

# Indice

## Sezione 1

### Lesioni differenziate per colore

#### Capitolo 1

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lesioni bianche</b> .....                                                                                 | 3  |
| Andrea Sardella, Giovanni Lodi, Elena Varoni,<br>Paolo Giacomo Arduino, Alessio Gambino, Roberto Broccoletti |    |
| Descrizione della lesione elementare .....                                                                   | 3  |
| Lesioni bianche di origine traumatica .....                                                                  | 4  |
| Lesioni bianche di componente genetica .....                                                                 | 7  |
| Lesioni bianche di origine autoimmune .....                                                                  | 10 |
| Lesioni bianche di origine infettiva .....                                                                   | 13 |

#### Capitolo 2

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lesioni rosse</b> .....                                                                                            | 19 |
| Francesco Spadari, Umberto Romeo, Alessandro Del Vecchio,<br>Federica Rocchetti, Matteo Pellegrini, Federica Pulicari |    |
| Descrizione della lesione elementare .....                                                                            | 19 |
| Lesioni rosse di origine traumatica .....                                                                             | 21 |
| Lesioni rosse di origine infettiva .....                                                                              | 23 |
| Lesioni rosse di origine autoimmune .....                                                                             | 30 |
| Lesioni rosse di origine vascolare .....                                                                              | 35 |

#### Capitolo 3

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lesioni pigmentate</b> .....                                               | 41 |
| Marco Meleti, Paolo Vescovi                                                   |    |
| Descrizione della lesione elementare .....                                    | 42 |
| Lesioni e condizioni associate alla deposizione<br>di pigmenti endogeni ..... | 43 |
| Lesioni e condizioni associate alla deposizione<br>di pigmenti esogeni .....  | 51 |

## Sezione 2

### Lesioni differenziate per morfologia

#### Capitolo 4

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lesioni ulcerative</b> .....                                                                    | 61 |
| Silvio Abati, Monica Pentenero, Samuele Sutera                                                     |    |
| Definizione e fisiopatologia delle ulcerazioni orali .....                                         | 62 |
| Patologie infettive caratterizzate da ulcerazioni orali .....                                      | 63 |
| Patologie traumatiche, immunomediate e sistemiche<br>caratterizzate dalla presenza di ulcere ..... | 65 |
| Condizioni neoplastiche caratterizzate<br>da ulcerazioni orali .....                               | 71 |
| Diagnosi .....                                                                                     | 71 |
| Trattamento .....                                                                                  | 73 |

#### Capitolo 5

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Neoformazioni mucose orali</b> .....                                                          | 77 |
| Lorenzo Lo Muzio, Michele Giuliani, Carlo Lajolo, Romeo Patini,<br>Gioele Gioia, Gennaro Musella |    |
| Cisti dermoidi (CD) ed epidermoidi (CE) .....                                                    | 77 |
| Cisti gengivali del neonato .....                                                                | 79 |
| Emangioma infantile .....                                                                        | 79 |
| Epulide congenita .....                                                                          | 81 |
| Fibroma traumatico .....                                                                         | 81 |
| Granuloma piogenico .....                                                                        | 82 |
| Linfangioma .....                                                                                | 83 |
| Mucocele orale .....                                                                             | 85 |
| Papillomavirus .....                                                                             | 86 |
| Rabdomiosarcoma .....                                                                            | 87 |

**Capitolo 6****Neoformazioni dei tessuti profondi** ..... 91

Gianfranco Favia, Luisa Limongelli

Lesioni non neoplastiche non odontogene ..... 92

Lesioni non neoplastiche odontogene ..... 97

Lesioni neoplastiche non odontogene ..... 103

Lesioni neoplastiche odontogene ..... 104

**Sezione 3****Lesioni non mucosali****Capitolo 7****Malattie delle ghiandole salivari** ..... 111

Giuseppe Colella, Lorenzo Azzi, Roberta Magliulo, Vittorio Maurino

Embriologia, anatomia e fisiologia ..... 111

Semeiotica delle ghiandole salivari ..... 112

Alterazioni del flusso salivare ..... 113

Malattie congenite delle ghiandole salivari ..... 115

Malattie infettive delle ghiandole salivari ..... 116

Patologie infiammatorie delle ghiandole salivari ..... 121

Malattie autoimmuni delle ghiandole salivari ..... 123

Sialoadeniti ostruttive ..... 124

Anomalie vascolari congenite ..... 129

Neoplasie delle ghiandole salivari ..... 132

Malattie sistemiche e ghiandole salivari ..... 136

Coinvolgimento ghiandolare nelle terapie  
oncologiche ..... 137**Capitolo 8****Linfoadenopatie cervicali** ..... 139

Amerigo Giudice

Anatomia e fisiologia ..... 139

Epidemiologia ..... 140

Patogenesi ..... 140

Eziologia ..... 141

Diagnosi ..... 144

Trattamento ..... 149

Prognosi e follow-up ..... 150

Conclusioni ..... 150

**Sezione 4****Focus on****Capitolo 9****Manifestazioni orali di natura infettiva  
(virali, batteriche, fungine)** ..... 155

Maria Contaldo, Rosario Serpico

Patologie a eziologia virale ..... 156

Patologie a eziologia batterica ..... 161

Patologie a eziologia micotica ..... 165

Conclusioni ..... 167

**Capitolo 10****Malattie immunomediate** ..... 169Stefania Leuci, Davide Gissi, Daniela Adamo,  
Andrea Gabusi, Michele Davide Mignogna

Reazioni immunoallergologiche ..... 169

Malattie bollose autoimmuni ..... 176

Mucosite plasmacellulare ..... 182

Granulomatosi orofacciali immunomediate ..... 183

Eritema multiforme ..... 187

Stomatite aftosa ricorrente ..... 189

Lichen planus e lesioni lichenoidi orali ..... 192

**Capitolo 11****Il paziente emato-oncologico** ..... 195

Elena Bardellini, Alessandra Majorana

Complicanze immediate ..... 197

Complicanze tardive ..... 208

**Capitolo 12****Pazienti con disturbi del comportamento  
alimentare e stati carenziali** ..... 213

Katia Rupel, Giulia Ottaviani, Matteo Biasotto

Classificazione ..... 213

Eziologia e patogenesi ..... 214

Epidemiologia ..... 214

Clinica ..... 215

Manifestazioni orali associate ..... 215

Diagnosi ..... 222

Terapia ..... 222

**Capitolo 13****Sindromi congenite, malattie geneticamente determinate ed ereditarie**

..... 225

Marco Mascitti, Lucrezia Togni, Paolo Maria Antonio Staffinati,  
Andrea Santarelli

Condizioni a prevalente coinvolgimento dei tessuti molli . 226

Condizioni a prevalente coinvolgimento dei tessuti duri . 233

Diagnosi . 240

Terapia . 241

**Capitolo 14****Public health issues: infezione da human papilloma virus (HPV), abitudini viziate e reazioni avverse a farmaci in età evolutiva**

..... 243

Giuseppina Campisi, Vera Panzarella, Martina Coppini

Infezione da HPV in età evolutiva . 244

Parafunzioni orali in età evolutiva . 247

Reazioni avverse a farmaci e a sostanze topiche . 250

# Lesioni bianche

Andrea Sardella, Giovanni Lodi, Elena Varoni,  
Paolo Giacomo Arduino, Alessio Gambino,  
Roberto Broccoletti

Una lesione del cavo orale appare bianca principalmente per modificazioni istologiche dell'epitelio, che alterano le modalità di riflessione, diffusione e trasmissione della luce. In condizioni fisiologiche, la mucosa orale presenta un colorito roseo poiché l'epitelio, relativamente sottile e poco cheratinizzato, consente la parziale trasparenza dei tessuti e la visibilità della vascolarizzazione del connettivo sottostante. Quando si sviluppa una lesione bianca, uno dei meccanismi più frequenti è l'aumento della produzione di cheratina, cioè l'ipercheratosi. La cheratina, essendo una sostanza opaca, riflette maggiormente la luce e riduce la trasparenza della mucosa; di conseguenza, il normale colore rosato determinato dai vasi sanguigni sottostanti risulta mascherato. A tale fenomeno può associarsi un ispessimento dell'epitelio, come nell'acantosi, che contribuisce ulteriormente a schermare il tessuto connettivo. In altri casi, si osservano alterazioni della maturazione epiteliale, come la paracheratosi, in cui le cellule superficiali mantengono il nucleo, o l'ortocheratosi, caratterizzata da uno strato corneo particolarmente compatto. Entrambe queste condizioni aumentano l'opacità della superficie. Anche alterazioni intracellulari o intercellulari, come edema e disorganizzazione strutturale,

possono modificare la diffusione della luce, accentuando l'aspetto biancastro della lesione. In sintesi, il colore bianco di una lesione orale è il risultato della combinazione di ipercheratosi, ispessimento epiteliale e riduzione della trasparenza tissutale, con conseguente attenuazione della visibilità del colorito vascolare sottostante.<sup>1</sup>

Nel presente capitolo verranno approfonditi gli aspetti eziopatogenetici, clinici, classificativi e diagnostico-terapeutici delle principali lesioni bianche del cavo orale in età pediatrica.

