



# PIEL

## FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

[www.elsevier.es/piel](http://www.elsevier.es/piel)



### Revisión

## Abordaje de las úlceras orales recurrentes

Juan Sebastián Orozco Carrillo<sup>a,\*</sup>, Jennifer Daniela Prada<sup>b</sup>,  
César Augusto Alturo Rodríguez<sup>c</sup> y Daniela Chaparro-Reyes<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup>Unidad de Dermatología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 22 de diciembre de 2023

Revisado el 25 de enero de 2024

Aceptado el 27 de enero de 2024

On-line el xxx

##### Palabras clave:

Úlcera oral

Boca

Estomatitis aftosa

Clasificación

Terapéutica

#### RESUMEN

**Introducción:** la cavidad oral es parte del examen físico dermatológico. Los dermatólogos con frecuencia abordamos casos de úlceras orales recurrentes, las cuales son un reto diagnóstico que requiere de abordaje multidisciplinario.

**Método:** se realizó una búsqueda en la literatura hasta septiembre de 2023 en PubMed, MEDLINE y Cochrane utilizando los términos MESH «Oral Ulcer» y «Stomatitis», solos y asociados al término MESH de cada enfermedad mediante el conector AND. Los artículos fueron seleccionados a criterio de los autores. Se complementó la información con libros de texto.

**Resultados:** se sintetizó la información encontrada sobre la etiología y clasificación de estas enfermedades y se propuso un algoritmo para el tratamiento de úlceras orales recurrentes.

**Conclusión:** las úlceras orales recurrentes ameritan una anamnesis y examen físico minuciosos que permitan su clasificación, estudio etiológico y tratamiento dirigido.

© 2024 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### Approach to recurrent oral ulcers

##### ABSTRACT

**Introduction:** The oral cavity is part of the dermatological examination. Recurrent oral ulcers are frequent conditions with challenging management.

**Methods:** A literature search was conducted in PubMed, MEDLINE and Cochrane using the MESH terms "Oral Ulcer" and "Stomatitis" alone and combined with the MESH term for each pathology using the AND connector. The articles were selected using the author's criteria. The information was complemented using textbooks.

**Results:** The information retrieved regarding the etiology and classification of this pathology was synthesized and an algorithm for the management of recurrent oral ulcers was proposed.

**Conclusion:** Recurrent oral ulcers require a thorough anamnesis and physical examination that allow their classification, etiologic study and targeted treatment.

##### Keywords:

Oral Ulcer

Mouth

Aphthous stomatitis

Classification

Therapeutics

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [juseorca@hotmail.com](mailto:juseorca@hotmail.com) (J.S. Orozco Carrillo).

<https://doi.org/10.1016/j.piel.2024.01.022>

0213-9251/© 2024 The Authors. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La cavidad oral es un espacio anatómico complejo que se encuentra delimitada en la parte anterior por los labios, en la posterior por la orofaringe, en la superior por la región comprendida entre el bermellón y el sitio de unión entre el paladar blando con el paladar duro, en el inferior por el piso de la boca y lateralmente por los pilares amigdalinos y las mejillas. A nivel óseo está formada por la mandíbula, el maxilar superior y el hueso palatino<sup>1,2</sup>.

Histológicamente, se pueden identificar 2 grandes tipos de mucosa, según su localización y tipo de queratinización (fig. 1).

### Mucosa de revestimiento

Es un epitelio estratificado no queratinizado sobre una submucosa gruesa que contiene tejido linfoide difuso y múltiples glándulas salivares encargadas de la secreción constante de saliva para mantener la humedad de la cavidad oral<sup>3</sup>. Dentro de las estructuras que presentan este tipo de mucosa se encuentran las siguientes partes: labio mucoso, mejilla, vestíbulo bucal y piso o suelo de la boca.

Los labios se componen de 4 capas: cutánea, que es la más externa; muscular, dada por el músculo orbicular de los labios; glandular, con un alto contenido de glándulas mucosas/salivales; y mucosa, que corresponde a la parte húmeda ubicada en la región vestibular. La zona de transición entre el

labio cutáneo y el mucoso se denomina bermellón de los labios<sup>1,2</sup>.

La mucosa de la mejilla es el sitio donde desemboca el conducto de Stenon, proveniente de las glándulas parótidas. Contiene acúmulos de tejido adiposo, conocidos como la bolsa de Bichat, y varios músculos, entre ellos el buccinador<sup>1</sup>.

El límite anterior del vestíbulo bucal son los labios o las mejillas y su límite posterior son los rebordes alveolares del maxilar superior y la mandíbula, así como los dientes. Tiene áreas retromolares y surcos bucoalveolares superior e inferior<sup>1</sup>.

El piso o suelo de la boca está conformado por el músculo milohioideo, la glándula submaxilar rodea el borde posterior de este músculo que drena a través del conducto de Wharton en las papilas sublinguales a ambos lados del frenillo lingual. Por otro lado, la glándula sublingual se localiza en los 2/3 anteriores del suelo de la boca, drenando a la parte anterior del mismo por conductos de Rivinius, los cuales se encuentran en gran número y drenan saliva hacia la boca<sup>1,2</sup>.

### Mucosa masticatoria

Al igual que la anterior, es un epitelio plano estratificado, pero este tiene diferentes grados de queratinización que le confieren resistencia a daños por abrasión<sup>3</sup>. La lámina propia suele ubicarse directamente en el periostio del hueso subyacente. Las estructuras que presentan este tipo de mucosa son el paladar duro y las encías.

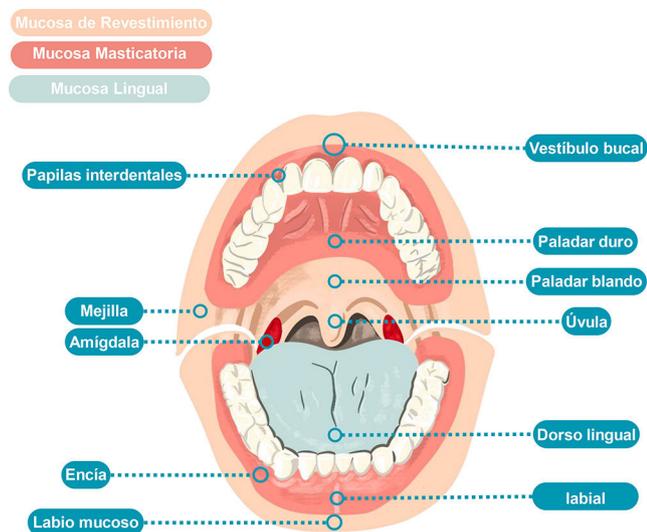
El paladar duro constituye el techo de la boca, recubierto de una mucosa gruesa. Su estructura ósea está dada por las láminas horizontales de los palatinos. En su parte anterior está el agujero palatino y en la parte posterolateral los agujeros palatinos mayores<sup>1</sup>.

Las encías son la porción mucosa que recubre el reborde óseo alveolar alrededor de los dientes y se continúa con la mucosa alveolar que recubre el resto del hueso. En su superficie externa es un epitelio grueso y queratinizado con una red prominente de pliegues. En cambio, a nivel del surco gingival, que se ubica entre el diente y la parte principal de la encía, el epitelio es estratificado plano no queratinizado. En ambos casos, este se adhiere firmemente al periostio del maxilar superior y la mandíbula<sup>3,4</sup>.

