

Le patologie autoimmunitarie del cavo orale

Autoimmune diseases of oral cavity

Davide B. Gissi¹, Mattia Venturi¹, Andrea Gabusi¹, Annachiara De Martino¹, Lucio Montebugnoli¹

¹ Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche, Università degli Studi di Bologna

Abstract

Most diseases of oral mucosa are either autoimmune in nature or are the results of immunologically-mediated events. These include Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS), Erythema Multiforme (EM), the bullous diseases Pemphigus Vulgaris (PV) and Mucous Membrane Pemphigoid (MMP) and Lichen Planus (LP). These conditions are characterised by lesions of the oral mucosa often associated with extra-oral manifestations that include skin, eyes, nasal and pharyngeal mucosa as well as genitals. Despite a similar pathogenesis, they are characterised by different immunologic processes that involve T-cell mediated hypersensitivity in LP, humoral-mediated immunity to cadherin inter-cellular adhesion molecules in PV, antibody-mediated processes giving rise to junctional separation in MMP, and other not yet completely understood processes in RAS and EM. Differences are also present in the clinical outcome, that is always acute and auto-limiting in EM, auto-limiting and often recurrent in RAS, sub-acute and often recurrent in MMP and PV and always chronic in LP. Accurate diagnosis is not always possible solely on the basis of the oral presentation, and histological and often immunofluorescence examinations are needed in order to establish a definitive diagnosis. The condition that brings together all these diseases is that they all benefit from similar therapeutic approaches, consisting in local or systemic immunosuppressive treatments. This review provides guidance to differentiate and correctly diagnose these conditions and discusses the most appropriate management.

Keywords

Oral cavity, autoimmune diseases, erythema multiforme, aphthous stomatitis, lichen planus, pemphigus, corticosteroids

Corresponding author

Prof. Lucio Montebugnoli
lucio.montebugnoli@unibo.it

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in merito ai temi trattati nel presente articolo

Introduzione

Le patologie di origine autoimmune sono quelle che maggiormente interessano la mucosa del cavo orale, esprimendosi in quadri clinici quanto mai vari e a volte tra loro sovrapponibili, così da renderne spesso difficoltosa la diagnosi differenziale.

A volte si presentano con quadri acuti fortemente dolorosi, altre rappresentano un riscontro casuale durante controlli odontoiatrici routinari. Spesso hanno un interessamento esclusivamente intra-orale, ma talora anche extra-orale in particolar modo nella cute, in sede oculare o genitale.

Pur essendo legate a uno stesso quadro patogenetico (una risposta autoimmunitaria verso alcuni componenti dell'epitelio orale), esse presentano tra loro importanti differenze legate al:

- tipo di risposta autoimmunitaria che assume sfumature differenti, mostrando una prevalenza della risposta anticorpale nelle malattie bollose, della risposta cellulo-mediata nel lichen e nell'eritema multiforme, combinata nelle aftosi;
- tipo di cellule epiteliali contro cui è rivolta la reazione autoimmunitaria: epitelociti di tutti gli strati epiteliali nelle aftosi e nell'eritema multiforme, epitelociti dello strato basale nel lichen, desmosomi nel pemfigo ed emi-desmosomi nel gruppo pemfigoide;
- tipo di quadri clinici e di durata della malattia: manifestazioni acute/autolimitanti (eritema multiforme) o acute/recidivanti (aftosi), o piuttosto manifestazioni croniche (lichen) o cronico/recidivanti (malattie bollose).

Patologie autoimmuni con manifestazioni acute

Rientrano in questa tipologia le patologie che hanno un inizio acuto e un decorso limitato nel tempo (eritema multiforme), spesso recidivanti (aftosi).

Eritema multiforme

L'eritema multiforme (EM) è una patologia infiammatoria acuta che riconosce come meccanismo eziopatogenetico una reazione autoimmunitaria contro i cheratinociti della cute e delle mucose, innescata dall'esposizione ad antigeni quanto mai vari tra i quali in particolare il virus HSV [1-3].

Molti pazienti con EM riferiscono infatti all'anamnesi un episodio di infezione erpetica, in genere labiale, entro le due settimane precedenti [4,5] con riscontro di HSV-DNA nel 36-81% dei casi [1]. Un'altra frequente relazione è stata riportata con il *Mycoplasma pneumoniae* [3], mentre deboli sono le relazioni con altri agenti infettivi quali virus, batteri o miceti.

L'EM può essere inoltre correlato a un'ampia serie di farmaci (sulfamidici, cefalosporine, aminopenicilline, chinolonici, chlormezanone, barbiturici, FANS, anticonvulsivanti, allopurinolo e contraccettivi) e con alcuni eventi precipitanti quali vaccinazioni recenti, radioterapia craniale, patologie intestinali infiammatorie, lupus eritematoso sistemico (LES), *Graft versus Host Disease* (GvHD), sarcoidosi, colostasi epatica, mestruazioni, prodotti cosmetici e profumi [1-3,6-8].

In generale pare esserci una associazione tra il tipo di agente eziologico e la gravità della malattia, in quanto le infezioni virali sembrano in relazione con le forme minori, mentre le reazioni a farmaci rappresentano le forme più gravi [9].

Patogenesi

Nell'EM herpes-associato i frammenti di HSV-DNA innescano una reazione di ipersensibilità ritardata con il coinvolgimento di cellule T HSV-specifiche [10-12], mentre nell'EM farmaco-indotto entrano in gioco direttamente i metaboliti reattivi dei farmaci [13].

Possono inoltre essere coinvolti meccanismi immunitari umorali in quanto in una sottopopolazione di pazienti con EM sono stati evidenziati autoanticorpi contro le desmoplachine 1 e 2 e autoanticorpi contro alcune proteine dell'epidermide [14].

Clinica

A seconda del quadro clinico, l'EM viene generalmente classificato in 4 forme: la forma minor (EM minor), major (EM major), la sindrome di Steven Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN) [6,8,15], da molti Autori considerate espressioni di crescente severità clinica, nonostante stia aumentando l'evidenza che SJS e TEN siano in realtà forme distinte dall'EM minor e EM major [6,16].

L'EM **minor** è la forma più lieve e comune (50%). È caratterizzato da lesioni prevalentemente orali con lesioni cutanee, quando presenti, che interessano meno del 10% della superficie corporea [6,15].

Le lesioni intraorali, generalmente dolenti, si manifestano sotto forma di eritemi, erosioni, bolle e ulcerazioni ricoperte da pseudomembrane che colpiscono preferenzialmente la mucosa non cheratinizzata e sono più pronunciate nelle porzioni anteriori del cavo orale (Figura 1). Caratteristico è il coinvolgimento delle labbra che possono diventare gonfie, screpolate, ricoperte da escare e sanguinanti [1,3,6,8] (Figura 2). I sintomi prodromici sono generalmente assenti ma qualche paziente può lamentare lievi sintomi sistemici come febbre o malessere [17].

Il segno di Nikolsky (formazione di una bolla intraorale dopo pochi secondi dallo sfregamento di una zona integra della mucosa) è negativo e può essere utile nella diagnosi differenziale con le patologie bollose.

Le lesioni cutanee sono rappresentate dalle cosiddette "lesioni a bersaglio". Si tratta di lesioni singole con diametro inferiore a 2-3 cm, di forma rotondeggiante regolare, bordi ben definiti, con anelli concentrici attorno a un disco centrale (Figura 3). Le lesioni a bersaglio cutanee hanno una distribuzione simmetrica con una predilezione per le superfici estensorie delle estremità.



Figura 1. Ulcere intraorali in eritema multiforme



Figura 2. Eritema multiforme labiale

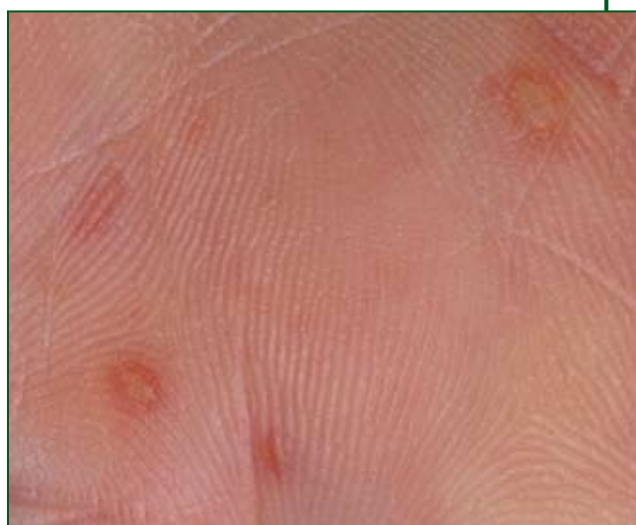


Figura 3. Eritema multiforme: lesioni cutanee a bersaglio

L'**EM major** si caratterizza per il coinvolgimento obbligato del distretto cutaneo, con almeno una mucosa interessata oltre a quella orale (genitale, oculare, laringea, esofagea). Nelle forme più pronunciate, i pazienti possono avere trisma, disfonia, disartria e/o disfagia [6]. Le lesioni sono più estese, gravi e durature rispetto alla forma minor [6,8,15].