## Descrizione della lesione elementare

Le lesioni elementari bianche del cavo orale vengono distinte in base al loro aspetto clinico.

Le *macchie* sono alterazioni esclusivamente cromatiche, non rilevate e quindi non palpabili. La superficie della mucosa resta liscia e non vi è aumento di spessore; il colore bianco è dovuto generalmente a fenomeni come ipercheratosi o modificazioni dell'epitelio che alterano la trasparenza dei tessuti. Possono essere solitarie, multiple o associate ad altre alterazioni patologiche.

**1.1** Lesioni elementari bianche del cavo orale in età pediatrica e relative condizioni patologiche associate.

| Lesione elementare       | Descrizione clinica                                                             | Principali patologie pediatriche associate                               |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>Macchia</b>           | Alterazione circoscritta del colore della mucosa, non rilevata né depressa      | Trauma cronico, candidosi orale, cheratosi superficiale                  |
| <b>Placca/papula</b>     | Lesione bianca circoscritta, rilevata sul piano mucoso, palpabile               | Lichen planus orale, iperplasia epiteliale focale, cheratosi traumatiche |
| <b>Lesione verrucosa</b> | Lesione esofitica a superficie digitata o “a cavolfiore”, sessile o pedunculata | Papilloma squamoso, condiloma acuminato, lesioni HPV-correlate           |

Le *placche* sono descritte come un’alterazione circoscritta >3 mm di diametro, rilevata sul piano mucoso e solitamente ben delimitata. Risultano palpabili e derivano da un ispessimento localizzato dell’epitelio o da una proliferazione cellulare.

Per *papula*, invece, si intende un’alterazione circoscritta rilevata sul piano mucoso, solitamente molto piccola (diametro ≤3 mm). Si distinguono dalle placche solo per le dimensioni e per il fatto che spesso sono multiple, con tendenza a confluire.

Le *lesioni verrucose*, sebbene non rientrino nella definizione classica di lesione elementare, vengono incluse nella presente trattazione per completezza, considerando che alcune condizioni patologiche in età pediatrica possono manifestarsi con tale morfologia. Si presentano come alterazioni rilevate sul piano mucoso, con superficie cosiddetta “a cavolfiore” o con digitazioni più o meno fini. Possono essere sessili (a larga base di impianto) o peduncolate (a sottile base di impianto). Sono dovute a una marcata proliferazione epiteliale con ipercheratosi e papillomatosi, e possono essere associate, per esempio, a infezioni da HPV (*Human Papilloma Virus*) o ad altre condizioni proliferative dell’epitelio.

La Tabella 1.1 sintetizza le principali lesioni elementari orali di colore bianco osservabili in età pediatrica, ponendole in relazione con le rispettive condizioni patologiche sottostanti.<sup>2</sup>

**1.2** Classificazione delle principali condizioni patologiche associate a lesioni bianche del cavo orale in età pediatrica.

| Gruppo             | Condizioni                                | Caratteristiche cliniche    | Elementi distintivi |
|--------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| <b>Traumatiche</b> | <i>Morsicatio</i> , cheratosi, linea alba | Bianche non asportabili     | Trauma locale       |
| <b>Genetiche</b>   | Nevo bianco spongioso, discheratosi       | Persistenti, diffuse        | Familiarità         |
| <b>Autoimmuni</b>  | Lichen planus orale, GvHD                 | Reticolari/erosive          | Malattie sistemiche |
| <b>Infettive</b>   | Candidosi, HPV                            | Placche o lesioni verrucose | Fattori infettivi   |

GvHD, malattia del trapianto contro l’ospite; HPV, papilloma umano.

La Tabella 1.2 invece riporta una classificazione delle principali condizioni patologiche associate a lesioni bianche del cavo orale, correlando i quadri clinici agli elementi distintivi rilevanti per l’inquadramento diagnostico.<sup>3</sup>

## Lesioni bianche di origine traumatica

Le lesioni bianche traumatiche del cavo orale rappresentano un gruppo eterogeneo di condizioni frequentemente osservate nella pratica clinica, correlate a fattori meccanici, chimici o fisici che determinano un danno diretto dell’epitelio mucoso. La loro identificazione richiede un’attenta valutazione anamnestica e clinica, finalizzata a riconoscere il fattore eziologico e a distinguere queste lesioni da condizioni displastiche o di altra natura, con implicazioni rilevanti per l’inquadramento diagnostico e la gestione terapeutica.

## Epidemiologia

Le lesioni traumatiche rappresentano una quota rilevante delle patologie mucose osservate nella pratica clinica, con una prevalenza complessiva stimata tra il 15 e il 30% nella popolazione in età

evolutiva. L'incidenza risulta maggiore nelle fasce di età comprese tra i 2 e i 6 anni, in relazione alla fase di dentizione e alla maggiore suscettibilità a traumi accidentali, e negli adolescenti, in cui assumono rilievo fattori comportamentali e iatrogeni. Le forme più comuni includono lesioni da *morsicatio (buccarum e labiorum)*, riscontrate fino al 10-15% dei bambini, e lesioni associate a dispositivi ortodontici o restauri incongrui, con prevalenze riportate fino al 20% nei pazienti in trattamento ortodontico. La distribuzione è, inoltre, influenzata da abitudini parafunzionali, caratteristiche occlusali e fattori ambientali, confermando il ruolo multifattoriale nella genesi di tali condizioni.

### Eziologia e patogenesi

Le lesioni bianche traumatiche orali rappresentano una condizione reattiva della mucosa conseguente a stimoli meccanici ripetuti, acuti o cronici, che determinano alterazioni adattative dell'epitelio orale. L'eziologia è prevalentemente locale e include abitudini viziate (morsicamento del labbro, guance o lingua), attrito da dispositivi ortodontici, traumatismi da denti fratturati o malposizionati e, meno frequentemente, microtraumi legati a comportamenti parafunzionali. Dal punto di vista patogenetico, lo stimolo traumatico induce una risposta epiteliale difensiva caratterizzata da aumento della proliferazione dei cheratinociti e conseguente ipercheratosi reattiva. Tale processo rappresenta un meccanismo di adattamento volto a rinforzare la barriera mucosale nei confronti dell'insulto meccanico. L'ispessimento dello strato corneo e la possibile presenza di paracheratosi determinano il tipico aspetto clinico biancastro, spesso non asportabile, distinguendolo dalle lesioni pseudomembranose. Nei casi di trauma cronico, l'alterazione persistente dell'omeostasi epiteliale può associarsi anche a fenomeni di acantosi e ispessimento dello strato spinoso, con incremento dell'attività mitotica basale. L'infiammazione locale è generalmente minima o assente, sebbene nei casi più prolungati possa instaurarsi un lieve infiltrato infiammatorio cronico della lamina propria.

L'evoluzione delle lesioni è strettamente dipendente dalla persistenza dell'agente traumatico: la rimozione della causa comporta generalmente regressione completa delle alterazioni cheratosiche, confermando la natura reattiva e non displastica della condizione.

### Clinica

Le lesioni bianche traumatiche si presentano con un quadro clinico variabile, strettamente dipendente dall'intensità, dalla durata e dalla natura dello stimolo meccanico. In generale, l'elemento distintivo è rappresentato dalla presenza di aree biancastre della mucosa orale, dovute a fenomeni di ipercheratosi reattiva o di desquamazione superficiale dell'epitelio. Clinicamente, tali lesioni si localizzano più frequentemente sulle mucose maggiormente esposte a traumi funzionali o parafunzionali, come la mucosa buccale lungo la linea occlusale, la superficie laterale della lingua e la mucosa labiale. L'aspetto può variare da placche biancastre omogenee e leggermente ispessite a formazioni più irregolari, con superficie ruvida o frangiata nei casi legati a morsicamento cronico. Le lesioni sono generalmente asintomatiche e vengono spesso riscontrate in modo incidentale durante l'esame obiettivo del cavo orale. Tuttavia, in presenza di trauma più intenso o persistente, possono associarsi a lieve discomfort locale, sensazione di ruvidità o, meno frequentemente, dolore durante la masticazione o la fonazione. Un elemento clinico caratteristico è la scarsa o nulla possibilità di rimozione della componente biancastra mediante frizione, aspetto che le contraddistingue da altre condizioni pseudomembranose. Nel complesso, le manifestazioni cliniche delle lesioni bianche traumatiche in età pediatrica riflettono un processo reattivo locale e benigno, con andamento generalmente stabile e tendenza alla regressione in seguito alla rimozione del fattore causale.

