiva. Alla luce dei nuovi riscontri venivano effettuati ulteriori test (RPR e TPPA su siero), che confermavano l'infezione luetica. Si formulava dunque la diagnosi di sifilide secondaria con concomitante infezione da EBV e recente pregressa infezione da CMV. Si introduceva terapia con benzilpenicillinabenzatinica 2,400,000 UI IM previa premedicazione anti-satminica e corticosteroidica e a due giorni dall'inizio della somministrazione la paziente presentava miglioramento della sintomatologia. Si programmava dunque dimissione e successivo follow-up ambulatoriale per le ulteriori somministrazioni antibiotiche. Dopo due settimane dall'inizio della terapia si osservava remissione completa delle manifestazioni muco-cutanee (Figura 2).

## **Discussione**

La sifilide è una malattia sessualmente trasmessa, il cui agente eziologico è il *Treponema Pallidum*, batterio della famiglia delle Spirochete. Il suo decorso clinico prevede tre fasi: nella prima fase, sifilide primaria, si osserva la comparsa di un'ulcera dura, non dolente, in sede di inoculazione: il classico cancroide o sifiloma; tale lesione scompare spontaneamente nel giro di 5 settimane. Se non trattata, dopo un periodo di 6-8 settimane, la patologia si manifesta nella cosiddetta forma di sifilide seconda-

ria, espressione della disseminazione del *Treponema*, con sintomi sistemici quali rash maculo-papulare, febbre, astenia, linfadenopatia, faringite, manifestazioni oculari, renali, ricomparsa di ulcere-erosioni dolorose, condiloma lata a livello genitale, chiazze di alopecia, alterazioni ungueali. Le manifestazioni in questa fase possono ricorrere per un periodo fino a tre anni. Infine, la sifilide può evolvere, dopo un periodo di latenza di durata variabile (spesso anni) in sifilide terziaria. Ciò accade in circa il 30% dei pazienti non trattati. Tale forma esprime la cronicizzazione della malattia e si caratterizza per la formazione di gomme luetiche destruenti, in molti organi e tessuti, tra cui la cute. Tipiche sono la neurosifilide e la sifilide cardiovascolare, oggi di raro riscontro nella pratica clinica grazie alla terapia antibiotica.

Nel nostro caso la paziente ha presentato un quadro di sifilide secondaria in concomitanza con una recente riattivazione da CMV. La presenza di afte e ulcerazioni dolorose al cavo orale ha rappresentato l'espressione più severa di tale coinfezione. Altre manifestazioni tipicamente luetiche sono poi risultate le lesioni a livello perianale, la pregressa eruzione maculo-papulare, la linfadenopatia, la faringite e le lesioni eritemato-desquamanti ai palmi delle mani.

La localizzazione luetica al cavo orale è un evento infrequente (4-12% dei casi) e può manifestarsi sia come sifiloma primario, a livello di lingua, palato molle o labbra, sia come sifilide secondaria, con lesioni variabili, spesso multiple, aftosiche, dolorose, ricoperte da pseudomembrane bianco-grigiastre e con linfadenopatia cervicale [7]. È importante riconoscere e trattare il paziente in questo stadio per l'elevato potenziale di contagio: la cura inappropriata porta alla risoluzione solo apparente (in realtà spontanea secondo il decorso naturale della malattia) del quadro. In questi casi è di supporto l'esame istologico, che nelle lesioni da sifilide mostra un denso infiltrato infiammatorio perivascolare costituito prevalentemente da plasmacellule [8]. La manifestazione di ulcere al cavo orale come espressione di una primo-infezione/riattivazione citomegalica è altresì evento non comune, perlopiù osservato in soggetti immunocompromessi [9]. L'estensione e la persistenza delle lesioni aftosiche del caso in esame, può essere interpretata secondo due teorie eziopatogenetiche: la prima considera la coinfezione di *Treponema Pallidum* e CMV come responsabile di un quadro clinico particolarmente severo, la seconda, più probabile, considera l'ormai nota capacità immunomodulante del CMV come fattore favorente una grave sintomatologia aftosica a eziologia *Treponemica*. È già stato segnalato in letteratura che l'aftosi da CMV possa essere esacerbata da concomitanti infezioni, in particolare nei pazienti HIV positivi; non sono però presenti report specifici sull'argomento, soprattutto in pazienti immunocompetenti quali la nostra paziente.