La **SJS** causa lesioni ampiamente diffuse a cute e mucose orale, oculare, faringea, laringea, esofagea e genitale. Le lesioni cutanee di SJS sono rappresentate da lesioni a bersaglio atipiche, piatte, con bordi poco definiti e non palpabili e da macule eritematose o purpuree con forme e dimensioni spesso confluenti e su cui si sviluppano delle vescicole. Il segno di Nikolsky può essere positivo.

Circa un terzo degli individui ha sintomi prodromici simil-influenzali che includono febbre, faringite, cefalea, artralgia, mialgia e raramente polmonite, nefrite o miocardite. Nelle forme gravi di SJS le lesioni orali possono estendersi a coinvolgere cavità nasale, faringe, laringe ed esofago. Le lesioni mucocutanee di SJS durano da 2 a 6 settimane e presentano il rischio di cicatrizzazione. A differenza dell'EM le recidive sono inusuali.

La **TEN** è caratterizzata da macule eritematose poco definite, lesioni a bersaglio atipiche piatte con un esteso distacco epiteliale in larghi fogli epidermici ed è molto simile a un'ustione superficiale di secondo grado. In genere sono colpite le mucose orofaringee, del colon, esofagea, congiuntivale e genitale. Le lesioni orali sono simili alla SJS. Le lesioni mucocutanee della TEN sono in genere precedute da febbre, mal di gola, tensione/fragilità cutanea e nervosismo [1,6,8,15].

Diagnosi

La malattia viene diagnosticata sulla base dell'esame clinico e dell'anamnesi, in quanto non esistono test diagnostici di laboratorio o aspetti istologici specifici [3]. Le caratteristiche cliniche che suggeriscono una diagnosi di EM includono l'esordio acuto (improvvisa comparsa delle lesioni, specie se in relazione con episodi infettivi, soprattutto erpetici, o assunzioni farmacologiche o vaccinazioni entro le 2 settimane precedenti), la presenza di lesioni crostose-emorragiche labiali e ulcerative diffuse in particolare nelle porzioni anteriori del cavo orale e l'eventuale presenza di lesioni cutanee polimorfe [1,3].

L'analisi istologica e l'immunofluorescenza diretta non sono diagnostiche, ma possono essere utili nella diagnosi differenziale con alcune patologie bollose che possono presentarsi con caratteristiche simili [6,15].

All'esame istologico è suggestiva la presenza di edema intraepiteliale e spongiosi, con necrosi delle cellule satelliti (cheratinociti solitari eosinofili necrotici circondati da linfociti, degenerazione vacuolare della membrana basale e severo edema papillare con vescicolazione sub- o intraepiteliale). A livello della membrana basale e perivascolare possono essere presenti un intenso infiltrato linfo-istiocitico e immuno-depositi non specifici di IgM, C3 e fibrina [1,6,8].

Evoluzione

L'EM minor ha un decorso clinico generalmente della durata di 1-3 settimane con completa remissione e recupero.

Anche l'EM major ha una buona prognosi e in genere va incontro a remissione nell'arco di 1-6 settimane.

SJS e TEN hanno un periodo di remissione spontanea in genere da 2 a 6 settimane, ma hanno tassi di morbilità e mortalità molto maggiori. Il tasso di mortalità nella SJS può arrivare al 15% mentre nella TEN fino al 70%, di cui almeno la metà per infezione. I pazienti che sopravvivono dopo un episodio di SJS e TEN spesso sviluppano complicanze a lungo termine che possono significativamente influenzare la qualità di vita. Complicazione comune è la grave cicatrizzazione cutanea e mucosa, che può portare a distrofia ungueale, stenosi vaginale, laringea o esofagea, responsabile di disfagia e malnutrizione. A livello oculare possono sorgere simblefaron, ectropion, cheratocongiuntivite secca e opacificazione corneale rendendo necessari ulteriori trattamenti medici e o chirurgici [6,15,18] (Tabella I).

	Interessamento mucoso	Interessamento cutaneo	Decorso	Durata	Prognosi
EM minor	Cavo orale	Facoltativo, < 10% della superficie corporea, lesioni a bersaglio tipiche, distribuzione in genere simmetrica con predilezione per le superfici estensorie delle estremità	Acuto, autolimitante, rare le recidive	1-3 settimane	Ottima, pieno recupero
EM major	Cavo orale e almeno un'altra mucosa (genitale, oculare, laringea, esofagea)	Obbligato, < 10% della superficie corporea, lesioni a bersaglio tipiche, distribuzione in genere simmetrica con predilezione per le superfici estensorie delle estremità	Acuto, autolimitante, possibili recidive	1-6 settimane	Buona, generalmente pieno recupero
SJS	Cavo orale e almeno un'altra mucosa (genitale, oculare, laringea, esofagea) con quadri severi	Obbligato, < 10% della superficie corporea, lesioni atipiche diffuse e con quadri severi	Esordio acuto con sintomi prodromici simil-influenzali e andamento progressivo	2-6 settimane	Cicatizzazione cute e mucosa, 10% mortalità
TEN	Cavo orale e almeno un'altra mucosa (genitale, oculare, laringea, esofagea) con quadri severi	Distacco epiteliale che coinvolge oltre il 10% della superficie cutanea	Esordio acuto con sintomi prodromici simil-influenzali e andamento progressivo	2-6 settimane	Cicatizzazione cute e mucosa, 30% mortalità

Tabella I. Manifestazioni cliniche ed evoluzione dei differenti quadri di eritema multiforme

Aftosi del cavo orale

Le ulcere aftosiche, note anche come “stomatite aftosica”, rappresentano le lesioni ulcerative più frequenti del cavo orale e possono essere inquadrare nell’ambito delle patologie autoimmunitarie che hanno come bersaglio l’intero epitelio della mucosa orale. Tali lesioni ulcerative vengono spesso definite “ricorrenti” per il fatto che in molti casi si ripresentano periodicamente [19].

Ne è affetto fino al 25-30% della popolazione mondiale con un intervallo di età piuttosto ampio, sebbene l’incidenza nell’infanzia e nell’adolescenza sia doppia rispetto alla popolazione adulta (1,5% contro 0,85%) [20].

In alcuni pazienti l’aftosi orale ricorrente si manifesta come patologia isolata ma, in altri, può essere il primo segno di un quadro patologico più complesso a carico del tratto gastrointestinale o di altri apparati.

Patogenesi

Sebbene le caratteristiche cliniche dell’aftosi orale siano ben note, l’eziologia e la patogenesi non sono state ancora completamente chiarite, anche se sono stati descritti diversi fattori sia genetici sia ambientali in grado di predisporre o favorirne l’insorgenza.

Una storia familiare positiva è sicuramente un fattore predisponente, in quanto bambini con entrambi i genitori affetti da stomatite aftosica hanno il 90% di probabilità di soffrire della medesima patologia [21].

Altri fattori sono in relazione a carenza di acido folico, di zinco e ferro, infezioni virali e fattori ambientali quali traumi, la cessazione dell’abitudine al fumo, lo stress, le intolleranze alimentari e gli squilibri ormonali legati al ciclo mestruale [22-24].

Numerosi farmaci sono stati spesso chiamati in causa, inclusi agenti antinfiammatori non steroidei, ACE-inibitori, β -bloccanti e antiaritmici.

Anche alcuni cibi quali cioccolata, agrumi, cibi speziati o piccanti sembrano avere un effetto irritativo sulla mucosa, favorendo l'insorgenza delle afte.

Tutti questi fattori, da soli o associati, sembrerebbero attivare una risposta immunitaria sia umorale sia

cellulo-mediata contro uno o più antigeni della mucosa orale. In particolare, per lo sviluppo delle ulcere aftosiche risulterebbe importante l'attività dei linfociti T, attraverso la produzione di TNF- α , e dei natural killer attivati dall'interleuchina 2 [25].

In associazione alla reazione cellulo-mediata gioca un ruolo rilevante anche la risposta umorale che si esplica sia attraverso la produzione di anticorpi sia attraverso la formazione di immuno-complessi.

Clinica

Le ulcere aftosiche si presentano come erosioni con margini netti ovoidali o rotondi ricoperte da una pseudomembrana bianca o giallastra circondate da un alone eritematoso. Le ulcere possono essere molto dolorose e interferire con la fonazione e con l'alimentazione. Talvolta il sintomo prodromico consiste in un senso di bruciore a livello della mucosa su cui, successivamente, si formeranno le ulcere. Peculiarità delle ulcere aftosiche è la predilezione della mucosa non cheratinizzata e mobile. Le sedi più colpite in ordine decrescente sono la mucosa labiale, la mucosa geniena, il ventre o il margine linguale, il pavimento orale, il palato molle e l'orofaringe [21].