### Mucosa lingual

La lengua se compone de fibras de músculo estriado que se orientan en diferentes direcciones, a las cuales se adhiere firmemente la mucosa mediante una lámina propia. Sus 2/3 anteriores, por delante de la V lingual, entran dentro de la cavidad oral<sup>1,3</sup>.

La parte inferior de la lengua tiene un epitelio de revestimiento típico. Por otro lado, la superficie dorsal está cubierta por un epitelio modificado que contiene papilas filiformes en la punta, las cuales son altamente queratinizadas



**Figura 1 – Anatomía de la cavidad oral. Esquema de la cavidad oral con sus principales estructuras principales y el tipo de mucosa que las recubre. Fuente: elaboración propia a partir de Bolognia et al., 2017 y Molina et al., 2014.**

y facilitan el movimiento de los alimentos durante la masticación, papilas fungiformes en la punta y los bordes dispersadas entre las filiformes, papilas foliáceas de carácter rudimentario en la porción posterolateral y papilas caliciformes a nivel de la V lingual, que son el sitio de drenaje de las glándulas salivales serosas, permitiendo así un flujo constante sobre las papilas gustativas que elimina partículas de comida para que se puedan detectar nuevos estímulos<sup>1,3</sup>.

## Clasificación de las úlceras orales

Debido a su función, localización anatómica y vascularización, la mucosa oral está constantemente sometida a diferentes tipos de afecciones, siendo frecuentes las erosiones del epitelio hacia la lámina propia, que se conocen como «aftas» o úlceras orales<sup>5</sup>. Estas pueden ser agudas, si duran menos de 6 semanas, o crónicas, si duran más de 6 semanas. Las primeras, a su vez, se pueden subdividir en aisladas o recurrentes (tabla 1)<sup>6</sup>.

## Úlceras orales agudas aisladas

### Traumatismos

Traumatismo por mordeduras durante masticación, procedimientos dentales, objetos como prótesis, ingesta de alimentos calientes, cepillado de los dientes o, en los niños, por caídas con objetos punzantes en las manos. La xerostomía

primaria o secundaria a medicamentos, puede también predisponer a úlceras traumáticas<sup>6</sup>. Clínicamente se caracterizan por ser lesiones aisladas y el paciente en la mayoría de los casos identifica el momento del trauma.

### Medicamentos

Los medicamentos más asociados al desarrollo de úlceras orales son las agentes quimioterapéuticos y los antiinflamatorios no esteroideos. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET) y eritema multiforme mayor, asociados principalmente a sulfonamidas y anticonvulsivantes, pueden tener manifestaciones similares<sup>6</sup>, sin embargo, estos presentan adicionalmente compromiso cutáneo y costras en el bermellón de los labios.

### Radiación

Podemos ver úlceras orales en el contexto de mucositis por radiación. Proveniente de, por ejemplo, radioterapia de haz externo para el tratamiento de cánceres de la cabeza y el cuello. Su efecto depende de la salud oral del paciente antes del inicio del tratamiento, al igual que la intensidad y duración de la exposición. Esta mucositis suele desaparecer después de 2 a 8 semanas de haber suspendido el estímulo radiactivo<sup>6</sup>.

### Gingivitis necrosante aguda ulcerativa (GUN)

Es una Infección bacteriana mixta que causada principalmente a bacterias fusiformes grampositivas, como *bacteriodes*

**Tabla 1 – Clasificación de las úlceras orales agudas**

Úlceras orales agudas	Aisladas	Traumatismo Medicamentos Radiación Infección	Bacteriana	Gingivitis necrosante aguda ulcerativa Sífilis Gonorrea Víricas
			Vírica	Gingivoestomatitis herpética Varicela zóster Epstein-Barr
	Recurrentes	Traumatismo Estomatitis herpética Neutropenia cíclica Estomatitis aftosa recurrente Deficiencias nutricionales Enfermedad sistémica	Enfermedad de Behçet Síndrome de fiebre periódica, aftosis oral, faringitis y adenitis cervical (PFAPA) Síndrome de úlceras orales y genitales con policondritis (MAGIC) Enfermedad inflamatoria intestinal Enfermedad celiaca Lupus eritematoso sistémico Pénfigo vulgar Penfigoide de membranas mucosas Liquen plano oral Síndrome Hiper-IgD	

*intermedius* y *Fusobacterium*, asociadas a espiroquetas. La mucosa gingival presenta lesiones necróticas, dolorosas, ulcerativas y hemorrágicas, las cuales inician súbitamente en las papilas interdentes (zona triangular entre los dientes). Pueden acompañarse de halitosis, sabor metálico, fiebre y adenopatías regionales. Suele ocurrir en pacientes con hábitos precarios de higiene oral, inmunosuprimidos o desnutridos y se asocia particularmente con tabaquismo<sup>6,7</sup>.

### Sífilis

Puede dar lugar a úlceras orales en cualquier etapa. El chancro, que se da en el sitio de invasión del treponema en la mucosa durante la sífilis primaria, es una úlcera indolora, indurada, de bordes sobreelevados, que se resuelve en pocas semanas y no suele dejar cicatriz. El 40-75% de los chancros extragenitales ocurre en la boca. En la sífilis secundaria entre el 21 y el 58% de los pacientes desarrollan lesiones mucocutáneas, como quielitis angular, condiloma lata, erosiones linguales y parches grisáceos de bordes irregulares, que puede ulcerarse y confluír, adquiriendo una configuración serpigínea. En la sífilis terciaria se producen gomas en el paladar, la lengua y las amígdalas. Estos son granulomas de tamaño variable, indoloros, con potencial destructivo sobre los tejidos locales y formación de fistulas<sup>6,8,9</sup>.

### Gonorrea

Su presentación en la boca es poco común, pero puede darse por propagación oro-genital, dando lugar a parches color rojo rutilante, con seudomembranas blancas, que se pueden asociar a múltiples úlceras. Los pacientes pueden ser asintomáticos o cursar con linfadenopatías y faringitis severa<sup>6,9</sup>.

### Gingivoestomatitis herpética

Resulta de la primoinfección por el virus del herpes simple 1, aunque otra manifestación frecuente de este proceso infeccioso es el *herpes labialis*. Ocurre especialmente en pacientes menores de 10 años, con un primer pico entre los 6 meses y los 5 años de edad, por contacto directo con las lesiones o con saliva. En la adolescencia hay un segundo aumento de la incidencia, alrededor de los 20 años de edad, al exponerse a través del beso. El riesgo es proporcional al número de parejas que tenga la persona<sup>5,10</sup>.

Clínicamente se presentan como vesículas múltiples, típicamente arracimadas y de base eritematosa que se erosionan, coalesciendo en forma de roseta con bordes irregulares. El compromiso se da principalmente en la mucosa queratinizada (encía, paladar duro y dorso lingual). También hay afección de la mucosa móvil no queratinizada (mucosa labial, yugal, piso de la boca y porción ventral de la lengua). Son dolorosas, motivo por el cual es frecuente encontrar cuadros de anorexia y halitosis<sup>10</sup>.