Nel dettaglio, l'*automorsicamento* della mucosa (*morsicatio buccarum*, *morsicatio mucosae oris*) si verifica per l'abitudine, più o meno inconscia, di mordicchiarsi la mucosa, soprattutto quella della

commessura labiale o della mucosa geniena.<sup>4</sup> Clinicamente si manifesta con placche biancastre irregolari, a superficie sfrangiata o desquamata, tipicamente non asportabili allo *scraping*. Il caratteristico aspetto bianco è dovuto a un processo di ipercheratosi reattiva associato a macerazione e sfaldamento superficiale dell'epitelio, spesso con distribuzione lungo il piano oclusale (📷 1.1). Tali lesioni, generalmente asintomatiche, assumono rilevanza soprattutto in ambito di diagnosi differenziale con altre condizioni leucoplasiche. La maggior parte dei casi si presenta con porzioni di mucosa sfrangiata o sfilacciata, lievemente rilevata, senza particolari sintomi.

Nel caso si verifichi cheratosi della mucosa, si rileva una lesione tipicamente indotta da *traumatismi cronici*, come quelli determinati dallo sfregamento ripetuto sulla mucosa orale. Può essere osservata, per esempio, nei portatori di apparecchi ortodontici fissi, in cui il contatto continuo con le strutture metalliche può determinare irritazione della mucosa linguale, labiale o geniena. Come per l'automorsicamento, si tratta di una lesione benigna, facilmente riconoscibile per la presenza di un preciso fattore traumatizzante che va rimosso. Tali lesioni devono comunque essere monitorate nel tempo, per verificarne la regressione dopo la rimozione del fattore irritativo e per escludere eventuali modificazioni morfologiche.



📷 1.1 Morsicatio buccarum. Aspetto clinico.

La *linea alba*, infine, rappresenta un'altra condizione benigna che si osserva tipicamente in corrispondenza delle mucose geniene, spesso bilateralmente, in forma di una sottile linea o nastro di colore bianco, più o meno rilevata. Corrisponde alla linea di occlusione fra le due arcate dentarie (📷 1.2). Non richiede trattamento e, anche in questo caso, è opportuno valutare l'eventuale presenza di abitudini viziate e/o il confezionamento di un bite per proteggere le mucose.

## Diagnosi

La diagnosi delle lesioni traumatiche è prevalentemente clinica e si basa sull'anamnesi, sull'identificazione del fattore irritativo e sulla correlazione topografica tra trauma e lesione. Nei bambini è spesso utile il contributo osservazionale dei genitori o dei caregiver.

## Trattamento

Il trattamento consiste innanzitutto nella rimozione del fattore traumatizzante e nella correzione delle abitudini viziate. In casi selezionati, può essere utile il ricorso a dispositivi di protezione, come un bite, soprattutto in presenza di parafunzioni associate. Le lesioni persistenti, atipiche o non chiaramente riconducibili a un trauma devono essere monitorate nel tempo e, se necessario, sottoposte a biopsia.



📷 1.2 Linea alba. Aspetto clinico.

## Lesioni bianche di componente genetica

Le lesioni bianche del cavo orale a componente genetica costituiscono un gruppo eterogeneo e relativamente raro di condizioni ereditarie, caratterizzate da alterazioni primarie dei processi di differenziazione e cheratinizzazione dell'epitelio orale. Questi quadri clinici si manifestano tipicamente in età precoce, spesso nei primi anni di vita, e presentano un andamento cronico e persistente, indipendente da fattori traumatici, infettivi o ambientali acquisiti. Dal punto di vista patogenetico, tali condizioni sono correlate a mutazioni genetiche che interessano proteine strutturali dell'epitelio, in particolare cheratine o componenti coinvolte nell'adesione e stabilità cellulare. Queste alterazioni determinano una disorganizzazione dell'architettura epiteliale e un'alterata maturazione dei cheratinociti, con conseguente sviluppo di ispessimenti biancastri della mucosa, espressione di ipercheratosi o discheratosi a distribuzione variabile. In età pediatrica, il riconoscimento di queste forme è particolarmente importante per la diagnosi differenziale con le più comuni lesioni bianche reattive o infettive.

### Epidemiologia

Queste lesioni bianche orali rappresentano un gruppo di condizioni rare, con una prevalenza complessiva nella popolazione pediatrica stimata <1/100.000–1/200.000 soggetti, a seconda delle specifiche entità nosologiche considerate. Dal punto di vista dell'età di esordio, la maggior parte delle manifestazioni si evidenzia in età pediatrica precoce, spesso entro i primi 5–10 anni di vita, con una proporzione significativa di casi già clinicamente evidenti prima della pubertà. Non esiste una chiara predominanza di genere nella maggior parte delle forme, sebbene alcune casistiche riportino lievi variazioni nella distribuzione M:F in relazione al sottotipo genetico specifico. Nel complesso, la rarità di queste condizioni, unita alla variabilità fenotipica e alla sovrapposizione clinica con lesioni bianche più

comuni, contribuisce verosimilmente a una sottovalutazione della reale prevalenza, rendendo l'inquadramento epidemiologico ancora parzialmente incompleto e basato su serie di casi e registri specialistici piuttosto che su studi di popolazione su larga scala.

### Eziologia e patogenesi

Tali condizioni sono correlate a mutazioni a carico di geni codificanti proteine strutturali del citoscheletro epiteliale, in particolare cheratine, nonché componenti dei complessi di adesione intercellulare (desmosomi) e molecole coinvolte nella regolazione del differenziamento cheratinocitario. Dal punto di vista patogenetico, le alterazioni genetiche determinano un difetto primitivo dei processi di maturazione dell'epitelio orale, con compromissione dell'omeostasi tissutale. In particolare, si osserva una disorganizzazione del normale programma di differenziazione dei cheratinociti, con mantenimento di fenotipi cellulari immaturi negli strati sovrabasali e superficiali, associato ad aumentata sintesi e accumulo di cheratina. A livello istopatologico, tali modificazioni si esprimono con quadri variabili di ipercheratosi orto o paracheratosica e acantosi. In funzione del difetto molecolare sottostante, possono coesistere alterazioni della coesione intercellulare, con ridotta stabilità dei desmosomi e conseguente fragilità epiteliale. Tale condizione induce fenomeni di stress tissutale cronico e attivazione di meccanismi riparativi persistenti, che si traducono in un incremento compensatorio della proliferazione cheratinocitaria e in un ulteriore ispessimento dell'epitelio. In altre forme, il difetto primario riguarda prevalentemente la regolazione del turnover cellulare, con alterazioni dei *pathway* di proliferazione e apoptosi, determinando un accumulo progressivo di cheratinociti disorganizzati negli strati superficiali. Ne risulta un quadro clinico caratterizzato da lesioni bianche persistenti, di aspetto variabile ma generalmente ben delimitate, espressione diretta dell'alterazione istologica sottostante. Un elemento caratteristico di questi disordini è la marcata eterogeneità fenotipica, anche all'interno della stessa famiglia,

attribuibile a fenomeni di penetranza incompleta ed espressività variabile. Tale variabilità si riflette in uno spettro clinico ampio, che spazia da forme lievi, paucisintomatiche e localizzate, fino a manifestazioni diffuse e clinicamente evidenti, talvolta associate a coinvolgimento extraorale nell'ambito di sindromi cheratinizzanti sistemiche.

## Clinica

### NEVO BIANCO SPONGIOSO

Il nevo bianco spongioso (NBS), noto anche come leucocheratosi ereditaria delle mucose o nevo bianco spongiforme di Cannon, rientra nel gruppo delle genodermatosi, ovvero malattie genetiche che colpiscono la cute e/o altri tessuti di rivestimento, ed è caratterizzato da una trasmissione autosomica dominante con penetranza irregolare ed espressività fenotipica variabile.