Le ulcere aftosiche vengono classificate in base alle dimensioni, alla durata e alla presenza o assenza della cicatrice dopo la guarigione.

Le **afte minori (afte di Mikulicz)** costituiscono il 75-85% delle ulcere aftosiche e si presentano come lesioni inferiori a 1 cm di diametro, di durata compresa tra 7 e 14 giorni e con guarigione senza esiti cicatriziali (Figura 4).

Le **afte maggiori (malattia di Sutton)** comprendono circa il 10-15% dei casi. Le ulcere hanno dimensioni superiori a 1 cm di diametro, sono profonde, più dolorose delle afte minori, richiedono 6 settimane o più per guarire e spesso residuano esiti cicatriziali. Frequentemente sono presenti disfagia e rialzo febbrile (Figura 5).



Figura 4. Afta minore



Figura 5. Afta maggiore

Le **afta erpetiformi** costituiscono solo il 5-10% dell'aftosi orale e sono così definite in quanto si presentano come numerose piccole ulcere di 1-3 mm di diametro e simulano l'aspetto delle ulcere da herpes virus. Tali lesioni guariscono in 10-14 giorni senza lasciare cicatrici (Figura 6).

La **sindrome di Behçet** è caratterizzata da una risposta autoimmunitaria più complessa che può coinvolgere contemporaneamente numerosi distretti: cavo orale, genitali, occhio, articolazioni, cute, apparato gastrointestinale, neurologico e vascolare. Frequentemente (46-86%) le manifestazioni orali precedono di molti anni le lesioni negli altri organi e possono comparire come ulcere singole o, più spesso, come lesioni multiple che raggiungono dimensioni di 10 mm o più. Le lesioni orali ulcerose non si distinguono dalle classiche afta, guariscono in circa 2 settimane senza lasciare, solitamente, esiti cicatriziali [26,27].

La sindrome di Behçet colpisce in particolare la terza e quarta decade, difficilmente prima della pubertà e dopo i 50 anni. L'evoluzione e la sintomatologia tende a essere più sfavorevole negli uomini rispetto alle donne (Tabella II).

Diagnosi

La diagnosi di aftosi orale è prettamente clinica in quanto non esiste un quadro istologico specifico di tale patologia [25]. La diagnosi differenziale deve essere posta con le vescicole erpetiformi (mucosa non cheratinizzata nell'aftosi, mucosa cheratinizzata nelle infezioni erpetiche) [28], le ulcere traumatiche (occorre escludere o eliminare ogni possibile fattore traumatizzante per la mucosa) e infine le ulcere neoplastiche.

La diagnosi di sindrome di Behçet si basa sul riscontro delle lesioni orali associate a ulcere genitali, oculari e di segni e sintomi patologici a carico di altri organi (tromboflebiti, disturbi neurologici e vascolari, sintomi reumatologici a carico delle articolazioni). La tipizzazione dell'HLA-B51 e la positività al Pathergy test (comparsa di papule o pustole nella zona dell'inoculo dopo iniezione di soluzione salina per via intradermica) permettono una diagnosi corretta con un buon grado di affidabilità.

Rimane infine da chiarire la relazione tra aftosi ricorrente del cavo orale e malattie sistemiche a patogenesi immunitaria del tratto gastroenterico quali il morbo di Crohn, la malattia celiaca e la rettocolite



Figura 6. Afta erpetiforme

	Dimensioni	Decorso	Terapia	Evoluzione
Aftosi minore	Singole inferiori a 1 cm	1-2 settimane	Locale sintomatica	Guarigione completa, spesso recidive
Aftosi erpetiforme	Multiple inferiori a 1 cm			
Aftosi maggiore	Singole superiori a 1 cm	4-6 settimane	Locale con corticosteroidi	Possibili esiti cicatriziali
Sindrome di Behçet	Singole o multiple con interessamento multiorgano	Cronico	Sistemica con immunosoppressori	Prognosi a volte infausta a seconda dell'organo interessato

Tabella II. Manifestazioni cliniche ed evoluzione delle diverse forme di aftosi orale

ulcerosa, o patologie ematologiche quali la neutropenia, la carenza delle IgA e la sindrome della febbre periodica (FAPA) [29,30].

La relazione tra aftosi orale e patologie a carico di altri organi va valutata attraverso esami ematici e strumentali.

Evoluzione

L'aftosi del cavo orale è una patologia recidivante, si parla infatti di "aftosi ricorrente", ma con episodi generalmente autolimitanti di breve durata e con prognosi assolutamente favorevole. Fa eccezione la sindrome di Behçet che può avere una prognosi a volte addirittura infausta in seguito a coinvolgimento cardiaco, vascolare e neurologico [26,27].

La terapia dell'aftosi, contrariamente alle altre patologie autoimmunitarie rimane molto spesso solamente sintomatica, volta cioè a ridurre la durata e l'intensità e degli episodi.

Ci si avvale di clorexidina per prevenire le sovrainfezioni batteriche e di analgesici e anestetici locali. Esistono poi formulazioni a base di acido ialuronico e altri eccipienti che sembrano in grado di accelerare i tempi di guarigione delle ulcere e lenirne la sintomatologia algica [19].

L'uso di cortisone topico deve essere ristretto ai casi di aftosi maggiore che si presentino in zone la cui cicatrizzazione residua possa portare a deficit cronici, come ad esempio nella localizzazione a livello del palato molle o in caso di dolore molto intenso [31].

Farmaci quali dapsone (farmaco di prima scelta nel trattamento della lebbra), ciclosporina A, tacrolimus e azatioprina (immunosoppressori) sono utilizzati in caso di aftosi recidivanti debilitanti o nella sindrome di Behçet a interessamento multi organo [32].

Patologie auto-immuni con manifestazioni croniche

Sono patologie che hanno un andamento continuo e cronico nel tempo (lichen planus) o piuttosto cronico a poussé (patologie bollose).

Oral Lichen Planus

Il lichen planus (LP) è una malattia mucocutanea cronica che presenta come meccanismo patogenetico una reazione autoimmunitaria di tipo cellulo-mediato contro le cellule dello strato basale [33]. Comunemente la malattia coinvolge la mucosa del cavo orale ed è di stretto interesse del patologo orale o dell'odontoiatra, ma può coinvolgere altre sedi quali la cute, il cuoio capelluto, le unghie e gli organi genitali maschili e femminili.

Il LP orale è una delle patologie più comuni nella mucosa del cavo orale e la prevalenza nella popolazione è circa dell'1-2%, senza particolari distinzioni o predilezioni razziali, ma con una prevalenza del sesso femminile [34]. L'interessamento cutaneo è molto più raro ed è solitamente autolimitante mentre le lesioni orali sono croniche e raramente vanno incontro a remissione.

La prima descrizione della malattia è stata fatta dal medico Erasmus Wilson nel 1866, il quale descrisse che la malattia poteva essere legata a una "causa nervosa" [35].

Ad oggi esiste invece evidenza scientifica che il lichen planus è una malattia a carattere autoimmunitario e che le lesioni orali un tempo riunite sotto il quadro comune di *Oral Lichen Planus* sono il risultato di numerose e differenti manifestazioni patologiche con lo stesso meccanismo patogenetico, ma con differenze importanti per quanto riguarda l'agente eziologico [36].

Per questo motivo si preferisce oggi usare l'espressione "reazione lichenoidale" per identificare una lesione della mucosa del cavo orale che fa seguito a una reazione autoimmunitaria nei confronti delle cellule dello strato basale. Si tratta di lesioni con aspetti clinici quanto mai vari (bianchi, rossi, ulcerativi e più raramente bollosi) associati ad alterazioni istologiche che si identificano nell'infiltrato lichenoidale,

Reazione lichenoida	Tipo	Manifestazioni cliniche	Fattori causali o concomitanti	Evoluzione
OLP	OLP idiopatico	Lesioni bilaterali e simmetriche	Ignoti	Cronica
OLL	OLCL	Lesioni omolaterali	Restauri in amalgama o altri restauri dentali	Guarigione in caso di rimozione del fattore causale
	OLDR	Lesioni omolaterali	Farmaci (ipertensivi, anticonvulsivanti, ipoglicemizzanti, ecc.)	
	OLL in pazienti con HCV	Lesioni omo- o bilaterali	Possibile relazione con il virus HCV	Cronica
	OLL in pazienti con patologie sistemiche	Lesioni omo- o bilaterali	Concomitante a patologie autoimmuni (lupus eritematoso sistemico, tiroidite di Hashimoto, artrite reumatoide, ecc.)	Cronica
	OLL in pazienti con <i>Graft versus Host Disease</i>	Lesioni omo- o bilaterali	Trapianto allogenico di midollo	Acuta o cronica
OLL idiopatica	Lesioni omolaterali	Ignoti	Cronica	

Tabella III. Manifestazioni cliniche ed evoluzione delle diverse forme cliniche di lichen planus

OLCL = *Oral Lichenoid Contact Lesions*; OLDR = *Oral Lichenoid Drug Reactions*; OLL = *Oral Lichenoid Lesions*; OLP = *Oral Lichen Planus*

cioè un infiltrato infiammatorio prevalentemente linfocitario situato al di sotto della membrana basale [37,38].