Per quanto riguarda l'interessamento genitale, la sifilide rappresenta invece una delle più frequenti cause di ulcere in tal sede, seconda solo all'HSV2 [10-11]. Essa si presenta infatti nell'85% dei casi, sia come sifilide primaria che come sifilide secondaria, con un'espressione clinica assai variabile non di rado completamente asintomatica soprattutto nel sesso femminile.

Negli ultimi anni si è assistito a un importante aumento delle malattie sessualmente trasmissibili, tanto da far riemergere patologie considerate quasi scomparse, come appunto la sifilide [12-13]. A tale cambio epidemiologico hanno contribuito numerosi fattori: lo scarso utilizzo di barriere protettive nei rapporti occasionali, la disinformazione sulle vie di trasmissione delle MST, la promiscuità sessuale, la sempre più precoce età del primo rapporto sessuale da un lato e la prosecuzione dell'attività sessuale in età avanzata (dato soprattutto dall'introduzione del Viagra e delle terapie ormonali sostitutive) dall'altro [7]. La sifilide ha un'estrema eterogeneità di presentazione, tanto da esserle valsa nel tempo il nome di grande simulatrice; il clinico dovrà pertanto sospettare tale patologia anche in caso di manifestazioni non tipiche. Nel nostro caso l'estensione e la persistenza delle lesioni aftosiche, correlate alla successiva comparsa di lesioni genitali e alle alterazioni del visus hanno evocato in prima istanza una diagnosi di Malattia di Behcet. È importante tenere sempre in considerazione la possibile eziologia luetica di fronte a lesioni aftosiche buccali, soprattutto quando associate a lesioni genitali, o quando il quadro istopatologico non appare dirimente. È altresì importante che, in presenza di una malattia sessualmente trasmissibile, si indaghi sempre la possibile contemporanea presenza di altre patologie appartenenti a questo gruppo.

## Tabelle e figure



**Figura 1.** Presenza di lesioni crostose del vermiglione; a livello della porzione mucosa del labbro inferiore preseza di lesioni aftosiche, eritematose.



**Figura 2.** Scomparsa delle lesioni pressochè completa (12° giorno dall'inizio della terapia).

## Bibliografia

1. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *New England Journal of Medicine* 2006;355(3):165-172.
2. Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am Fam Physician* 2012;85:254-262.
3. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F et al. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003;134:200-207.
4. Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997;16(4):278-283.
5. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
6. Muñoz-Corcuera M, Esparza-Gómez G, González-Moles MA et al. Oral ulcers:clinical aspects. A tool for dermatologists. Part II. Chronic ulcers. *Clin Exp Dermatol* 2009;34(4):456-461.
7. Ficarra G, Carlos R. Syphilis: the renaissance of an old disease with oral implications. *Head Neck Pathol* 2009;3(3):195-206.
8. Lu SY, Eng HL. Secondary syphilis-related oral ulcers: report of four cases. *Chang Gung Med J* 2002;25(10):683-688.

9. Kuteyi T, Okwundu CI. Topical treatments for HIV-related oral ulcers (Review). *The Cochrane Collaboration* 2012;1:1-14.
10. Prabhakar P, Narayanan P, Deshpande GR et al. Genital ulcer disease in India: etiologies and performance of current syndrome guidelines. *Sexually Transmitted Diseases* 2012;39(11):906-910.
11. Roett MA, Mayor MT, Uduhiri KA et al. Diagnosis and management of genital ulcers. *Am Fam Physician* 2012;85(3):254-262.
12. Scott CM, Flint SR. Oral syphilis: re-emergence of an old disease with oral manifestations. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(1):58-63.
13. Bremer V, Marcus U, Hamouda O et al. Syphilis on the rise again in Germany: results from surveillance data for 2011. *Euro Surveill* 2012;19:17-29.