Un caso di possibile NBS fu descritto per la prima volta da Hyde nel 1909 in un breve case report, mentre una descrizione clinica e istologica della condizione, così come la proposta della denominazione, risale a un articolo di Benson Cannon del 1935. Da allora, il NBS è stato oggetto di numerose pubblicazioni, la maggior parte, però, di tipo aneddotico, a causa principalmente della rarità della condizione, la cui prevalenza è stimata come 1/200.000 soggetti, senza predilezione di genere o provenienza etnica. Tale incidenza ne permette la classificazione tra le malattie cutanee rare ([www.orpha.net/it](http://www.orpha.net/it)). Benché siano stati descritti casi isolati, nella maggior parte dei pazienti questa condizione rappresenta un tratto familiare.

Attualmente si ritiene che il NBS sia causato da mutazioni puntiformi a carico dei geni che codificano per la citocheratina 4 (cromosoma 12q3) e/o la citocheratina 13 (cromosoma 17q21), espresse prevalentemente dalla mucosa non cheratinizzata del cavo orale, esofagea, nasale e anogenitale, le cui funzioni includono tra l'altro il mantenimento dell'integrità e della struttura cellulare, e la partecipazione ai meccanismi di adesione intercellulare.<sup>5</sup>

Il NBS può esordire alla nascita così come manifestarsi nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza.

Si presenta con lesioni generalmente bilaterali e diffuse, che possono interessare qualsiasi superficie mucosa del cavo orale, benché le aree più frequentemente interessate siano le mucose geniene, seguite da quella labiale e dal ventre linguale (Fig. 1.3). Delle diverse sfumature di bianco, spesso rilevate, non indurite alla palpazione, con la superficie di aspetto corrugato o spugnoso, le lesioni del NBS non causano alcun sintomo e per questo vengono di frequente notate in maniera occasionale, nel corso di visite odontoiatriche. In alcuni soggetti è possibile lo sviluppo di lesioni anche a carico di mucose non cheratinizzate al di fuori del cavo orale, in particolare quelle di pene e vulva.

### DISCHERATOSI CONGENITA

La discheratosi congenita (DC) o sindrome di Zinsser-Cole-Engman è anch'essa una genodermatosi, ed è una malattia genetica rara causata da mutazioni di diversi geni capaci di determinare alterazioni strutturali e funzionali della telomerasi, provocando precoce accorciamento dei telomeri e instabilità cromosomica.<sup>6</sup> Tale malattia può essere a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, colpendo quindi esclusivamente i pazienti maschi, o autosomica dominante o recessiva, interessando in questo caso maschi e femmine. Il quadro clinico tipico è definito dalla triade: distrofia ungueale, iperpigmentazione cutanea di aspetto reticolare e leuco-

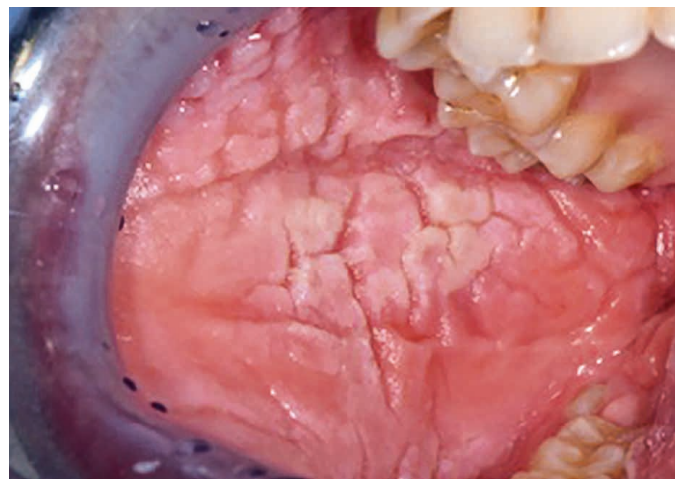


Fig. 1.3 Nevo bianco spongioso della mucosa geniena. Aspetto clinico.

plachia orale, spesso del dorso linguale. I pazienti affetti sono a rischio di sviluppare malattie emopoietiche (mielodisplasia, insufficienza midollare, leucemia, linfoma), fibrosi polmonare e tumori solidi, in particolare carcinoma squamocellulare del cavo orale. Per questo motivo la discheratosi congenita è stata inserita tra i disordini epiteliali potenzialmente maligni del cavo orale.

## Diagnosi

La diagnosi del NBS si basa sull'aspetto clinico, l'anamnesi familiare, ed eventualmente una conferma istologica, basata sulla presenza di elementi non di per sé patognomonicici ma che insieme danno un quadro piuttosto caratteristico. Questi comprendono iperplasia epiteliale, in cui si rilevano un'evidente iperparacheratosi, presenza di acantosi, vacuolizzazione cellulare, membrane cellulari particolarmente evidenti, e, talvolta, un modesto infiltrato infiammatorio.

A causa della sua presentazione clinica, il NBS rientra in una complessa diagnosi differenziale con numerose condizioni anche molto diverse tra loro, per natura, frequenza e prognosi. Queste comprendono lesioni bianche non asportabili, come la leucoplachia, in particolare la forma verrucosa proliferativa, multifocale e a rischio di insorgenza di tumore, che, però, è pressoché assente nei pazienti pediatrici, e la candidosi iperplastica, una variante caratterizzata dalla localizzazione bilaterale in sede retrocommissurale, che interessa quasi invariabilmente i fumatori. Anche il lichen planus orale e le altre condizioni che si manifestano con lesioni lichenoidi (malattia del trapianto contro l'ospite, GvHD, *Graft versus Host Disease*; lupus) rientrano, almeno in teoria, nella diagnosi differenziale. Più frequenti nei piccoli pazienti sono il leucoedema, una variante anatomica caratterizzata da un'opacizzazione lattescente delle mucose geniene che scompare in seguito alla distensione delle stesse, e lesioni di natura traumatica, come la *morsicatio buccarum*, le lesioni da automorsicamento o l'ipercheratosi frizionale, che sono distinguibili per la presenza del trauma cronico. Tra

le condizioni meno comuni che possono entrare in diagnosi differenziale, ci sono la pachionichia congenita, la malattia di Darier, l'iperplasia epiteliale multifocale da HPV (o malattia di Heck), la discheratosi intraepiteliale ereditaria benigna.

L'esordio della DC, invece, avviene normalmente nell'infanzia, per questo la sua diagnosi andrebbe sempre presa in considerazione in presenza di leucoplachia in un piccolo paziente, eventualità altrimenti assai rara. La diagnosi, prevalentemente clinica e basata sugli aspetti descritti, a cui si possono aggiungere diverse altre manifestazioni anche a carico del cavo orale (alterazioni di forma, dimensione e numero degli elementi dentari, iperpigmentazioni orali, carie rampanti), va confermata da esami genetici.

## Trattamento

Il NBS non richiede generalmente alcun trattamento, perché si tratta di una condizione benigna e asintomatica; tuttavia, alcuni soggetti che ne sono affetti possono richiedere un trattamento per motivi estetici o per una sensazione di fastidio. In questi casi il trattamento più frequentemente impiegato si basa su cicli di alcune settimane di sciacqui con soluzioni antibiotiche, per lo più tetraciclina, ma anche amoxicillina, minociclina e doxiciclina. Altri trattamenti proposti hanno utilizzato sciacqui con clorexidina, steroidi topici, laser. Il NBS è da sempre considerato una condizione benigna, che non espone il paziente a un aumentato rischio di sviluppare neoplasie del cavo orale. Recentemente, però, alcuni articoli hanno messo in discussione tale certezza, presentando singoli casi di soggetti che hanno sviluppato un carcinoma squamocellulare nel contesto di lesioni da NBS. Se queste siano occasionali concomitanze di due condizioni indipendenti o se invece il NBS rappresenti un disordine potenzialmente maligno, sarà oggetto di future ricerche.

La DC, invece, richiede un approccio multidisciplinare. Non esiste una terapia risolutiva, ma il trattamento è mirato alla gestione delle complicanze: monitoraggio ematologico per l'eventuale insufficienza midollare, gestione delle infezioni

e sorveglianza oncologica, in particolare per il rischio di trasformazione maligna delle lesioni orali. Nei casi più gravi può essere indicato il trapianto di midollo osseo.

## Lesioni bianche di origine autoimmune

Le malattie autoimmuni orali sono un gruppo di condizioni immunomediate che rappresentano un capitolo particolarmente importante della patologia pediatrica, perché coinvolgono un sistema immunitario ancora in fase di sviluppo e una mucosa orale che funge da interfaccia dinamica tra l'ambiente esterno e l'organismo. Sebbene molte di queste condizioni siano rare in età pediatrica, la loro diagnosi precoce risulta fondamentale sia per una gestione sistemica adeguata che per la prevenzione di complicanze locali e generali. In alcuni casi, le manifestazioni orali possono rappresentare il primo segno clinico di una condizione immunologica sottostante.