La presenza di una distribuzione bilaterale e simmetrica delle lesioni suggerisce una vasta e ampia distribuzione del “self alterato” e chiama in gioco fattori che intervengono all’interno del cavo orale nella sua interezza. Sono queste le lesioni che oggi si attribuiscono all’*Oral Lichen Planus* classico (OLP) e che paiono essere la conseguenza di un’estrema iperreattività del paziente nei confronti di agenti sconosciuti localizzati a livello del cavo orale o anche cutaneo [39].

Al contrario, la presenza di lesioni in zone limitate e non bilaterali è oggi classificata sotto la dizione di *Oral Lichenoid Lesions* (OLL), patologie in cui rivestono maggiore importanza fattori causali ben definiti (materiali dentari, farmaci, traumi) che hanno portato a un’alterazione di alcuni antigeni self rispetto all’iperreattività autoimmunitaria individuale [40].

In un recente workshop internazionale le OLL sono state poi suddivise a seconda dell’agente causale in: lesioni lichenoidi da contatto (OLCL, *Oral Lichenoid Contact Lesions*, in particolar modo amalgama-indotte), lesioni lichenoidi indotte da farmaci (OLDR, *Oral Lichenoid Drug Reactions*), lesioni lichenoidi in pazienti che hanno subito un trapianto allogenico di midollo osseo nel momento in cui le cellule del midollo trapiantato iniziano una reazione immunitaria verso l’ospite che le ha ricevute (OLL da *Graft versus Host Disease*) [33,41,42].

Esistono poi anche OLL in pazienti affetti da altre patologie con interessamento extraorale sistemico (HCV-positivi, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, tiroidite di Hashimoto) [43] (Tabella III).

Patogenesi

La reazione lichenoida deve essere immaginata come un processo atto a distruggere uno o più cheratinociti in cui si è verificata una mutazione di un antigene self in seguito a diversi meccanismi (trauma meccanico, modificazioni legate a farmaci o sostanze locali o sistemiche, infezioni virali o batteriche) [15].

In tale processo entrano in gioco sia fenomeni immunologici specifici (antigene-specifici), finalizzati all'eliminazione del self mutato, sia fenomeni reattivi aspecifici che hanno la funzione di esaltare la reazione immunologica attraverso una serie di modificazioni locali [44,45].

I fenomeni antigene-specifici sono rappresentati quasi esclusivamente da una reazione immunologica cellulo-mediata in cui partecipano sia linfociti T helper, sia linfociti T citotossici.

I fenomeni non specifici sono tutti quei fenomeni che coincidono con la rottura della membrana basa-

le. In un epitelio normale, esiste continuamente un rapporto ambivalente tra cheratinociti e membrana basale, in cui i cheratinociti contribuiscono alla formazione della membrana basale tramite la secrezione di collagene di tipo IV e laminina V, mentre al tempo stesso l'integrità della membrana basale permette la sopravvivenza e la normale funzionalità dei cheratinociti impedendo il collegamento tra corion ed epitelio [15].

L'apoptosi dei cheratinociti da parte dei linfociti citotossici, compromette l'integrità della membrana basale, la quale a sua volta contribuisce a esaltare l'apoptosi degli epitelio-citi a contatto con essa [45].

Nel meccanismo di distruzione della membrana basale rivestono un ruolo importante alcune metallo-proteinasi (MMP) liberate in loco dalle cellule T dopo stimolo da parte di TNF- α e presenti in grandi quantità all'interno della reazione lichenoidale [46].

Clinica

Una lesione secondaria a una reazione lichenoidale può assumere differenti aspetti clinici oltre che per distribuzione all'interno del cavo orale, anche per quanto riguarda la morfologia della lesione che può assumere aspetti bianchi-reticolari (striate, papulari, a placca), o rossi-atrofici/erosivi (erosioni, ulcere, bolle).

Le lesioni reticolari e papulari sono le manifestazioni cliniche più comuni e più caratteristiche con un aspetto di linee che si intrecciano e congiungono tra di loro (strie di Wickham), mentre le lesioni a placca possono essere confuse con lesioni leucoplasiche. I quadri reticolari, papulari o a placca, pur modificando di aspetto e arrivando in alcuni casi a estendersi per l'intero cavo orale, raramente possono dare sintomatologia, e sembrano riflettere la forma quiescente della malattia (Figura 7).

Le lesioni atrofico-erosive invece sono spesso sintomatiche e l'epitelio assottigliato sembra ri-



Figura 7. Lesioni reticolari in *Oral Lichen Planus*



Figura 8. Lesioni atrofico-erosive in *Oral Lichen Planus*

flettere la forma attiva della reazione lichenoida [37,47] (Figura 8).

Le più frequenti localizzazioni delle lesioni sono la mucosa orale posteriore, il dorso della lingua, la gengiva e il vermiglio del labbro inferiore [48]. Nel circa 10% dei casi la reazione lichenoida risulta confinata alla gengiva aderente dando origine a un quadro definito “gengivite desquamativa” [49].

Diagnosi

Le caratteristiche cliniche delle lesioni lichenoidi, soprattutto quando si presentano in forma bilaterale e con i classici reticoli sono fortemente orientative per una diagnosi di *Oral Lichen Planus* [48]. Tuttavia manifestazioni così caratteristiche si presentano in una bassa percentuale di casi per cui è sempre raccomandata l'esecuzione di un esame istologico mediante prelievo biotico di una zona rappresentativa della lesione.

La diagnosi di reazione lichenoida impone la presenza di un quadro istologico specifico, caratterizzato dalla presenza di un denso infiltrato infiammatorio disposto al di sotto dello strato basale e composto prevalentemente da linfociti, segni di interruzione dello strato basale e presenza di corpi di Civatte [38] (Figura 9).

L'immunofluorescenza diretta, indirizzata a mettere in evidenza depositi di fibrinogeno a livello della membrana basale o dei corpi di Civatte, viene solitamente eseguita in presenza di quadri erosivi e/o bollosi sospetti per patologie bollose [50].

La classificazione e la distinzione tra OLP e OLL si basa principalmente sulla clinica. Per definire un *Oral Lichen Planus* devono necessariamente essere presenti manifestazioni cliniche bilaterali, simmetriche e con la presenza di strie di Wickham [51].

Le OLL sono classificate in quanto lesioni monolaterali o lesioni erosive in assenza di strie di Wickham [38].

La relazione tra OLL e fattore causale viene dimostrata a posteriori nel momento in cui si assiste alla scomparsa della lesione dopo allontanamento del presunto fattore causale [33] (Figure 10 e 11). In altri casi la OLL viene classificata nel momento in cui si trova associata ad

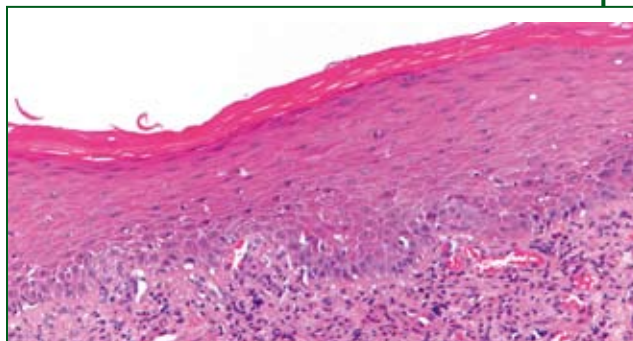


Figura 9. OLP: quadro istologico con presenza di infiltrato infiammatorio a banda, Corpi di Civatte e interruzione della membrana basale



Figura 10. Lesione lichenoida da contatto



Figura 11. Scomparsa della lesione dopo la rimozione del restauro in amalgama

Autore, anno [rif]	Pazienti con OLP	Casi di carcinoma squamocellulare	% trasformazione maligna	Follow-up (anni)	% trasformazione maligna/anno
Holmstrup, 1988 [54]	611	9	1,5	7,5	0,20
Gandolfo, 2004 [55]	402	9	2,2	4,9	0,44
Rodstrom, 2004 [56]	1.028	5	0,5	6,8	0,07

Tabella IV. Lichen planus e rischio di trasformazione maligna

altre patologie che potrebbero essere responsabili della reazione lichenoidale; facciamo riferimento alle OLL in pazienti con tiroidite di Hashimoto, o con patologie sistemiche quali lupus eritematoso sistemico, o in pazienti affetti da GvHD. Si definisce OLL idiopatica la lesione lichenoidale che non rientra nei quadri sopra descritti; tale forma è la più frequente lesione che si incontra nella pratica odontoiatrica [33].