### Varicela zóster

Durante la infección primaria (varicela) puede presentar úlceras pápulonecróticas localizadas en la parte posterior de

la orofaringe o vesículas de bordes eritematosos en forma de «pétalo de rosa» ubicadas en la lengua, el paladar duro, las encías y la mucosa bucal<sup>6,9</sup>. En periodos de reactivación (herpes zóster), si la infección se dio en el nervio trigémino (V par craneal), puede causar manifestaciones orales. Cuando es a nivel de la rama maxilar (V2), puede haber compromiso del labio superior y del paladar duro. Si, por el contrario, la infección compromete la rama mandibular (V3), puede haber lesiones unilaterales en la lengua, mucosa bucal y labio inferior<sup>9</sup>.

### Epstein-Barr

A pesar de que el sitio de ingreso de este virus al cuerpo, normalmente, es la boca, las manifestaciones orales de la mononucleosis infecciosa suelen ser las menos severas del cuadro, siendo las más comunes la faringitis asociada a petequias en el paladar blando<sup>6,9</sup>.

## Úlceras orales recurrentes

### Traumatismos

El trauma repetitivo de origen químico, térmico o mecánico puede dar lugar a úlceras orales recurrentes, normalmente por el uso de prótesis, material de ortodoncia o tratamientos de rehabilitación dental. Otros mecanismos son el hábito de morder las mejillas, que produce erosiones friables conocidas como «morsicato buccarum», o la irritación química por medicamentos como AINE<sup>6</sup>.

### Estomatitis herpética

La reactivación de una infección latente por virus del herpes simple 1 o 2 se manifiesta como herpes labial recurrente. Esta entidad es precedida por síntomas prodrómicos como parestesias, ardor y dolor en la región perioral. Posteriormente, aparecen máculas en el bermellón, las cuales progresan a lesiones vesiculares que coalescen para formar lesiones dolorosas en racimo<sup>9</sup>.

En pacientes inmunodeprimidos se puede manifestar como herpes intraoral recurrente, el cual se suele distribuir de forma unilateral en el paladar duro, pero puede aparecer en cualquier parte de la mucosa bucal. Inicialmente, se manifiesta con la aparición de pequeños grupos de vesículas que posteriormente erosionan y coalescen formando úlceras superficiales. Se diferencian de la estomatitis aftosa recurrente porque esta última entidad no tiene una etapa vesicular y tiene predilección por la mucosa no queratinizada<sup>9</sup>.

Ante la dificultad diagnóstica para diferenciar esta entidad de la estomatitis aftosa recurrente, se pueden hacer pruebas como citología, panel vírico o reacción en cadena de la polimerasa. Lo anterior permite evitar la exposición innecesaria del paciente a tratamientos prolongados con agentes antivirales. En los pacientes inmunodeprimidos, hacer la diferenciación clínica se torna más complicado, debido a que las úlceras pueden afectar cualquier zona de la boca, motivo por el cual se vuelven importantes las pruebas de detección vírica<sup>6</sup>.



**Figura 2 – Neutropenia cíclica. Paciente masculino cursando con neutropenia cíclica. En labio mucoso inferior izquierdo presenta 2 úlceras de bordes irregulares, bien definidos, intensamente eritematosos, con fondo blanquecino recubierto por una membrana amarillenta de aspecto fibrinoide.**

### Neutropenia cíclica

Este es un trastorno genético autosómico dominante que se presenta en la niñez y cursa con episodios de neutropenia de entre 3 a 4 días de duración, con conteo de neutrófilos menor de 500 células/ul, los cuales son predecibles, con recurrencia cada 21 días aproximadamente, se acompañan de úlceras orales, fiebre y faringitis (fig. 2). Estos pacientes tienen una mayor susceptibilidad al desarrollo de procesos infecciosos<sup>5,6,9</sup>.

Esta enfermedad también se puede presentar asociada a mutaciones en los genes que codifican para la elastasa de neutrófilos (ELANE en el cromosoma 19p13.3). Estas mutaciones causan disrupción de la granulopoyesis e inducen vías de apoptosis<sup>9</sup>.

Fisiopatológicamente se explica por una pérdida periódica en la función de las células progenitoras hematopoyéticas de la sangre, lo que resulta en oscilaciones marcadas en la población de neutrófilos, monocitos, eosinófilos, plaquetas y reticulocitos<sup>9</sup>.

### Estomatitis aftosa recurrente

A nivel mundial, es la enfermedad de la mucosa oral más común en humanos, particularmente personas jóvenes, pues tiene su pico de inicio entre los 10 y los 29 años de edad. Las lesiones son de inicio insidioso, precedidas por parestesia, inician clínicamente con máculas que evolucionan a pápulas, las cuales dan lugar a una úlcera redonda u ovalada, cubierta por material fibrinoide, sobre un halo eritematoso. El dolor es desproporcional al tamaño de la lesión y aparece antes de que inicie el proceso ulcerativo<sup>11</sup>.

La estomatitis aftosa recurrente se puede clasificar de acuerdo a su morfología de la siguiente manera: menores, mayores y herpetiformes.

Aftas menores: es la forma más prevalente, representando cerca del 80% de todas las úlceras orales, con preferencia por las personas entre los 5 y los 19 años de edad. Son pequeñas

(menos de 10 mm), escasas, superficiales, redondas, recubiertas de material fibrinoide y se rodean de un halo eritematoso. Se suelen ubicar en el aspecto anterior de la mucosa, en zonas no queratinizadas, particularmente en los labios, la cara ventral de la lengua y la mucosa bucal. Su resolución suele ser rápida, sin dejar cicatriz, en 7 a 10 días<sup>5,6,11</sup>.

Aftas mayores: también se les conoce como «periadenitis mucosa necrótica recurrente» o enfermedad de Sutton. Ocurre en alrededor del 10% de los pacientes. Las úlceras son de mayor tamaño (más de 10 mm), distribución más amplia (extendiéndose a las encías y la faringe), son más dolorosas y su curación más despaciosa debido a su mayor tamaño, haciendo que puedan persistir por 4-6 semanas, con un alto riesgo de dejar cicatriz<sup>5,6,11,12</sup>.

Aftas herpetiformes: es una presentación poco común, en la que se agrupan 10-100 úlceras orales, cada una de 2-3 mm. Al coalescer, estas pueden producir úlceras de mayor tamaño con bordes irregulares. Los episodios no suelen dejar cicatrices y su curación se da entre 10 y 14 días<sup>5,11</sup>.

Por otro lado, esta entidad se puede clasificar según su severidad de presentación en: a) leve o simple: episodios en los que un número reducido de úlceras se presentan de forma sincrónica, de manera infrecuente, con recuperación en 7-10 días<sup>6,13</sup>. b) Moderada o compleja: los episodios ocurren frecuentemente, con episodios de remisión cortos, siendo común la aparición de lesiones nuevas después de la curación. Las úlceras son numerosas, dolorosas, de tamaño y profundidad considerables, curación lenta y predisposición a dejar cicatrices<sup>6,13</sup>.

Fisiopatológicamente es una enfermedad inmunomediada, en la que los linfocitos infiltran el epitelio, causando vasculitis localizada y llevando a su edematización, hecho que a su vez desencadena la vacuolización de queratinocitos, con la consecuente formación de pápulas que posteriormente se ulceran. Se genera quimiotaxis de neutrófilos, linfocitos y plasmocitos, los cuales inician la curación y la regeneración del epitelio<sup>14</sup>.