### Epidemiologia

La frequenza delle lesioni bianche orali di origine autoimmune in età evolutiva risulta nettamente inferiore rispetto all'età adulta, dove tali patologie sono più comuni e meglio documentate in letteratura. Dal punto di vista epidemiologico, si tratta per lo più di condizioni a bassa incidenza, con valori generalmente stimati  $<0,1\%$  nella popolazione pediatrica. L'esordio in età infantile è infrequente e, quando presente, tende a collocarsi più spesso nella seconda infanzia o in età adolescenziale, suggerendo un possibile ruolo dei processi di maturazione immunitaria nella comparsa del quadro clinico. La distribuzione per sesso in età pediatrica appare sostanzialmente uniforme, senza una chiara predominanza, a differenza dell'età adulta, in cui molte forme disimmuni orali mostrano una prevalenza femminile. Analogamente, non emergono differenze geografiche o etniche significative, anche se la rarità delle condizioni e la limitata

disponibilità di studi epidemiologici specificamente pediatrici rendono i dati attualmente disponibili parziali e non sempre confrontabili. Nel complesso, la bassa frequenza, la variabilità clinica e la possibile sovrapposizione con altre patologie del cavo orale a manifestazione bianca contribuiscono verosimilmente a una sottostima epidemiologica, con conseguente riconoscimento spesso tardivo o occasionale in ambito clinico specialistico.

### Eziologia e patogenesi

In età pediatrica, le lesioni autoimmuni del cavo orale derivano dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali in un sistema immunitario ancora immaturo, caratterizzato da un equilibrio instabile tra tolleranza e attivazione. Questa condizione favorisce la rottura della tolleranza al self e l'attivazione di linfociti autoreattivi diretti contro i cheratinociti basali e la giunzione epitelioconnettivale. La predisposizione genetica è correlata soprattutto ad alleli HLA (*Human Leukocyte Antigen*) di classe II (HLA-DR, HLA-DQ), che modulano la presentazione antigenica. Un ruolo centrale è svolto dalla disfunzione delle cellule T regolatorie (Treg) e dallo sbilanciamento verso risposte proinfiammatorie (Th1/Th17), con produzione di citochine come IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17. I principali trigger ambientali includono infezioni virali (HSV, herpes simplex virus; EBV, virus di Epstein-Barr; HPV), farmaci e alterazioni del microbiota orale, che possono indurre mimetismo molecolare o attivazione immunitaria aspecifica, facilitando l'insorgenza della risposta autoimmune. In sintesi, la patogenesi delle lesioni bianche autoimmuni rappresenta la conseguenza dei meccanismi eziologici descritti, in cui la predisposizione genetica e i trigger ambientali determinano la rottura della tolleranza immunologica, e l'alterata presentazione antigenica (HLA di classe II) e la disfunzione delle cellule T regolatorie favoriscono l'attivazione di linfociti autoreattivi diretti contro i cheratinociti basali. Nelle *forme cellulomediata*, i linfociti T CD8 $^{+}$  inducono apoptosi dei cheratinociti attraverso perforina/granzimi, Fas/FasL e TNF- $\alpha$ , con

amplificazione citochinica (IFN- $\gamma$ , IL-2) e conseguente ipercheratosi. Nelle *forme anticorpomediata*, autoanticorpi contro molecole di adesione o della membrana basale determinano perdita di coesione o distacco epiteliale. L'imaturità del sistema immunitario pediatrico e la maggiore reattività agli antigeni esogeni contribuiscono alla persistenza della risposta autoimmune e alla cronicizzazione del danno mucosale.

## Classificazione

Le lesioni autoimmuni del cavo orale si classificano in base al meccanismo immunopatogenetico in:

- forme a mediazione cellulare (cellulomediata), come il lichen planus orale e le lesioni lichenoidi orali. Sono caratterizzate da attivazione dei linfociti T CD8+, apoptosi dei cheratinociti basali e infiammazione cronica subepiteliale e ipercheratosi;
- forme a mediazione anticorpale (umorale), come pemfigo volgare e pemfigoide delle membrane mucose. Sono caratterizzate da autoanticorpi contro desmogleine o componenti della membrana basale, perdita di adesione cellulare o distacco epiteliale e formazione di bolle intraepiteliali o subepiteliali.

Nel successivo paragrafo verranno approfondite le patologie a manifestazione clinica prevalentemente bianca, ossia il lichen planus orale e la malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD).

## Clinica

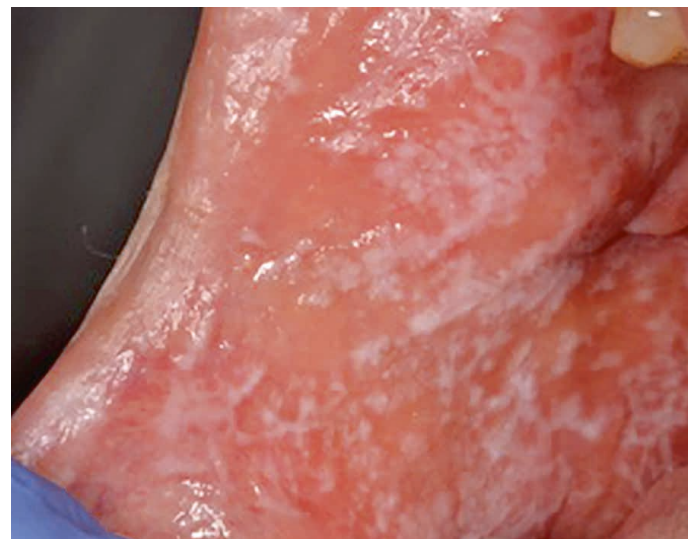
### LICHEN PLANUS ORALE

Il lichen planus orale (OLP, *Oral Lichen Planus*) è una malattia infiammatoria mucocutanea a patogenesi autoimmune, rara nell'età pediatrica. I dati epidemiologici specifici sono limitati, ma alcuni autori stimano che i casi pediatrici rappresentino meno del 2% del totale. Nonostante la sua bassa incidenza, l'OLP merita attenzione per la sua natura cronica e per le difficoltà diagnostiche che può comportare in età pediatrica.

Nei soggetti adulti, l'interessamento orale è riportato in circa il 30-70% dei casi di lichen planus, mentre in età pediatrica tale percentuale sembra aggirarsi intorno al 20%.<sup>7</sup> La bassa frequenza in ambito pediatrico potrebbe essere correlata a diversi fattori, tra cui la minore incidenza di malattie autoimmuni sistemiche nei bambini e livelli generalmente inferiori di stress psicoemotivo. Come nella forma adulta, anche nel bambino la patologia sembra colpire con maggiore frequenza il sesso femminile.

Le manifestazioni cliniche più comuni comprendono lesioni cheratosiche a pattern reticolare o papulare (📷 1.4), localizzate prevalentemente sulla mucosa buccale e, in seconda istanza, sulla superficie dorsale della lingua. Tuttavia, è stato riportato che nei bambini l'OLP possa presentarsi anche con caratteristiche cliniche atipiche, come forme eritematose o erosive, che rendono più complessa la diagnosi differenziale.<sup>8</sup>

La prognosi dell'OLP in età pediatrica è generalmente più favorevole rispetto all'età adulta. In numerosi casi, infatti, le lesioni tendono a regredire spontaneamente nel corso dell'adolescenza. Sebbene il rischio di trasformazione maligna sia estremamente basso nei bambini, è comunque raccomandato un controllo periodico nel tempo, per garantire un monitoraggio clinico adeguato.



📷 1.4 Lichen planus orale. Aspetto clinico.

## MALATTIA DEL TRAPIANTO CONTRO L'OSPITE

La malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD, *Graft versus Host Disease*) è una complicanza immunomediata che può insorgere dopo il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT, *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*), e rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità a lungo termine nei pazienti pediatrici sottoposti a tale procedura. In questa condizione, i linfociti T del donatore riconoscono come estranee le cellule dell'ospite, attivando una risposta immunitaria che può colpire numerosi organi e tessuti, tra cui la mucosa orale.