Deve essere poi menzionata anche la displasia lichenoidale (DL), cioè una OLL in cui vengono riscontrati segni di displasia all'esame istologico e che è considerata da molti Autori un'entità distinta con un rischio di trasformazione maligna molto elevato [52].

Evoluzione

Il lichen è una patologia cronica e se non viene individuata la causa, raramente va incontro a remissione spontanea, ma presenta andamenti altalenanti per quanto riguarda la morfologia delle lesioni e la sintomatologia clinica [39].

Una caratteristica unica tra le patologie autoimmuni del cavo orale e ancora oggi molto controversa sembra essere la potenzialità del lichen di andare incontro a trasformazione maligna [53]. Effettivamente la *World Health Organization* (WHO) ha incluso nel 1997 il lichen planus tra i disordini potenzialmente maligni [36], ma ancora non esistono studi affidabili in grado di quantificare la portata di questo rischio e se esso è significativamente più elevato rispetto alla popolazione generale [15].

Tre importanti studi retrospettivi indipendenti hanno indicato una percentuale di trasformazione maligna attorno all'1%, con un tasso di trasformazione dello 0,2-0,4% per anno [54-56] (Tabella IV).

Secondo alcuni Autori, i pazienti con lesioni atrofico-erosive presenterebbero un rischio più elevato, mentre per altri il rischio sembra essere indipendente dall'aspetto clinico [55,57].

Uno dei maggiori problemi in tutti gli studi longitudinali atti a quantificare la probabilità di cancerizzazione nel tempo dell'*Oral Lichen Planus* è la mancanza di criteri oggettivi che forniscano una diagnosi iniziale certa di *Oral Lichen Planus* nei pazienti che hanno poi sviluppato un cancro nel cavo orale.

Il problema si presenta soprattutto nelle OLL, quando cioè le lesioni sono isolate e l'esame istologico talvolta non è in grado di distinguere un infiltrato lichenoidale "aggressivo" tipico delle OLL, da un infiltrato linfocitario "di difesa" che si può riscontrare in alcune forme pre-neoplastiche quali le leuco/eritroplachie; in questi casi, è molto difficile una corretta diagnosi differenziale tra OLL e leuco/eritroplachia, e quindi, in caso di progressione neoplastica della lesione, è molto difficile stabilire se il tumore si sia sviluppato a partire da una lesione lichenoidale o da una leuco/eritroplachia [52]. Questa confusione nella diagnosi iniziale in lesioni poi esitate in tumori ha portato ad avere in letteratura dati molto discordanti. Alcuni Autori considerano le OLL lesioni a bassissimo rischio di trasformazione maligna, sostenendo che le lesioni esitate in tumori sarebbero in realtà forme di leuco/eritroplachie mal interpretate, mentre altri riportano percentuali di rischio quasi sovrapponibili alle leuco/eritroplachie, con un rischio aumentato soprattutto per quadri di displasia lichenoidale (DL).

Un discorso a parte meritano le OLL in pazienti con GvHD che hanno subito un trapianto di midollo, in cui l'incidenza di carcinoma squamoso del cavo orale è significativamente superiore rispetto alla popolazione generale [42].

Malattie bollose

Le malattie bollose del cavo orale sono un gruppo di patologie accomunate dalla presenza di bolle all'interno della mucosa del cavo orale.

Tali patologie differiscono tra loro per il tipo di bersaglio del sistema immunitario e per la diversa evoluzione della malattia a seconda dei diversi distretti extra-orali interessati.

Gruppo pemfigo

Le forme di pemfigo che più frequentemente interessano il cavo orale sono rappresentate dal pemfigo vulgaris e dal pemfigo paraneoplastico, una variante riscontrata in pazienti con tumori a carico del sistema linfoproliferativo [58].

Patogenesi

Si caratterizza per la produzione di anticorpi diretti verso i domini extracellulari delle desmogleine (Dsg), le proteine di adesione tra i cheratinociti, costituenti i desmosomi [59].

I desmosomi sono complessi di proteine che garantiscono l'integrità dell'epitelio attraverso una stretta connessione tra cellula e cellula; l'epitelio orale esprime prevalentemente la Dsg3, mentre a livello cutaneo viene espressa anche la Dsg1 oltre che la Dsg3 [60].

Queste differenze tra epitelio orale e cutaneo condizionano le manifestazioni cliniche del pemfigo in cui la produzione di autoanticorpi contro la Dsg3 produrrà fenomeni bollosi esclusivamente a livello orale in quanto a livello cutaneo l'integrità sarà mantenuta dalla Dsg1, mentre la produzione di anticorpi contro entrambe le desmogleine determinerà la comparsa di bolle in sede sia orale sia cutanea.

Il fattore scatenante in grado di portare a una perdita di tolleranza verso i domini extracellulari delle desmogleine rimane tuttora incerto. Sono stati chiamati in causa alcuni farmaci tiolici (penicillamina, captopril ed enapril) e non tiolici (penicilline, cefalosporine, piroxicam) [61].

Alcuni Autori hanno anche ipotizzato una causa virale, in particolare sostenuta da Herpes Virus [62], mentre a livello genetico si è dimostrata un'associazione tra pemfigo e antigeni HLA di classe II del tipo DR4, DRw14 e DQB10503 [63].

Gruppo pemfigoide

Il gruppo pemfigoide è costituito da una serie di patologie autoimmunitarie caratterizzate anch'esse dalla formazione di bolle ma, a differenza del pemfigo, a localizzazione sottoepiteliale, cioè tra epitelio e membrana basale.

Patogenesi

Nel gruppo pemfigoide gli anticorpi sono diretti contro alcuni antigeni proteici che compongono il sistema di adesione emi-desmosomiale, cioè la connessione tra cheratinociti dello strato basale e la membrana basale. Storicamente, il termine pemfigoide caratterizzava due gruppi di patologie tra loro distinte: il pemfigoide bolloso con interessamento esclusivamente cutaneo e il pemfigoide delle membrane mucose con interessamento mucoso. Ultimamente si è soliti distinguere all'interno di quest'ultimo gruppo tre varianti principali: una con interessamento esclusivo delle mucose orali (pemfigoide "benigno" delle mucose, la forma più frequente), una variante con interessamento tanto orale quanto cutaneo e/o oculare e/o laringeo



Figura 12. Lesioni bollose della mucosa del cavo orale



Figura 13. Segno di Nikolsky: applicazione di una leggera pressione su mucosa apparentemente "sana"



Figura 14. Segno di Nikolsky: Comparsa dopo pochi secondi di lesione bollosa indotta

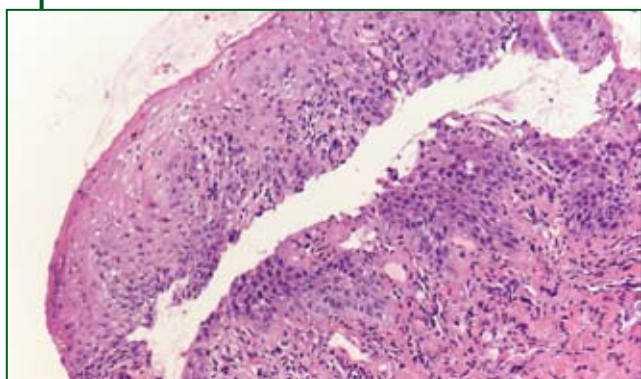


Figura 15. Pemfigo Vulgaris: aspetto istologico con bolla intraepiteliale

(pemfigoide cicatriziale), e una variante simile alla precedente ma senza interessamento cutaneo (pemfigoide anti-laminina V).

Clinica

Spesso la mucosa orale è la prima sede interessata sia nel gruppo pemfigo sia nel gruppo pemfigoide. La patologia esordisce a livello della mucosa con la formazione di bolle più o meno estese, che possono insorgere in qualsiasi zona del cavo del orale (Figura 12). Rompendosi, le bolle danno luogo a erosioni e ulcere dolorose che si coprono rapidamente di una patina fibrinosa bianco grigiastra [64].

Il coinvolgimento delle gengive non sempre si manifesta sottoforma di bolle o vescicole, ma spesso esordisce con un quadro di gengivite desquamativa in cui le gengive appaiono eritematose, con strie biancastre, occasionalmente associate a erosioni o a zone ulcerate, manifestazioni queste che possono anche essere riscontrabili in altre patologie non bollose del cavo orale [49,65].

Diagnosi

Di fronte a un quadro clinico caratterizzato dalla presenza di bolle all'interno del cavo orale, l'orientamento diagnostico deve essere rivolto verso il pemfigo o il pemfigoide, senza però escludere la possibilità che ci si trovi di fronte ad altre patologie come lichen planus bolloso, l'eritema multiforme o il lupus eritematoso, anch'esse in grado di dare luogo alla formazione di bolle epiteliali [66].