El factor de necrosis tumoral alfa ha sido identificado como un mediador desencadenante, actuando a nivel de la quimiotaxis de neutrófilos mediante sus efectos en la adhesión celular. Otro posible efecto de esta molécula es la estimulación de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1. Ambos receptores de este complejo se han visto aumentados en las fases ulcerativas y preulcerativas de la enfermedad, mientras que sus niveles son indetectables durante la fase de curación, motivo por el cual se cree que marcan el tejido local para que pueda ser atacado por linfocitos T citotóxicos durante la fase ulcerativa<sup>14</sup>. Adicionalmente, en las mucosas lesionadas, se han encontrado niveles altos de IL-2, citoquina proinflamatoria, al igual que niveles disminuidos de IL-10, estimulante de la proliferación epitelial durante la fase de curación<sup>12</sup>.

El principal factor predisponente es el trauma mecánico repetitivo durante el cepillado dental, inyecciones de anestésicos y procedimientos dentales. Otros factores son deficiencias de micronutrientes en suero (hierro, vitamina B12, ácido fólico), la historia familiar que es positiva en el 40% de las personas, el uso de medicamentos como AINE o IECA, estrés y microorganismos como el *Helicobacter pylori*<sup>12</sup>.

El diagnóstico de este tipo de úlceras se suele basar en la apariencia clínica y la historia de recurrencia y duración. A nivel histológico, los hallazgos son inespecíficos, evidenciándose exudados fibrinoides con infiltración de polimorfonucleares, ulceración del epitelio e inflamación a profundidad. En casos atípicos puede ser útil la realización de estudios hematológicos para detectar deficiencias nutricionales, particularmente vitamina B12, hierro y folato. Cuando el inicio del cuadro se da en la tercera década de la vida, o más adelante, debe buscarse una enfermedad sistémica subyacente<sup>5</sup>.

### Úlceras orales recurrentes secundarias a enfermedad sistémica

Dentro de las enfermedades sistémicas que desencadenan las úlceras orales recurrentes se encuentran principalmente enfermedades inflamatorias, como el síndrome de Behçet y sus enfermedades afines, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, el lupus eritematoso sistémico y las enfermedades ampollosas autoinmunes, entre otras. También han sido asociadas, en menor medida, con irregularidades menstruales y procesos hematológicos malignos<sup>6,14</sup>.

### Enfermedad de Behçet

En esta enfermedad se presentan úlceras orales en alrededor del 80% de los pacientes y casi el 100% de los mismos las presentan dentro de la historia natural de la enfermedad, incluso durante periodos de quiescencia, siendo muy frecuente la presencia concomitante de úlceras genitales<sup>15,16</sup>. Por fuera de la cavidad bucal, puede tener manifestaciones cutáneas, articulares, gastrointestinales, neurológicas, y oftalmológicas como la uveítis. Entre los factores desencadenantes se han sugerido el estrés o la fatiga, los ciclos menstruales y ansiedad, al igual que el consumo alimentos como frutas cítricas, nueces y tomates. Se sugiere que estos factores desencadenan reacciones inflamatorias mediadas por histamina, posicionando al mastocito como uno de los principales implicados en el desarrollo de úlceras orales en pacientes afectados por esta enfermedad<sup>17</sup>.

### Síndrome de fiebre periódica, aftosis oral, faringitis y adenitis cervical

El síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis*) es una enfermedad caracterizada por episodios periódicos de fiebre asociada a faringitis, aftosis oral y adenopatías cervicales, con una duración aproximada 3-7 días y recurrencia cada 2-8 semanas. Las lesiones aftosas suelen ser menores de 1 cm, dolorosas, planas, con márgenes eritematosos, bien definidos, que se distribuyen en las superficies no masticatorias<sup>18,19</sup>. Se da principalmente en menores de 5 años; de hecho, es el síndrome de fiebre periódica más común en los niños, con cierta preferencia por el sexo masculino. La teoría más aceptada con respecto a su etiopatogenia es una respuesta desregulada de la inmunidad innata mediada, entre otros factores, por citoquinas del grupo de la IL-1, con una activación secundaria de la inmunidad adaptativa y una diferenciación de linfocitos CD4+ a un fenotipo Th1<sup>19</sup>. Se cree que esto ocurre en sujetos con un

componente hereditario poligénico, el cual es similar al de la enfermedad de Behçet y la estomatitis aftosa recurrente. De hecho, se ha sugerido que estas 3 enfermedades conforman un grupo de trastornos del espectro de Behçet, en el que la severidad de la enfermedad está relacionada con la fuerza de asociación con ciertos alelos del HLA, dando lugar a un polo leve de la enfermedad representado por la estomatitis aftosa recurrente, un polo intenso con la enfermedad de Behçet y el síndrome PFAPA en la mitad<sup>20</sup>.

### Síndrome de úlceras orales y genitales con policondritis

El síndrome MAGIC (*mouth and genital ulcers with inflamed cartilage*) es una enfermedad, prevalente en hombres entre la tercera y cuarta década de la vida que se caracteriza por presentar, de manera simultánea, elementos de la policondritis recidivante y la enfermedad de Behçet<sup>21</sup>. Por lo anterior, existe controversia sobre si representa una entidad independiente o si es una presentación combinada de las 2 enfermedades. Tampoco se ha esclarecido si debe cumplir con los criterios diagnósticos de ambas, o si por el contrario tiene criterios propios<sup>22</sup>. El síndrome MAGIC se puede dividir en 2 subtipos dependiendo de su curso clínico: un síndrome más afín a la enfermedad de Behçet, en la que las úlceras orales y genitales son la primera manifestación, previa a los síntomas articulares, o un síndrome más afín a la policondritis, en el cual las manifestaciones iniciales son úlceras orales y policondritis, con posterior aparición de úlceras genitales y eritema nodoso<sup>23</sup>. Las úlceras orales y genitales recurrentes, que son específicas para la enfermedad de Behçet, suelen ser dolorosas, con una pseudomembrana blanquecina y borde eritematoso. Por otro lado, la inflamación cartilaginosa de la policondritis recidivante se manifiesta con dolor y edema de los cartílagos nasales, auriculares, traqueales y costocondrales. Además de los síntomas anteriormente mencionados, el síndrome MAGIC puede cursar con manifestaciones más inespecíficas como disfunción vestibular, trombosis, aneurismas de grandes vasos, enfermedades inflamatorias de los ojos, glomerulonefritis y manifestaciones gastrointestinales<sup>24</sup>.

### Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Sus formas más frecuentes son la colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn (EC)<sup>9</sup>. Alrededor de un tercio de los pacientes desarrollan manifestaciones extraintestinales y, dentro de estas, la presentación oral más común son las úlceras orales<sup>25</sup>. En la EC la prevalencia de estas va de 4,2 a 17% y en la colitis ulcerativa es del 1,4 al 10%<sup>15</sup>.