L'interessamento orale può presentarsi sia nella forma acuta, più rara e solitamente transitoria, che nella forma cronica (presente dopo 100 giorni dal trapianto), che è quella di maggiore interesse clinico, poiché può persistere nel tempo e compromettere significativamente la qualità di vita del giovane paziente. La GvHD cronica della mucosa orale è stata osservata in una percentuale variabile tra il 45 e il 70% dei bambini che sviluppano GvHD sistemica, rappresentando in alcuni casi il primo o unico segno della malattia.<sup>9</sup>

Le manifestazioni cliniche della GvHD orale cronica in età pediatrica sono eterogenee e possono comprendere aree di eritema, strie biancastre reticolari simili a quelle del lichen planus orale, lesioni erosive, ulcerazioni, cheratosi, pseudo-membrane e, in alcuni casi, lesioni simil-lichenoidi.<sup>10</sup> La mucosa più frequentemente coinvolta è quella buccale, seguita dalla mucosa labiale, dalla lingua e dal palato. Altri segni clinici frequenti includono iposcialia orale, sensazione di bruciore, disfagia e alterazioni del gusto. La ridotta funzionalità delle ghiandole salivari, associata alla disfunzione immunitaria, può, inoltre, predisporre a infezioni opportunistiche, in particolare da *Candida spp.*, e aumentare il rischio di carie e parodontopatie.

La prognosi della GvHD orale dipende strettamente dalla gravità della GvHD sistemica e dalla risposta globale al trattamento immunosoppressivo. Tuttavia, nelle forme croniche, le lesioni ora-

li possono persistere per mesi o anni, con impatto significativo sulla qualità di vita, sull'alimentazione e sull'igiene orale del paziente. È documentato anche un rischio aumentato, seppur basso in età pediatrica, di trasformazione neoplastica delle lesioni orali croniche da GvHD, motivo per cui è raccomandata una sorveglianza clinica prolungata nel tempo, anche dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva.

## Diagnosi

La diagnosi di OLP si basa essenzialmente sull'osservazione clinica dell'aspetto tipico delle lesioni. Nei casi dubbi o nelle forme atrofico-erosive, si rende opportuna una biopsia con esame istologico, eventualmente associata a immunofluorescenza diretta (DIF, *Direct immunofluorescence*), per escludere altre patologie autoimmuni.

La diagnosi di GvHD orale è primariamente clinica e si basa sull'osservazione delle lesioni tipiche in un paziente con anamnesi positiva per trapianto allogenico. Tuttavia, nei casi dubbi o in presenza di quadri atipici, può essere indicata l'esecuzione di una biopsia mucosa per confermare la diagnosi e per escludere altre condizioni infiammatorie o autoimmuni. L'esame istologico può evidenziare infiltrati linfocitari, apoptosi delle cellule basali e degenerazione vacuolare dello strato basale epiteliale. In alcuni casi, la DIF può contribuire alla diagnosi differenziale.

## Trattamento

Il trattamento dell'OLP in età pediatrica varia in funzione della gravità del quadro clinico. Nelle forme lievi, è sufficiente il monitoraggio delle lesioni con il supporto fotografico. Nelle forme moderate, si ricorre generalmente all'utilizzo di corticosteroidi topici, come il clobetasolo dipropionato. Nei casi più gravi, caratterizzati da lesioni erosive o sintomatologia significativa, può essere indicata una terapia sistemica con corticosteroidi o, in alternativa, l'impiego di immunomodulanti. Tra questi ultimi, il tacrolimus ha mostrato effi-

cacia anche in età pediatrica, pur essendo considerato off-label e da utilizzare con cautela e sotto stretto controllo specialistico. La terapia può essere integrata con antimicotici topici nei casi in cui si sviluppi candidosi secondaria, condizione non infrequente in corso di terapia corticosteroidea prolungata.

È essenziale fornire un'adeguata educazione al paziente e alla famiglia riguardo alla natura della malattia, ai possibili andamenti clinici e all'importanza della compliance terapeutica. Il follow-up regolare è fondamentale per monitorare l'evoluzione delle lesioni, valutare l'efficacia della terapia e identificare tempestivamente eventuali complicanze.

Il trattamento della GvHD orale nei bambini deve essere sempre parte di un approccio terapeutico sistemico e multidisciplinare, in collaborazione con il centro trapianti e l'equipe di ematologia pediatrica. Nelle forme lievi o localizzate, la terapia topica rappresenta la prima scelta: si utilizzano corticosteroidi ad alta potenza (per es. clobetasolo topico) oppure immunomodulanti topici, come tacrolimus o pimecrolimus, anch'essi off-label in ambito pediatrico e da impiegare con estrema cautela. Nei casi più estesi o refrattari, è necessario il trattamento sistemico, con corticosteroidi orali, inibitori della calcineurina o agenti biologici, in base alle indicazioni del protocollo ematologico. Può essere utile l'impiego di sostituti salivari, lubrificanti orali e una corretta idratazione. L'igiene orale deve essere particolarmente curata per prevenire sovrainfezioni e complicanze dentoparodontali. È, inoltre, importante instaurare un percorso di educazione terapeutica e coinvolgere attivamente la famiglia nella gestione quotidiana del bambino. Il follow-up odontoiatrico e stomatologico deve essere regolare, con visite cadenzate che consentano di monitorare l'evoluzione delle lesioni, valutare la risposta alla terapia e identificare tempestivamente eventuali segnali di peggioramento o di trasformazione mucosa.

## Lesioni bianche di origine infettiva

In età pediatrica, la maggiore suscettibilità alle infezioni del cavo orale è correlata all'imaturità del sistema immunitario, alla ridotta memoria immunologica e alla particolare dinamica di maturazione del microbiota orale. A questi elementi si associa la frequente esposizione a patogeni virali, batterici e fungini in contesti comunitari, che favoriscono la circolazione e la trasmissione delle principali infezioni del cavo orale in età evolutiva.

### Epidemiologia

Le lesioni bianche del cavo orale di origine infettiva rappresentano una manifestazione relativamente frequente in età pediatrica, con una distribuzione epidemiologica variabile in funzione dell'età e dell'agente eziologico. La candidosi orale rappresenta la forma più comune, con una prevalenza che nei neonati e nei lattanti può raggiungere circa il 5-10% della popolazione generale, e valori più elevati (fino al 20-30%) nei soggetti ospedalizzati, prematuri o sottoposti a fattori predisponenti sistemici o terapeutici. L'incidenza tende a ridursi progressivamente dopo il primo anno di vita, parallelamente alla maturazione del sistema immunitario e del microbiota orale. Le forme a eziologia virale e batterica, che possono determinare manifestazioni bianche, sono, invece, meno frequenti.

### Eziologia e patogenesi

Le lesioni bianche di origine infettiva si riconoscono per un'eziologia multifattoriale, sostenuta da agenti virali, micotici e batterici che interagiscono con le caratteristiche biologiche dell'ospite. La loro insorgenza è favorita dall'imaturità del sistema immunitario, dalla ridotta efficacia delle barriere mucosali e dalla particolare instabilità del microbiota orale nei primi anni di vita. Dal punto di vista patogenetico, il meccanismo comune è rappresentato dall'alterazione dell'equilibrio tra microrganismi commensali e patogeni, con conseguente colonizzazione e proliferazione microbica

a livello della superficie mucosa. A seconda dell'agente eziologico, possono prevalere meccanismi di invasione tissutale superficiale, produzione di tossine o enzimi litici, oppure induzione di una risposta infiammatoria locale con formazione di materiale fibrino-necrotico che contribuisce all'aspetto biancastro delle lesioni. Nel complesso, la risposta dell'ospite riveste un ruolo determinante nella modulazione del quadro clinico, poiché la ridotta capacità di controllo immunitario in età pediatrica favorisce sia la persistenza dell'agente infettivo che l'estensione delle alterazioni mucosali.

## Clinica

Le lesioni orali di origine infettiva si presentano con un ampio spettro di manifestazioni cliniche, variabili in relazione all'agente eziologico, alla sede e alla risposta dell'ospite. In generale, l'aspetto biancastro è determinato dalla presenza di materiale superficiale costituito da detriti cellulari, esudato fibrinoso, colonizzazione microbica o ipercheratosi reattiva dell'epitelio. Clinicamente, tali lesioni possono manifestarsi come placche più o meno aderenti alla superficie mucosa, aree di rivestimento pseudomembranoso o lesioni a carattere cheratosico localizzato. La distribuzione può essere focale o multifocale e coinvolgere differenti distretti del cavo orale, con estensione variabile in base alla gravità del processo infettivo e alla capacità di risposta immunitaria del paziente. Un elemento comune è la variabilità evolutiva del quadro clinico, che può andare da forme autolimitanti e superficiali a manifestazioni più persistenti o recidivanti, soprattutto nei soggetti con fattori predisponenti locali o sistemici.