Il segno di Nikolsky rappresenta un utile strumento diagnostico, con valori di sensibilità prossimi al 46% e di specificità intorno al 96% [67] (Figure 13 e 14).

La diagnosi certa si ottiene dall'esame biotico su tessuto prelevato in sede perilesionale. A livello istologico è possibile evidenziare la presenza di bolle intraepiteliali (acantolisi) nel pemfigo e di bolle sottoepiteliali nel pemfigoide associate a un tessuto infiammatorio misto aspecifico in sede submucosa (Figure 15 e 16).

La diagnosi definitiva deriva dall'immunofluorescenza diretta del campione che mette in evidenza gli autoanticorpi disposti a rete di pescatore all'interno dell'epitelio nel gruppo pemfigo, e con aspetto lineare lungo la membrana basa-

le nel gruppo pemfigoide [64,65] (Figure 17 e 18).

Evoluzione

Entrambe le patologie si caratterizzano per un andamento cronico. Le lesioni del cavo orale generalmente guariscono entro poche settimane ripresentandosi con cadenza variabile da soggetto a soggetto. Quello che differisce tra i due gruppi di patologie è il diverso interessamento extra-orale che condiziona anche la diversa evoluzione e gravità delle due patologie.

Il gruppo pemfigo è caratterizzato da un frequente interessamento della cute, dove le bolle possono assumere un andamento anche grave se particolarmente estese (Figura 19). Un tempo il pemfigo era una malattia potenzialmente letale, poiché l'estensione delle bolle cutanee e mucose poteva portare a disidratazione, squilibrio elettrolitico e a gravi sovrainfezioni che esponevano il paziente al rischio di setticemia [68].

Il gruppo pemfigoide si caratterizza invece per il possibile interessamento oculare e laringeo oltre che cutaneo.

Gli esiti cicatriziali a livello oculare secondari alla guarigione della bolla, possono portare alla fusione della sclera con la congiuntiva palpebrale (simblefaron) o delle due palpebre insieme (anchiloblefaro). Le congiuntive possono poi invertirsi (entropion) con rischio di irrita-

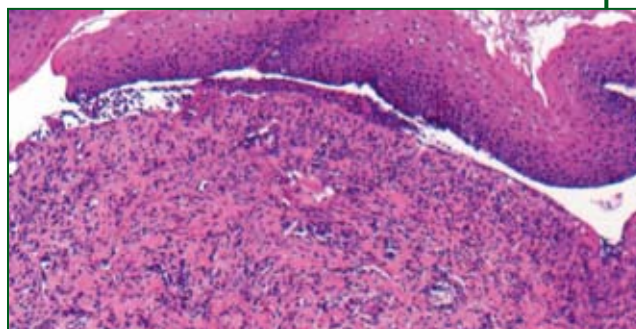


Figura 16. Pemfigoide delle membrane mucose: aspetto istologico con bolla sub-epiteliale

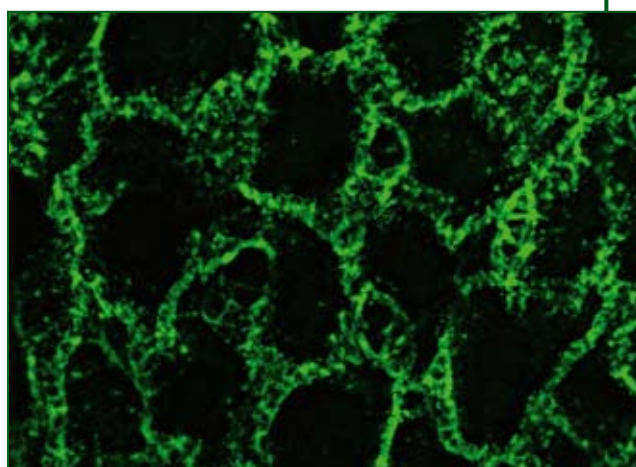


Figura 17. Pemfigo Vulgaris: immunofluorescenza diretta con deposito intercellulare di IgG (caratteristico aspetto a rete di pescatore)



Figura 19. Pemfigo Vulgaris: Lesioni cutanee

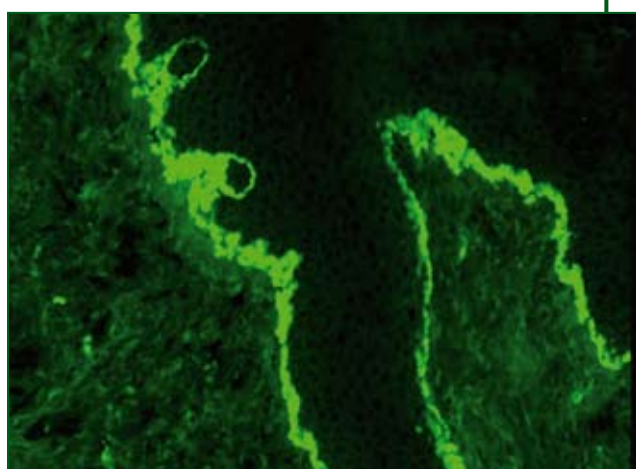


Figura 18. Pemfigoide delle membrane mucose: Immunofluorescenza diretta con deposito lineare e continuo di IgG lungo la membrana basale

		Interessamento orale	Interessamento extraorale	Prognosi	Antigene bersaglio
Gruppo pemfigo	Pemfigo volgare	Comune, spesso prima manifestazione	Segue l'interessamento cutaneo, a volte severo	Buona se trattata, a volte fatale	Desmogleina 3 (orale) e 1 e 3 (cutaneo)
	Pemfigo farmaco-indotto	Comune	Segue l'interessamento cutaneo, a volte severo	Buona dopo sospensione del farmaco responsabile	Prevalentemente desmogleina 3
	Pemfigo paraneoplastico	Comune, quadro severo	Spesso severo e polimorfo	Infausta	Desmogleina 3, desmoplachina 1, desmoplachina 2, evoplachina, bp230 e altre
Gruppo pemfigoide	Pemfigoide delle membrane mucose orali	Obbligato	Assente	Ottima	230 kDa (bp1 Ag) 180 kDa (bp2 Ag) laminina 5 e 6, subunità $\alpha 6$ dell'integrina 168 kDa
	Pemfigoide cicatriziale	Comune	Possibile interessamento oculare e laringeo, possibile interessamento cutaneo	Ottima a livello orale, possibili complicazioni oculari o laringee	230 kDa (bp1 Ag) 180 kDa (bp2 Ag) subunità $\beta 4$ dell'integrina, laminina 5
	Pemfigoide anti-laminina 5	Comune	Possibile interessamento oculare e laringeo, possibile interessamento cutaneo	Ottima a livello orale, possibili complicazioni oculari o laringee	Laminina 5

Tabella V. Manifestazioni cliniche ed evoluzione delle diverse malattie bollose [72-79]

zioni e cecità. Allo stesso modo, a livello laringeo possono residuare gravi deficit fonatori [69-71] (Tabella V e VI).

La Tabella VI riassume le caratteristiche cliniche ed evolutive delle diverse malattie autoimmunitarie del cavo orale.

Terapia delle diverse patologie autoimmunitarie

La terapia delle patologie autoimmunitarie del cavo orale, così come di quelle che interessano altri organi o apparati, si avvale dell'uso di farmaci ad attività immunosoppressiva tra i quali i corticosteroidi, che sono da sempre quelli maggiormente utilizzati.

L'utilizzo dei corticosteroidi trova indicazione in tutte le patologie precedentemente trattate, seppur con finalità diverse.

Nelle patologie bollose del gruppo pemfigo e pemfigoide, la somministrazione è finalizzata a ottenere la risoluzione del processo acuto o come terapia di mantenimento in caso di andamento subacuto.

Nell'eritema multiforme e nell'aftosi invece essa è finalizzata ad accelerare la risoluzione delle manifestazioni cliniche o a meglio controllare la sintomatologia dell'evento acuto.

Nell'*Oral Lichen Planus*, al contrario, essa trova indicazione solamente in presenza di quadri atrofici fortemente sintomatici e per brevi periodi di tempo, in quanto non è in grado in alcun modo di influenzare il decorso del processo ma al contrario può aumentarne il rischio di trasformazione maligna.