### Enfermedad de Crohn/granulomatosis orofacial

Las manifestaciones orales de la EC son raras. Normalmente, se presenta con úlceras lineales en la región vestibular, pero en algunos casos, se puede acompañar de inflamación indolora de los tejidos de la región orofacial (fig. 3). Este proceso, conocido como granulomatosis orofacial, es secundario a una granulomatosis no caseificante con células gigantes multinucleadas que expresan CD68<sup>9,26,27</sup>. Existe divergencia en la literatura sobre si se trata de una manifestación



**Figura 3 – Enfermedad de Crohn. A) Edema e inflamación del labio mucoso asociado a múltiples úlceras blanquecinas, algunas recubiertas por membranas amarillentas de aspecto fibrinoide, con bordes irregulares, bien definidos, infiltrados. B) En la superficie ventral de la lengua se evidencia eritema e inflamación asociado a úlceras blanquecinas de bordes irregulares, bien definidos, algunas recubiertas por membranas amarillentas de aspecto fibrinoide.**

extraintestinal de la EC o un proceso independiente. Lo anterior se debe a que, aunque se puede presentar de manera aislada, entre el 8 y 46% de los pacientes con esta condición tiene una EC concomitante, siendo esta relación más significativa en la población pediátrica, en quienes se ha descrito una relación de alrededor del 40% y se ha sugerido como un factor predictor de EC<sup>28</sup>. También se ha utilizado este término para acuñar otras enfermedades que causan inflamación granulomatosa persistente de la región orofacial, como el síndrome de Melkersson-Rosenthal, el cual cursa además con parálisis facial<sup>28</sup>.

#### Colitis ulcerosa (CU)

Las manifestaciones orales ocurren en alrededor del 8% de los pacientes y se asocian con la gravedad de la misma<sup>29</sup>. Principalmente son la pioestomatitis vegetante y las úlceras aftosas recurrentes.

La pioestomatitis vegetante es la manifestación mucosa de la piodermatitis vegetante, aunque ha sido mencionada como variante oral del pioderma gangrenoso. Su prevalencia es mayor en hombres entre los 20 y 59 años<sup>9,27</sup>. Clínicamente se manifiesta con abscesos miliares y pústulas, de color amarillento-blanquecino, que se extienden sobre una base intensamente eritematosa, difusa y edematizada. Las lesiones suelen adoptar una configuración lineal y erosionar dejando un «rastros de caracol», con distribución en labios, encías y mucosa bucal con mayor frecuencia, pero pueden ocurrir en cualquier parte de la cavidad oral<sup>27,30</sup>.

Las úlceras aftosas recurrentes, aunque inespecíficas, son la manifestación oral más frecuente en CU, con características clínicas similares a las que ocurren en la población general: úlceras redondas u ovaladas, superficiales, con bordes eritematosos y ligeramente sobreelevados, recubiertas por pseudomembranas blanquecino-amarillentas que son

dolorosas. En pacientes con CU predominan las de tamaño menor a 10 mm (menores)<sup>30</sup>. En un estudio de corte transversal que estudió las poblaciones bacterianas de la mucosa oral sana y las úlceras orales de 24 individuos con CU, se encontró que la variación regional en el microbioma, principalmente la colonización por *Escherichia coli* o *aloprevotella*, acompañada de una reducción de las comunidades estafilocócicas, puede estar relacionada con el desarrollo de esta manifestación<sup>31</sup>.

#### Enfermedad celiaca

La enfermedad celiaca es una enteropatía sensible al gluten mediada por linfocitos T en individuos con una predisposición genética, que se posiciona como la principal alergia alimenticia de origen genético y es de carácter autoinmune. Tiene una forma típica con síntomas gastrointestinales, una atípica con síntomas sistémicos y una silenciosa, que suele ser asintomática<sup>9</sup>. En comparación con individuos sanos, en quienes la incidencia de úlceras aftosas recurrentes es de entre el 10 y 20%, en los pacientes con enfermedad celiaca es 3 veces más común, con una incidencia de hasta el 50%. Esto probablemente se relaciona con la malabsorción característica de la enfermedad celiaca y la deficiencia secundaria de nutrientes y minerales, como el hierro, la vitamina B12, vitamina E, vitamina D y el ácido fólico<sup>32</sup>.

Es importante resaltar la íntima relación existente entre la estomatitis aftosa recurrente y las enfermedades intestinales previamente descritas. Se cree que esto se puede deber a las deficiencias nutricionales e intolerancias alimenticias que las suelen acompañar, así como a el carácter autoinmune que todas comparten. Existen estudios que han encontrado deficiencias nutricionales en pacientes con úlceras orales recurrentes, entre las cuales se encuentran el hierro, el ácido

folínico y la vitamina B12. También se ha sugerido la suplementación de estos micronutrientes como factor modificador de la enfermedad, pero existe disparidad en la evidencia. Otra posible intervención estudiada es la restricción de alimentos que favorecen cascadas proinflamatorias como el chocolate, el gluten, la leche de vaca, los frutos secos y los colorantes. Adicionalmente, se ha encontrado un aumento de las citoquinas del perfil Th1 (IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) en pacientes con úlceras orales recurrentes y una disminución de citoquinas antiinflamatorias (TGF- $\beta$  e IL10). Estas alteraciones del perfil inmunológico se han relacionado previamente con mayor actividad de la inmunidad celular y el desarrollo de trastornos autoinmunes<sup>33</sup>.

### Lupus eritematoso sistémico (LES)

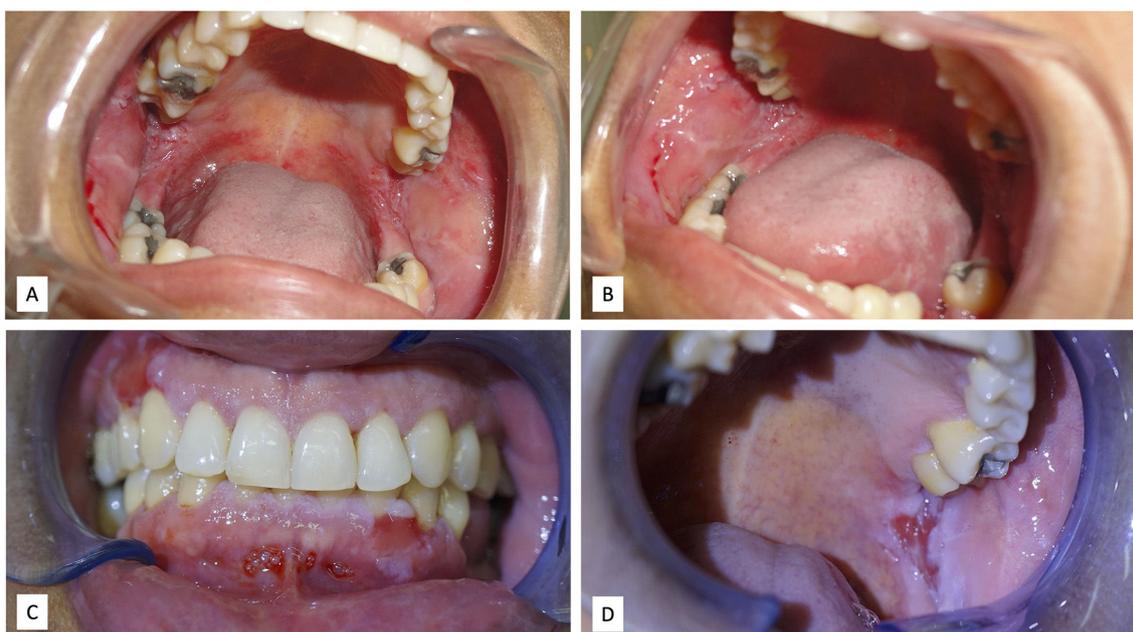
Las lesiones orales del LES varían según sus subtipos, pero clásicamente incluyen placas blanquecinas con eritema central y estrías queratósicas periféricas, así como telangiectásicas o úlceras, con predilección por la mucosa bucal, los labios o el paladar blando<sup>9,34</sup>. El compromiso oral ocurre en alrededor del 50% de los pacientes, de hecho, las úlceras orales se encuentran entre los criterios clínicos de la EULAR/ACR para el diagnóstico de la enfermedad y tienen una prevalencia del 40-48%<sup>34,35</sup>. Se ha descrito su relación con ciertos medicamentos utilizados en la enfermedad, especialmente combinaciones, como la azatioprina y la ciclofosfamida. Sin embargo, esto puede deberse a la severidad de la enfermedad en los pacientes con estos esquemas<sup>34</sup>.