## CANDIDOSI ORALE

La candidosi orale è una micosi causata primariamente da una crescita eccessiva di specie fungine appartenenti al genere *Candida*. La *Candida* è un organismo commensale ubiquitario, facente parte, quindi, della normale flora orale degli individui sani; è presente, infatti, nel 45-65% dei neonati e nel 30-55% degli adulti sani.<sup>11</sup> Tra le circa 100 spe-

cie fungine identificate nel cavo orale, quasi l'80% appartiene, in particolare, a *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. L'agente eziologico più frequente della candidosi orale è la *C. albicans*, responsabile fino al 95% dei casi e isolata in più dell'80% delle lesioni orali; essa, però, non rappresenta un riscontro infrequente anche negli individui sani asintomatici. La sua semplice presenza, infatti, non comporta necessariamente lo sviluppo di infezione, ma è segno di una colonizzazione regolata dal sistema immunitario dell'ospite e dall'interazione con gli altri componenti del microbiota. Oltre a *C. albicans*, altre specie possono essere implicate nello sviluppo della candidosi orale, tra cui *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. kefyr*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis*, sebbene con una frequenza e una patogenicità generalmente inferiori.

La candidosi orale si osserva più frequentemente nei neonati e nei lattanti ed è riscontrabile, secondo i dati di letteratura, in circa il 5-7% dei casi. È rara nella prima settimana di vita, diventa più comune intorno alla quarta settimana e la sua incidenza tende nuovamente a ridursi dopo i 6 mesi di età, probabilmente in relazione alla progressiva maturazione del sistema immunitario. La patologia colpisce maschi e femmine in egual misura, e risulta più frequente in presenza di fattori predisponenti, ovvero in grado di alterare il microambiente orale dell'ospite e favorire la proliferazione del micete. I principali fattori di rischio nei pazienti pediatrici includono l'imaturità del sistema immunitario, la prematurità, la malnutrizione, l'uso di antibiotici ad ampio spettro, la terapia con corticosteroidi (in particolare per via inalatoria), scarsa igiene orale e condizioni di immunodepressione congenita o acquisita (incluso HIV, *Human Immunodeficiency Virus*, virus dell'immunodeficienza umana). Alcuni studi suggeriscono, inoltre, come l'allattamento tramite il biberon rappresenti un ulteriore fattore di rischio per lo sviluppo di candidosi orale nei neonati rispetto all'allattamento al seno o all'alimentazione mista. Questo aumento del rischio potrebbe essere legato sia alla possibile trasmissione di *C. albicans* attra-

verso i biberon, in particolare se privi di adeguata detersione e sterilizzazione, che all'assenza delle proprietà antifungine naturalmente presenti nel latte materno.

In generale, la candidosi orale si presenta in due forme cliniche: bianca o eritematosa. La prima, di interesse di questo capitolo, include la candidosi pseudomembranosa acuta e la candidosi iperplastica cronica.

La *candidosi pseudomembranosa* (colloquialmente definita “mughetto”) è la forma di candidosi più tipica in età pediatrica. Si manifesta con la comparsa di placche biancastre, di aspetto lattiginoso, talvolta confluenti, localizzate prevalentemente sulla lingua, sulla mucosa buccale, sul palato duro e molle e, nei casi più estesi, sull'orofaringe. Le lesioni sono costituite da pseudomembrane formate da cellule epiteliali desquamate, cheratina, fibrina, detriti necrotici e ife fungine. Un segno clinico caratteristico della candidosi pseudomembranosa è la facilità con cui le placche possono essere rimosse mediante una leggera frizione con una garza, lasciando esposta una superficie sottostante eritematosa e talvolta lievemente sanguinante. Nei bambini, la sintomatologia è spesso assente o lieve; quando presente, può includere bruciore orale, irritabilità, difficoltà nell'alimentazione e, nei lattanti, rifiuto del seno o del biberon.<sup>12</sup>

## VIRUS DEL PAPILLOMA UMANO

Il virus del papilloma umano (HPV, *Human Papilloma Virus*) è un patogeno a DNA appartenente alla famiglia *Papillomaviridae*, con tropismo per l'epitelio squamoso di cute e mucose. La sua trasmissione può avvenire attraverso il contatto diretto, incluso il contatto verticale madre-figlio, il contatto orizzontale (incluso quello interfamiliare) e, nei bambini più grandi, anche attraverso modalità autoinoculative o strumenti contaminati.<sup>13</sup> Sebbene l'HPV sia noto soprattutto per il suo ruolo nella genesi di neoplasie anogenitali e orofaringee nell'adulto, è importante riconoscere che esso può essere responsabile anche di manifestazioni cliniche orali in età pediatrica, prevalentemente benigne ma talvolta persistenti. Le lesioni ora-

li associate all'HPV nei bambini sono rare ma ben documentate. I sottotipi virali più frequentemente coinvolti nelle lesioni orali pediatriche sono i tipi a basso rischio oncogeno, in particolare HPV-6 e HPV-11. Molto più raramente, sono stati isolati tipi ad alto rischio, come HPV-16 e HPV-18, in contesti di immunodepressione o trasmissione verticale. La prevalenza dell'infezione orale da HPV nei bambini è difficile da stimare, sia per la natura spesso asintomatica dell'infezione che per la tendenza delle lesioni a regredire a volte anche spontaneamente.<sup>14</sup> Dal punto di vista clinico, le lesioni orali da HPV si presentano in queste diverse forme:

- papilloma squamoso, ossia una lesione esofitica, a superficie verrucosa o digitata, generalmente singola, a lenta crescita, localizzata su palato molle, ugula o mucosa geniena (📷 1.5) o labiale;
- condiloma acuminato, ossia una lesione sessile o pedunculata, con aspetto “a cavolfiore”, più frequentemente localizzata su mucosa labiale, linguale o commissurale. In età pediatrica, la sua presenza richiede una valutazione attenta per escludere abusi o traumi;
- iperplasia epiteliale focale (o malattia di Heck), una condizione rara ma tipica dell'infanzia, spesso associata ai sierotipi HPV-13 e HPV-32, caratterizzata dalla presenza di multiple papule morbide, piatte o cupoliformi, a superficie liscia, localizzate su labbra, lingua e mucosa geniena. La condizione è benigna e spesso autolimitante.



📷 1.5 Papilloma squamoso. Aspetto clinico.

Sebbene le manifestazioni orali da HPV si presentino più frequentemente come lesioni esofitiche biancastre o normocromiche, in alcuni casi possono assumere un aspetto eritematoso (si veda Capitolo 2).

La prognosi delle lesioni orali da HPV in età pediatrica è generalmente favorevole, con tendenza alla regressione spontanea nella maggior parte dei casi. Tuttavia, le recidive sono possibili, specialmente nei pazienti con immunodepressione congenita o acquisita. Nonostante la bassa incidenza di trasformazione maligna nelle lesioni pediatriche, è consigliabile un follow-up clinico periodico in caso di persistenza o recidiva delle lesioni. Infine, un ruolo fondamentale nella prevenzione è rappresentato dalla vaccinazione anti-HPV, oggi raccomandata anche nei maschi a partire dagli 11-12 anni. Pur essendo concepita principalmente per la prevenzione delle patologie genitali e orofaringee, la vaccinazione può contribuire a ridurre anche l'incidenza delle manifestazioni orali correlate ai sottotipi vaccinali.