Patologia	Andamento	Clinica	Diagnosi	Istologia	Immunofluorescenza	Evoluzione
Gruppo pemfigo	Subacuto/cronico	Bolle, ulcere ricoperte di fibrina	Istologica con immunofluorescenza diretta	Bolla intraepiteliale	IgG e C3 intraepiteliale a rete di pescatore	Coinvolgimento cutaneo
Gruppo pemfigoide	Subacuto/cronico	Bolle, ulcere ricoperte di fibrina	Istologica con immunofluorescenza diretta	Bolla subepiteliale	IgG e C3 lineari lungo la membrana basale	Coinvolgimento congiuntivale e laringeo con possibili esiti cicatriziali
OLP/OLL	Cronico, guarigione se individuato il fattore causale	Lesioni bianche reticolari e/o aree rosse atrofico-erosive	Clinica e istologica	Infiltrato linfocitario a banda sottopiteliale, segni di interruzione della membrana basale, corpi di Civatte	C3 e fibrinogeno lineari lungo la membrana basale	Possibile trasformazione maligna
Eritema multiforme	Acuto	Eritemi, erosioni, bolle, ulcere orali, lesioni cutanee polimorfe	Clinica e anamnestica	Non diagnostica	Non diagnostica	Remissione completa in EM minor e EM major, importante compromissione sistemica in SJS e TEN
Aftosi ricorrente	Acuto recidivante	Ulcere dai margini netti ovoidali coperte da pseudomembrana giallastra con alone periferico eritematoso	Clinica	Non diagnostica	Non diagnostica	Remissione completa con possibili recidive, possibili esiti cicatriziali, nell'aftosi maggiore

Tabella VI. Caratteristiche riassuntive delle diverse malattie autoimmunitarie del cavo orale

C3 = frazione del complemento C3; EM = eritema multiforme; OLL = *Oral Lichenoid Lesions*; OLP = *Oral Lichen Planus*; SJS = sindrome di Steven Johnson; TEN = necrolisi epidermica tossica

A seconda dell'estensione e della gravità delle lesioni oltre che delle condizioni generali del paziente, la terapia corticosteroidica si avvale di farmaci a uso locale o a uso sistemico.

L'uso topico è indicato in caso di lesioni lievi e limitate in estensione. Clobetasolo propionato 0,05% sotto forma di pomata è uno dei farmaci più utilizzati insieme a triamcinolone acetone 0,1%, a fluocinolone acetone 0,1% e a fluocinolone 0,05% [80].

In caso di lesioni lievi ma diffuse in tutto il cavo orale è preferibile utilizzare una preparazione liquida a uso collutorio: la più indicata è betametasona disodio fosfato sotto forma di compresse effervescenti da sciogliere in acqua [81].

La terapia topica ha il vantaggio di agire direttamente sulla lesione con un assorbimento sistemico limitato e quindi con limitati effetti collaterali.

In caso di lesioni resistenti o dipendenti dai corticosteroidi è indicato l'uso di altri immunosoppressori topici quali ciclosporina, sotto forma di sciacqui o in basi adesive, o tacrolimus sotto forma di pomata [82,83].

La terapia sistemica con corticosteroidi deve essere utilizzata in presenza di manifestazioni cliniche rilevanti o come seconda scelta in caso di insuccesso della terapia topica.

Il farmaco maggiormente utilizzato è prednisone, il quale deve essere somministrato secondo un dosaggio crescente fino al completo controllo della sintomatologia, poi secondo un dosaggio di manteni-

Trattamento	Classi di farmaci	Principi attivi	Preparazione e dosaggio	Controindicazioni e reazioni avverse
Topico	Corticosteroidi	Clobetasolo propionato	Pomata 0,05% 3 applicazioni/die	Candidosi orale
		Triamcinolone acetonide	Gel 0,1% 3 applicazioni/die	Candidosi orale
		Fluocinolone acetonide	Crema 0,01% 3 applicazioni/die	Candidosi orale
		Betametasona disodio fosfato	Cpr eff. 0,5-1 mg 3 sciacqui/die	Candidosi orale
	Inibitori della calcineurina	Ciclosporina	100 mg/ml 50-1500 mg/die in sciacqui	Candidosi orale
Tacrolimus		Pomata 0,03% o 0,1% 3 applicazioni/die	Candidosi orale, aumentato rischio di OSCC	
Sistemico	Corticosteroidi	Prednisone	Cpr 40-80 mg/die	Ipertensione arteriosa, diabete, osteoporosi, cataratta, aumento di peso, insonnia, alterazione dell'umore, candidosi orale
	Antimalarici	Idrossiclorochina	Cpr 200-400 mg/die	Induzione lesioni lichenoidi da Raggi UV
	Chemioterapici	Dapsone	Cpr 50-100 mg/die	Emolisi, epatite tossica, agranulocitosi, ittero
	Immunosoppressori	Azatioprina	Cpr 50-100 mg/die	Depressione midollare, infezioni, facilità a emorragie, candidosi orale
		Micofenolato	Cpr 2 g/die	Depressione midollare, rischio di carcinoma cutaneo, linfoma, leucoencefalopatia
		Metotrexate	Cpr 10-25 mg/settimana	Epato/nefrotossicità, stomatite ulcerativa, depressione midollare

Tabella VII. Agenti terapeutici indicati nel trattamento delle diverse patologie autoimmunitarie del cavo orale

mento fino alla completa risoluzione clinica, e quindi con un dosaggio a scalare. Gli effetti collaterali più comuni si esprimono in alterazioni dell'umore, insonnia a cui possono associarsi ritenzioni di liquidi e ipertensione arteriosa. Controindicazioni alla terapia sistemica con corticosteroidi sono il diabete, l'osteoporosi, la cataratta, l'ipertensione arteriosa non controllata e una storia di ulcere gastro-duodenali [84].

La terapia sistemica alternativa in caso di lesioni resistenti o dipendenti dai corticosteroidi è rappresentata da altri farmaci immunosoppressori tra i quali il più utilizzato è azatioprina e a seguire metotrexato, ciclofosfamide e micofenolato, i quali possono anche essere associati ai corticosteroidi per ridurre il dosaggio e gli effetti collaterali [84].

Qualunque tipo di terapia immunosoppressiva si utilizzi, è imperativo associare sempre

Implicazioni per ulteriori ricerche

È auspicabile e necessario migliorare, mediante l'applicazione delle nuove tecniche biomolecolari oggi a nostra disposizione, la sensibilità diagnostica e terapeutica con particolare riferimento alle patologie bollose e la capacità prognostica in termine di rischio di trasformazione maligna con riferimento all'*Oral Lichen Planus*

una terapia antifungina a livello topico (nistatina sospensione orale o miconazolo gel) o sistemico (fluconazolo 50 mg/5 ml) al fine di prevenire sovrainfezioni legate allo sviluppo di *Candida* [85] (Tabella VII).

La review in breve	
Quesito clinico	Analisi degli aspetti eziopatogenetici, clinici, diagnostici, prognostici e terapeutici delle patologie autoimmunitarie del cavo orale
Tipo di revisione	Narrativa
Strumenti di ricerca della letteratura	PubMed, articoli pubblicati su riviste internazionali con impacta factor. Keywords: "oral cavity", "autoimmune diseases", "erythema multiforme", "aphthous stomatitis", "lichen planus", "pemphigus". Si è fatto inoltre riferimento ai principali testi specializzati integrati dalle competenze ed esperienze degli Autori
Conclusioni	Le patologie autoimmunitarie del cavo orale, pur essendo legate a uno stesso meccanismo patogenetico, costituiscono un gruppo di lesioni estremamente eterogeneo. La terapia di tali patologie si avvale dell'uso di farmaci ad attività immunosoppressiva tra i quali i corticosteroidi sono da sempre quelli maggiormente utilizzati. La modalità di somministrazione, topica o sistemica, è in relazione alla severità e all'estensione del quadro clinico e in ogni caso è imperativa l'associazione con antimicotici
Aree grigie	Rimangono ancora sconosciuti alcuni meccanismi immunologici che concorrono alla recidiva e alla cronicizzazione di alcune patologie. Esiste poi ancora troppa contraddizione tra i diversi Autori riguardo al rischio di trasformazione maligna con particolare riferimento all' <i>Oral Lichen Planus</i>

Bibliografia

1. Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: erythema multiforme. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 90-5
2. Wetter DA, Davis MD. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 45-53
3. Sanchis JM, Bagan JV, Gavalda C, Murillo J, Diaz JM. Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 747-52
4. Farthing PM, Maragou P, Coates M, Tatnall F, Leigh IM, Williams DM. Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 9-13
5. Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM, Sutherland S. Recurrent and continuous erythema multiforme--a clinical and immunological study. *Clin Exp Dermatol* 1985; 10: 58-67
6. Al-Johani KA, Fedele S, Porter SR. Erythema multiforme and related disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103: 642-54
7. Altenburg A, Krahl D, Zouboulis CC. Non-infectious ulcerating oral mucous membrane diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 242-57
8. Farthing P, Bagan JV, Scully C. Mucosal disease series. Number IV. Erythema multiforme. *Oral Dis* 2005; 11: 261-7

9. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC; SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-24
10. Imafuku S, Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Expression of herpes simplex virus DNA fragments located in epidermal keratinocytes and germinative cells is associated with the development of erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1997; 109: 550-6
11. Malmstrom M, Ruokonen H, Konttinen YT, Bergroth V, Segerberg-Konttinen M, Hietanen J et al. Herpes simplex virus antigens and inflammatory cells in oral lesions in recurrent erythema multiforme. Immunoperoxidase and autoradiographic studies. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 405-10
12. Kokuba H, Imafuku S, Huang S, Aurelian L, Burnett JW. Erythema multiforme lesions are associated with expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and qualitative alterations in the HSV-specific T-cell response. *Br J Dermatol* 1998; 138: 952-64
13. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356: 1587-91
14. Fukiwake N, Moroi Y, Urabe K, Ishii N, Hashimoto T, Furue M. Detection of autoantibodies to desmoplakin in a patient with oral erythema multiforme. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 238-41
15. Schifter M, Yeoh SC, Coleman H, Georgiou A. Oral mucosal diseases: the inflammatory dermatoses. *Aust Dent J* 2010; 55 (Suppl 1): 23
16. Osterne RL, Matos Brito RG, Pacheco IA, Alves AP, Sousa FB. Management of erythema multiforme associated with recurrent herpes infection: a case report. *J Can Dent Assoc* 2009; 75: 597-601
17. Ayangco L, Rogers RS, 3rd. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003; 21: 195-205
18. Herndon DN. Toxic epidermal necrolysis: a systemic and dermatologic disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 340-2
19. Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers. *Dermatol Ther* 2010; 23: 281-90
20. Scully C, Porter S. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 21-7
21. Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management. *Aust Dent J* 2007; 52: 10-5
22. Greenberg MS, Pinto A. Etiology and management of recurrent aphthous stomatitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5: 194-8
23. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N Engl J Med* 2006; 355: 165-72
24. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin Evid (Online)* 2007 Jun 1; pii: 1303
25. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 198-206
26. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O et al. Behcet's disease--a contemporary review. *J Autoimmun* 2009; 32: 178-88
27. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4: 10-20
28. Tilliss TS, McDowell JD. Differential diagnosis: is it herpes or aphthous? *J Contemp Dent Pract* 2002; 3: 1-15
29. Rogers RS, 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83
30. Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment. *J Am Dent Assoc* 1996; 127: 1202-13
31. Savage NW, McCullough MJ. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J* 2005; 50: S40-S44

32. Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsone. *Arch Dermatol* 2009; 145: 273-6
33. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103 Suppl:S25 e1-e12
34. Bidarra M, Buchanan JA, Scully C, Moles DR, Porter SR. Oral lichen planus: a condition with more persistence and extra-oral involvement than suspected? *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 582-6
35. Scully C, el-Kom M. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol* 1985; 14: 431-58
36. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2009; 45: 317-23
37. Scully C, Carrozzo M. Oral mucosal disease: Lichen planus. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 15-21
38. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 507-12
39. Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, Gandolfo S, Argiolas MR, Bertolusso G et al. Course of oral lichen planus: a retrospective study of 808 northern Italian patients. *Oral Dis* 2009; 15: 235-43
40. Gandolfo S, Carrozzo M, Pagano M. Oral lichenoid lesions: what are they? *Oral Oncol* 2004; 40: 1057-8
41. Sugerman PB, Faber SB, Willis LM, Petrovic A, Murphy GF, Pappo J et al. Kinetics of gene expression in murine cutaneous graft-versus-host disease. *Am J Pathol* 2004; 164: 2189-202
42. Montebugnoli L, Gissi DB, Marchetti C, Foschini MP. Multiple squamous cell carcinomas of the oral cavity in a young patient with graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010 Dec 14 [Epub ahead of print]
43. Carrozzo M. Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: lichen planus and other diseases. *Oral Dis* 2008; 14: 217-28
44. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122
45. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A et al. The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 350-65
46. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ: Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 2001;28:72
47. Carrozzo M, Thorpe R. Oral lichen planus: a review. *Minerva Stomatol* 2009; 58: 519-35
48. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 207-14
49. Scully C, Porter SR. The clinical spectrum of desquamative gingivitis. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 308-13
50. Helander SD, Rogers RS, 3rd. The sensitivity and specificity of direct immunofluorescence testing in disorders of mucous membranes. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 65-75
51. van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions; a critical appraisal with emphasis on the diagnostic aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: E310-E314
52. De Jong WF, Albrecht M, Banoczy J, van der Waal I. Epithelial dysplasia in oral lichen planus. A preliminary report of a Dutch-Hungarian study of 100 cases. *Int J Oral Surg* 1984; 13: 221-5
53. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA. Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation. *Oral Dis* 2008; 14: 229-43
54. Holmstrup P, Thorn JJ, Rindum J, Pindborg JJ. Malignant development of lichen planus-affected oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988; 17: 219-25

55. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol* 2004; 40: 77-83
56. Rodstrom PO, Jontell M, Mattsson U, Holmberg E. Cancer and oral lichen planus in a Swedish population. *Oral Oncol* 2004; 40: 131-8
57. Montebugnoli L, Farnedi A, Marchetti C, Magrini E, Pession A, Foschini MP. High proliferative activity and chromosomal instability in oral lichen planus. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 1140-4
58. Chung VQ, Moschella SL, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 745-62
59. Nishikawa T, Hashimoto T, Shimizu H, Ebihara T, Amagai M. Pemphigus: from immunofluorescence to molecular biology. *J Dermatol Sci* 1996; 12: 1-9
60. Shirakata Y, Amagai M, Hanakawa Y, Nishikawa T, Hashimoto K. Lack of mucosal involvement in pemphigus foliaceus may be due to low expression of desmoglein 1. *J Invest Dermatol* 1998; 110: 76-8
61. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16: 393-7
62. Takahashi I, Kobayashi TK, Suzuki H, Nakamura S, Tezuka F. Coexistence of Pemphigus vulgaris and herpes simplex virus infection in oral mucosa diagnosed by cytology, immunohistochemistry, and polymerase chain reaction. *Diagn Cytopathol* 1998; 19: 446-50
63. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun* 2000; 15: 67-73
64. Bagan J, Lo Muzio L, Scully C. Mucosal disease series. Number III. Mucous membrane pemphigoid. *Oral Dis* 2005; 11: 197-218
65. Scully C, Challacombe SJ. Pemphigus vulgaris: update on etiopathogenesis, oral manifestations, and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 397-408
66. Scott JE, Ahmed AR. The blistering diseases. *Med Clin North Am* 1998; 82: 1239-83
67. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Ruoppo E, Marasca F, Matarasso S. Nikolsky's sign on the gingival mucosa: a clinical tool for oral health practitioners. *J Periodontol* 2008; 79: 2241-6
68. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7: 221-8
69. Ahmed AR, Kurgis BS, Rogers RS, 3rd. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 987-1001
70. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002; 138: 370-9
71. Fleming TE, Korman NJ. Cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 571-91
72. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 236-40
73. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol* 2001; 144: 775-80
74. Korman NJ. New and emerging therapies in the treatment of blistering diseases. *Dermatol Clin* 2000; 18: 127-37
75. Korman NJ, Eyre RW, Zone J, Stanley JR. Drug-induced pemphigus: autoantibodies directed against the pemphigus antigen complexes are present in penicillamine and captopril-induced pemphigus. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 273-6

76. Anhalt GJ, Diaz LA. Prospects for autoimmune disease: Research advances in pemphigus. *JAMA* 2001; 285: 652-4
77. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med* 1990; 323: 1729-35
78. Chan LS, Yancey KB, Hammerberg C, Soong HK, Regezi JA, Johnson K et al. Immune-mediated subepithelial blistering diseases of mucous membranes. Pure ocular cicatricial pemphigoid is a unique clinical and immunopathological entity distinct from bullous pemphigoid and other subsets identified by antigenic specificity of autoantibodies. *Arch Dermatol* 1993; 129: 448-55
79. Dayan S, Simmons RK, Ahmed AR. Contemporary issues in the diagnosis of oral pemphigoid: a selective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88: 424-30
80. Carrozzo M, Gandolfo S. The management of oral lichen planus. *Oral Dis* 1999; 5: 196-205
81. Gonzalez-Moles MA, Morales P, Rodriguez-Archilla A, Isabel IR, Gonzalez-Moles S. Treatment of severe chronic oral erosive lesions with clobetasol propionate in aqueous solution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93: 264-70
82. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CE, Voorhees JJ. Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus. A double-blind analysis. *N Engl J Med* 1990; 323: 290-4
83. Shichinohe R, Shibaki A, Nishie W, Tateishi Y, Shimizu H. Successful treatment of severe recalcitrant erosive oral lichen planus with topical tacrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 66-8
84. Scully C, Eisen D, Carrozzo M. Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 287-306
85. Lodi G, Tarozzi M, Sardella A, Demarosi F, Canegallo L, Di Benedetto D et al. Miconazole as adjuvant therapy for oral lichen planus: a double-blind randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1336-41