### Pénfigo vulgar (PV)

Es la variante más común de este grupo de enfermedades, con una mortalidad entre el 5 y 11%. Es más prevalente en las mujeres y en la quinta década de la vida<sup>36</sup>. Ocurre por producción de inmunoglobulina G contra la desmogleína 3 e inactivación directa de la función adhesiva de otras desmogleínas (9, 10 y 11), las cuales forman parte del componente intercelular de los desmosomas. Su disfunción resulta en separación (acantólisis) de queratinocitos y formación de ampollas suprabasales<sup>37,38</sup>. La primera manifestación de la enfermedad ocurre a nivel oral en el 50% de los casos, con múltiples vesículas frágiles que erosionan fácilmente, dando lugar a úlceras dolorosas en alrededor del 43% de los pacientes. Pueden comprometer cualquier área de la cavidad oral, con preferencia por áreas expuestas a trauma, principalmente los labios, el paladar blando y la mucosa bucal<sup>36-38</sup>.

### Penfigoide de las membranas mucosas (PMM)

Afecta principalmente a mujeres entre los 60 y 80 años de edad. Ocurre por la producción de autoanticuerpos (IgG, IgA, IgM) contra componentes de la membrana basal, siendo el BP180 (también conocido como BPAG2 o colágeno tipo VII) en el 75% de los pacientes<sup>9,39,40</sup>. Lo anterior da lugar a ampollas subepidérmicas en cualquier membrana mucosa con un epitelio estratificado plano, siendo la mucosa oral en el 84-96% de los casos, pero también la conjuntiva, la mucosa nasal o faríngea, el esófago, la uretra y el recto<sup>41</sup>.



**Figura 4 – Penfigoide de las membranas mucosas. A y B) El paladar blando y carrillos, extensas placas eritematosas de bordes irregulares, parcialmente definidos, con áreas erosión y escasas placas blanquecinas friables. C y D) En las encías, la región vestibular y el carrillo izquierdo hay múltiples placas eritematosas, exfoliativas con bordes blanquecinos, irregulares, infiltrados que tienden a confluir y escasas vesículas de contenido seroso.**

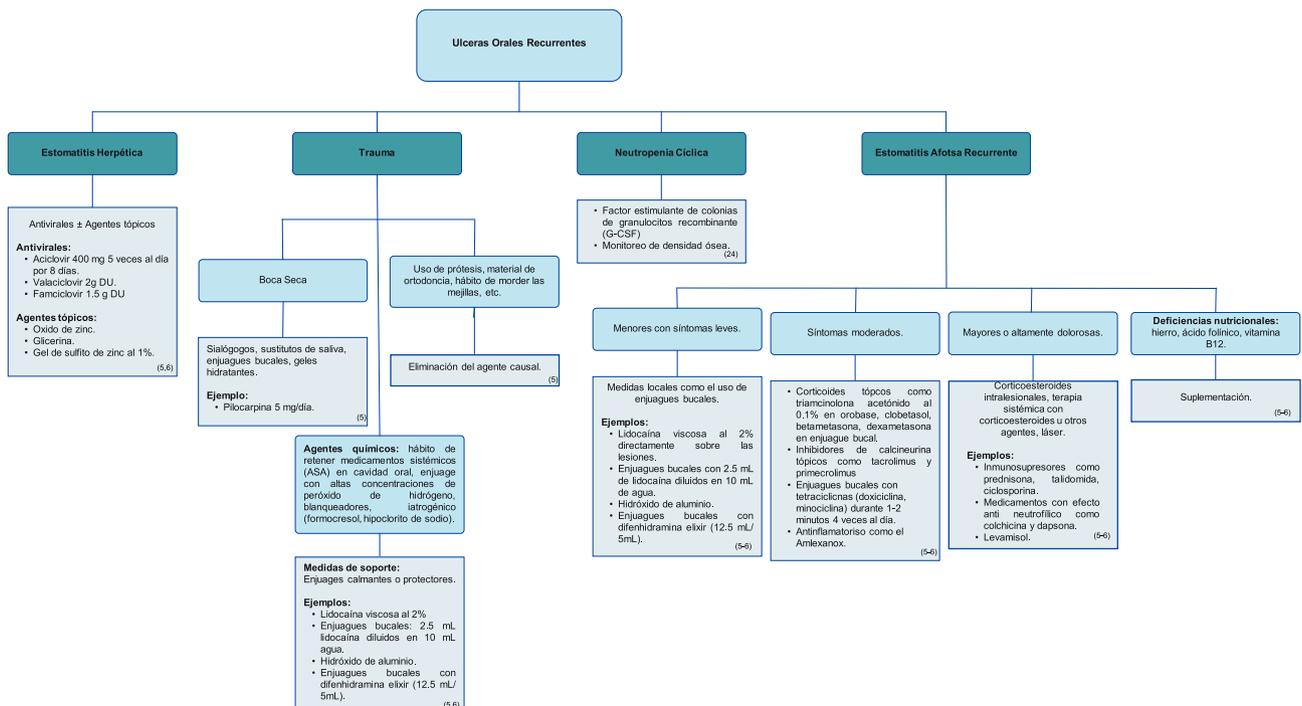


**Figura 5 – Liquen plano oral. A y B) En región vestibular y lengua placas blanquecinas diseminadas con configuración lineal y distribución simétrica, las cuales se extienden sobre una base intensamente eritematosa. C y D) En carrillos placas blanquecinas de bordes irregulares, mal definidos, con configuración estriada, distribución simétrica y áreas de atrofia.**

A nivel oral se presenta principalmente en mucosa bucal y labial, con una gingivitis descamativa caracterizada por encías friables, intensamente eritematosas y dolorosas, que dan lugar a vesículas frágiles, las cuales erosionan para formar úlceras con diferentes niveles de dolor (fig. 4)<sup>41,42</sup>.

**Liquen plano oral (LPO)**

Se presenta con placas blancas estriadas sobre una base eritematosa que se distribuyen de forma simétrica sobre la mucosa bucal, las encías y la lengua (fig. 5). Estas pueden tornarse atróficas, erosivas, ulcerativas o ampollasas<sup>9,43-45</sup>.