## Diagnosi

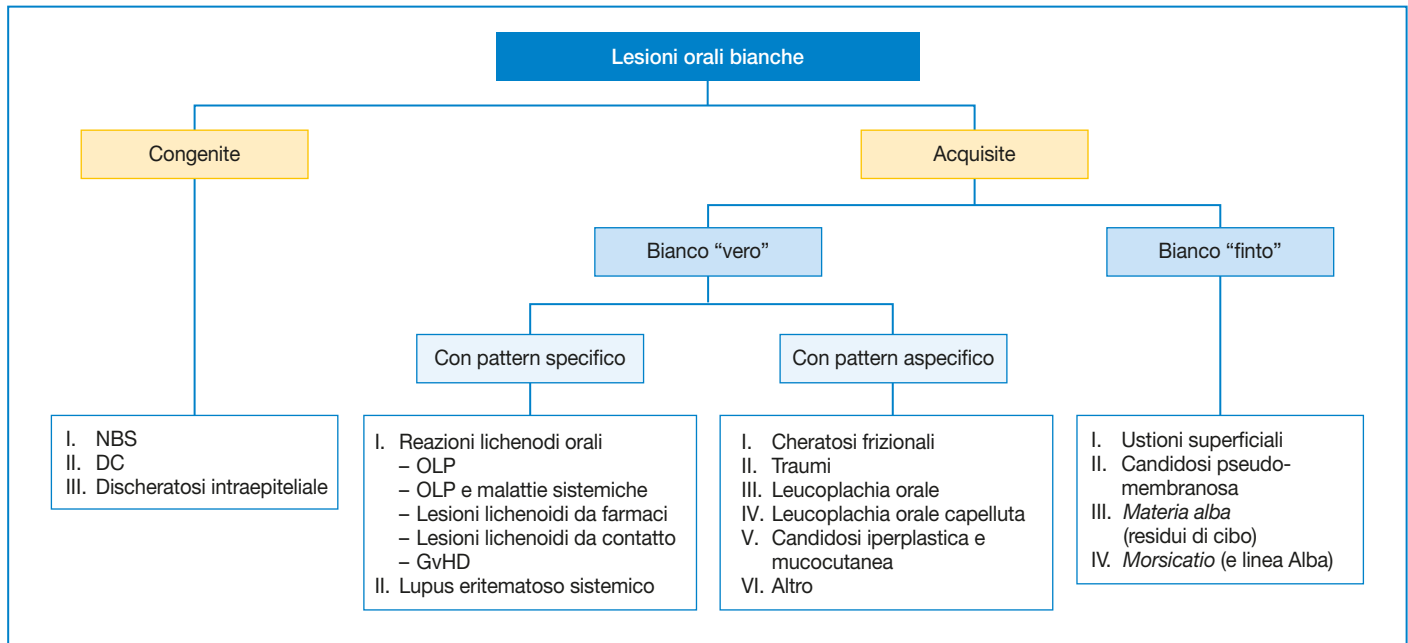
La diagnosi di candidosi orale è prevalentemente clinica e si basa sull'osservazione delle lesioni caratteristiche (considerandone il colore e l'asportabilità), sull'anamnesi e sulla valutazione dei fattori di rischio. Gli esami microbiologici, tramite tampone, sono generalmente riservati ai casi atipici, recidivanti o resistenti alla terapia. Nella diagnosi differenziale, rientrano patologie alle mucose orali che si manifestano come lesioni bianche ma sono non asportabili, come la leucoplachia orale e il lichen planus orale, patologie rare in età pediatrica. Ulteriori condizioni da escludere sono forme di leucoedema, nevo bianco spongioso e discheratosi congenita.

La diagnosi di lesione da HPV pediatrica è essenzialmente clinica, basata sull'aspetto morfologico delle lesioni. Nei casi dubbi o persistenti, può essere utile effettuare una biopsia con esame istologico, che rivela acantosi, papillomatosi e coilo-

citosi (presenza di cellule epiteliali con alterazioni nucleari tipiche dell'infezione da HPV). Nei casi selezionati, soprattutto in presenza di lesioni atipiche o recidivanti, può essere indicata la tipizzazione virale tramite PCR (*Polymerase Chain Reaction*, reazione a catena della polimerasi), che consente di individuare il sierotipo di HPV e valutarne il potenziale oncogeno. L'analisi molecolare è particolarmente indicata nei pazienti immunodepressi, nei casi di recidiva o se vi è sospetto di sindromi associate a deficit del sistema immunitario.

## Trattamento

La gestione terapeutica della candidosi orale nei neonati e nei bambini prevede principalmente l'utilizzo di antimicotici topici.<sup>15</sup> Nonostante la scarsità di studi clinici sulle popolazioni pediatriche, l'utilizzo topico di sospensione orale a base di nistatina oppure di miconazolo gel rappresenta il trattamento di prima scelta. Per prevenire la reinfezione in caso di allattamento al seno è utile sia trattare contemporaneamente i capezzoli della madre con antimicotici topici, anche in assenza di sintomi materni, che prestare attenzione alle manovre di detersione di biberon e ciucciotti. Il trattamento antimicotico sistemico è indicato solo nei casi più gravi; rispetto ai farmaci sistemici, i farmaci topici hanno, infatti, il vantaggio di avere un'azione più rapida e meno probabilità di causare reazioni sistemiche avverse. Nei casi ricorrenti o particolarmente gravi, è opportuno valutare l'esecuzione di esami di laboratorio per diagnosticare un quadro di immunocompromissione sottostante. Con trattamento adeguato, la prognosi della candidosi orale è favorevole. Le complicanze sono molto rare nei soggetti immunocompetenti, ma nei bambini immunocompromessi potrebbe verificarsi l'estensione dell'infezione all'orofaringe e all'esofago. Un'adeguata educazione dei genitori e un corretto approccio preventivo sono fondamentali per ridurre il rischio di recidive, in particolare prestando attenzione all'igiene orale del bambino e alla dieta. Rispetto a quest'ultimo aspetto, un



**1.6** Algoritmo per la gestione delle lesioni bianche del cavo orale in età pediatrica.

NBS, nevo bianco spongioso; DC, discheratosi congenita; OLP, lichen planus orale; GvHD, malattia del trapianto contro l'ospite.

elevato consumo di zucchero potrebbe favorire la moltiplicazione del micete ed è consigliabile ridurre il più possibile l'assunzione.<sup>16</sup>

Il trattamento delle lesioni orali da HPV nei bambini dipende dal tipo, dalle dimensioni, dalla localizzazione e dall'impatto funzionale o estetico. Molte lesioni tendono a regredire spontaneamente

nel tempo. Tuttavia, nei casi persistenti o sintomatici, può essere effettuata l'escissione chirurgica mediante lama fredda o laser.

Per facilitare l'inquadramento clinico delle lesioni bianche orali in età pediatrica, viene proposto un algoritmo (1.6) che integra i quadri trattati nel capitolo.

## BIBLIOGRAFIA

1. **WARNAKULASURIYA S, KUJAN O, AGUIRRE-URIZAR JM, ET AL.** Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis.* 2021;27(8):1862-1880.
2. **HONG CHL, DEAN DR, HULL K, ET AL.** World Workshop on Oral Medicine VII: Relative frequency of oral mucosal lesions in children, a scoping review. *Oral Dis.* 2019 Jun;25 Suppl 1:193-203.
3. **STOICA AM, KOVACS-IVACSON CA, STOICA OE, ET AL.** Clinical and Pathological Manifestation of the Oral Mucosa in Institutionalized Children from Romania. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15564.
4. **GREENBERG SA, SCHLOSSER BJ, MIROWSKI GW.** Diseases of the lips. *Clin Dermatol.* 2017;35(5):e1-e14.
5. **LIU D, ZHANG T, ZHOU H, ET AL.** Malignant transformation of white sponge nevus: a case report of a novel keratin 4 mutation. *BMC Oral Health.* 2024;24(1):588.
6. **SAVAGE SA, NIEWISCH MR.** Dyskeratosis Congenita and Related Telomere Biology Disorders. 2023 Jan 19. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
7. **MERHY R, SARKIS AS, ASSAF J, ET AL.** Pediatric lichen planus: a systematic review of 985 published cases. *Int J Dermatol.* 2022;61(4):416-421.
8. **SPIRITO F, CAPONIO VCA, LO MUZIO E, ET AL.** Oral lichen planus in chil-

- dren: An Italian case series. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(3):489-493.
9. **EMPERUMAL CP, WELLER B, OKANE S, ET AL.** Oral complications in a paediatric graft versus host disease (GVHD) clinic: A retrospective study. *Oral Dis*. 2024;30(3):1084-1090.
10. **LAHEIJ AMGA, FREGNANI ER, DE MACEDO LD, ET AL.** Oral Chronic Graft-versus-Host Disease and Oral Health after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation - What the Care Team Needs to Know. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(9S):S548-S558.
11. **AMADIO J, HAHN RC.** Prevalence of *Candida* spp in the oral cavity of infants receiving artificial feeding and breastfeeding and the breasts of nursing mothers. *J Pediatr Infect Dis*. 2011;6(4):231-236.
12. **VILA T, SULTAN AS, MONTELONGO-JAUREGUI D, ET AL.** Oral Candidiasis: A Disease of Opportunity. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(1):15.
13. **BETZ SJ.** HPV-Related Papillary Lesions of the Oral Mucosa: A Review. *Head Neck Pathol*. 2019;13(1):80-90.
14. **DI SPIRITO F, PANTALEO G, DI PALO MP, ET AL.** Oral Human Papilloma-virus Benign Lesions and HPV-Related Cancer in Healthy Children: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023;15(4):1096.
15. **PATIL S, RAO RS, MAJUMDAR B, ET AL.** Clinical Appearance of Oral Candida Infection and Therapeutic Strategies. *Front Microbiol*. 2015;6:1391.
16. **XIAO Y, YUAN P, SUN Y, ET AL.** Comparison of topical antifungal agents for oral candidiasis treatment: a systematic review and meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2022;133(3):282-291.