**Figura 6 – Abordaje terapéutico de las úlceras orales recurrentes según su etiología. DU: Dosis única LLT: Low level laser therapy.**

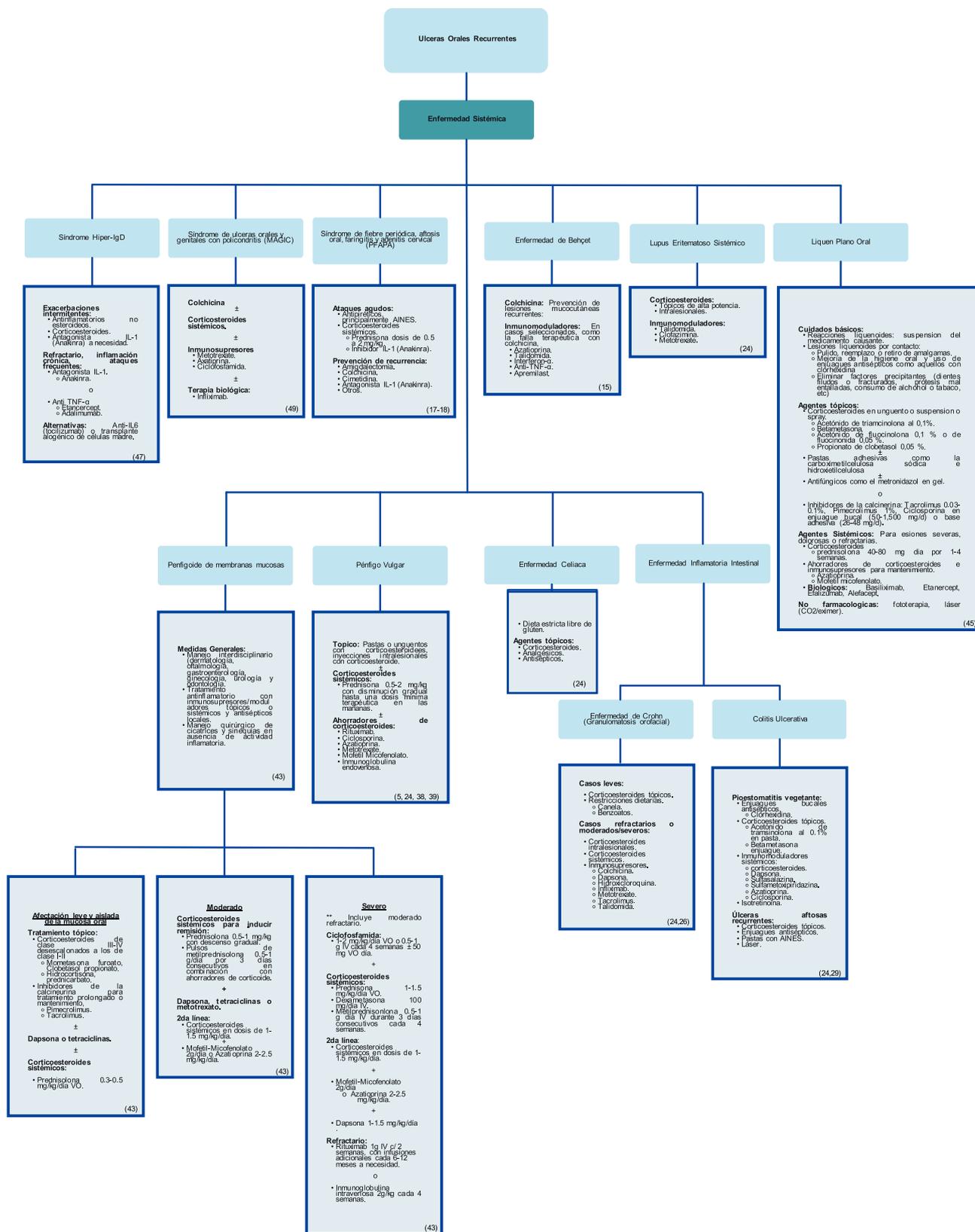


Figura 7 – Abordaje terapéutico de las úlceras orales recurrentes secundarias a enfermedad sistémica. VO: Vía oral; IV: Vía intravenosa; AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

## Síndrome Hiper-IgD

Esta alteración autoinflamatoria tiene un patrón de herencia autosómico recesivo causado por variantes del gen mevalonato cinasa (MVK), encargada de fosforilar el ácido mevalónico, el cual se requiere para la formación de isoprenoides no esteroideos y colesterol, necesarios para la prenilación de proteínas. Lo anterior resulta en la en una secreción continua de citoquinas como la IL-1 $\beta$  y el desarrollo consecuente de síntomas autoinflamatorios como fiebres recurrentes, que pueden venir acompañadas de úlceras orales, linfadenopatías cervicales, hepatomegalia, erupciones cutáneas, estomatitis aftosa, artritis y dolor abdominal. En sus formas más severas puede cursar con una aciduria mevalónica<sup>46,47</sup>.

## Abordaje terapéutico

El abordaje de las úlceras orales recurrentes puede ser retador. Requiere una anamnesis, revisión por sistemas y examen físico completos que permitan delucidar la causa. Así mismo, puede ser necesaria la toma de pruebas complementarias como biopsias de piel, inmunofluorescencia, química sanguínea básica, perfiles nutricionales, perfiles de autoinmunidad, entre otros. El tratamiento se basa en medidas de soporte y tratamiento etiológico (figs. 6 y 7)<sup>5,6,15,17,18,24,25,28,37,38,42,44,48</sup>.

## Conclusiones

Las úlceras orales recurrentes son condiciones comunes de difícil abordaje que ameritan una anamnesis y examen físico minucioso que brinde las herramientas necesarias para su clasificación, determinación de la etiología subyacente y tratamiento dirigido a la misma. El propósito de este texto es brindar un sustrato teórico que facilite dicho proceso y proponer un algoritmo de tratamiento para las úlceras orales recurrentes.

## Consentimiento informado

Los autores declaran que cuentan con consentimiento informado de los pacientes en el que autorizan la toma y publicación de fotografías.

## Financiación

Los autores declaran que no recibieron ninguna financiación para la realización del artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores del estudio declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Se agradece a Tatiana González, diseñadora industrial, por sus aportes en la elaboración artística de la figura titulada *Anatomía de la cavidad oral* y por otorgar los permisos necesarios para su publicación.

## Puntos clave

- La boca es un espacio anatómico complejo que incluye labios, mejillas, paladar, encías, piso de la boca y lengua. Tiene 2 tipos de mucosa: la de revestimiento (no queratinizada) y la masticatoria (queratinizada).
- En la mucosa oral pueden aparecer úlceras o «aftas», estas pueden ser crónicas (más de 6 semanas) o agudas (menos de 6 semanas). Las últimas, a su vez, pueden ser aisladas o recurrentes.
- Las úlceras orales agudas aisladas ocurren por trauma, medicamentos (quimioterapéuticos), diversas infecciones bacterianas (gingivitis necrosante, sífilis, gonorrea) y víricas (herpes simple, varicela zóster, Epstein-Barr).
- Las úlceras orales agudas recurrentes se deben a trauma repetido (prótesis, mordeduras), reactivación intraoral del herpes simple (inmunosuprimidos), neutropenia cíclica, estomatitis aftosa recurrente o enfermedad sistémica.
- La estomatitis aftosa recurrente ocurre en personas jóvenes y se clasifica según el tamaño de las úlceras en menores (menos de 10 mm), mayores (más de 10 mm) o por severidad (leve/moderada).
- Síndromes inflamatorios como el Behçet (con úlceras genitales), PFAPA (con fiebre periódica), Hiper-IgD (con déficit de MVK) y MAGIC (con policondritis), así como el lupus eritematoso sistémico, se asocian a aftosis recurrente.
- La aftosis recurrente es más incidente en presencia de enfermedades intestinales como la colitis ulcerativa (pioestomatitis vegetante), la enfermedad de Crohn (granulomatosis orofacial) y la enfermedad celiaca (por déficit nutricional).
- Las enfermedades ampollasas comprometen los labios, el paladar y la mucosa oral. El pénfigo vulgar presenta principalmente vesículas erosivas, mientras que el pénfigoide de membranas mucosas se asocia a una gingivitis descamativa.
- El líquen plano oral se presenta con placas blanquecinas estriadas sobre una base eritematosa, que se distribuyen simétricamente en la mucosa oral. En estadios avanzados, pueden tornarse erosivas, ulcerativas o ampollasas.
- El abordaje de la aftosis recurrente comprende medidas básicas de cuidado, control de síntomas y manejo etiológico con agentes tópicos, sistémicos o intralesionales (inmunosupresores/moduladores, antibióticos o antivirales).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Molina Montes B, Montes de Oca Fernández L, Gamboa Mutuberría FJ. Embriología y anatomía de la cavidad oral y faringe. *Libro Virtual de Formación En ORL*. SEORL; 2009 [consultado 25 Dic 2023]. Disponible en: <http://seorl.net/libro-virtual/>.
2. Madani M, Berardi T, Stoopler ET. Anatomic and examination considerations of the oral cavity. *Med Clin North Am*. 2014;98(6): 1225–1238. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.001>.
3. Digestive tract. En: Mescher AL, editor. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*, 15e. McGraw-Hill Education; 2018 [consultado 25 Dic 2023]. Disponible en: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1184200973>.
4. Stevens A, Lowe JS, Anderson SI. Tracto digestivo. En: Stevens, Lowe, editores. *Histología Humana*. Elsevier Health Sciences; 2020.
5. Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration: etiology, classification, management, and diagnostic algorithm. *Periodontol*. 2019;80(1):49–60. <https://doi.org/10.1111/prd.12262>.
6. Bruce A, Dabade TS, Burkemper NM. Diagnosing oral ulcers. *JAAPA*. 2015;28(2):1–10. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000459826.63026.67>.
7. Subair K, Arjun M, Anil M, et al. Necrotizing gingivitis and periodontics an outlook. *J Dental Sci Res Rep*. 2022;4(3):1–4. [https://doi.org/10.47363/jdsr/2022\(4\)133](https://doi.org/10.47363/jdsr/2022(4)133).
8. Apoita Sanz M, González Navarro B, Jané-Salas E, et al. Sífilis: manifestaciones orales, revisión sistemática. *Av Odontostomatol*. 2020;36:159–173.
9. Fazel N. Oral Signs of Systemic Disease. XIVSpringer; 2019. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-10863-2\\_266](https://doi.org/10.1007/978-3-030-10863-2_266) p.
10. Nava Villalba M. Gingivoestomatitis herpética primaria vs. úlceras aftosas recurrentes. *Rev Mexicana de Odontología Clínica*. 2008;9. [consultado 28 Mar 2022]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Mario-Nava-Villalba/publication/270760578\\_Gingivoestomatitis\\_Herpatica\\_Primaria\\_vs\\_Ulceras\\_Aftosas\\_Recurrentes/links/54b423ca0cf26833efcfee2/Gingivoestomatitis-Herpatica-Primaria-vs-Ulceras-Aftosas-Recurrentes.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Mario-Nava-Villalba/publication/270760578_Gingivoestomatitis_Herpatica_Primaria_vs_Ulceras_Aftosas_Recurrentes/links/54b423ca0cf26833efcfee2/Gingivoestomatitis-Herpatica-Primaria-vs-Ulceras-Aftosas-Recurrentes.pdf).
11. Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2017;10(3):26–36.
12. Cui RZ, Bruce AJ, Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):475–481. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.020>.
13. Lehman JS, Rogers RS. Acute oral ulcers. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):470–474. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.019>.
14. Bruce AJ, Rogers RS. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin*. 2003;21: 1–15. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(02\)00064-5](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(02)00064-5).
15. Vaillant L, Samimi M. Aphtes et ulcérations buccales. *Presse Med*. 2016;45(2):215–226. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.01.005>.
16. Nazareth T, Hart EM, Kötter I, et al. Comparability of European league against rheumatology-recommended pharmacological treatments of oral ulcers associated with Behçet's disease: a systematic literature review of randomized controlled trials. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:323–335. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S277036>.
17. Volle G, Fraison JB, Gobert D, et al. Dietary and nondietary triggers of oral ulcer recurrences in Behçet's disease. *Arthritis Care Res*. 2017;69(9):1429–1436. <https://doi.org/10.1002/acr.23155>.
18. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int*. 2019;39:957–970.
19. Weckell P, Karlsson A, Berg S, et al. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2016;105:1140–1151.
20. Manthiram K, Preite S, Dedeoglu F, et al. Common genetic susceptibility loci link PFAPA syndrome, Behçet's disease, and recurrent aphthous stomatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(14405–14):411.
21. Orme R, Nordlund JJ, Barich LL, et al. The MAGIC syndrome (mouth and genital ulcers with inflamed cartilage). *Arch Dermatol*. 1990;126(7):940–944.
22. Luo Y, Bolek EC, Quinn KA, et al. A prospective observational cohort study and systematic review of 40 patients with mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151924. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.10.007>.
23. Imai H, Motegi M, Mizuki N, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC syndrome): a case report and literature review. *Am J Med Sci*. 1997;314(5):330–332.
24. Firestein GS, Gruber HE, Weisman MH, et al. Mouth and genital ulcers with inflamed cartilage: MAGIC syndrome. Five patients with features of relapsing polychondritis and Behçet's disease. *Am J Med*. 1985;79(1):65–72.
25. Phillips F, Verstockt B, Sladek M, et al. Orofacial granulomatosis associated with Crohn's disease: a multicentre case series. *J Crohns Colitis*. 2022;16(3):430–435. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab158>.
26. Shetty N, Subramanyam RV, Srikanth G, et al. Orofacial granulomatosis: a case report and a proposal of a diagnostic algorithm for oral granulomatous lesions. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2021;25:346–350.
27. Bologna J, Schaffer J, Cerroni L. *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2017.
28. Gavioli CFB, Florezi GP, Dabronzo MLD, et al. Orofacial granulomatosis and Crohn disease: coincidence or pattern? A systematic review. *Dermatology*. 2021;237:635–640.
29. Djurickovic A, Djurickovic M. Oral manifestation of ulcerative colitis. *Serbian Dental J*. 2022 Published online.
30. Li C, Wu Y, Xie YC, et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: a review. *Front Immunol*. 2022;13.
31. Yang Z, Cui Q, An R, et al. Comparison of microbiomes in ulcerative and normal mucosa of recurrent aphthous stomatitis (RAS)-affected patients. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01115-5>.
32. Turska-Szybka A, Dąbrowska E, Głogowska K, et al. Coeliac disease and its implications on the oral health of children: a systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2023. <https://doi.org/10.1111/jpc.16494>. Published online.
33. Ślebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp*. 2013;62:205–215.
34. Nico MMS, Vilela MAC, Rivitti EA, et al. Oral lesions in lupus erythematosus: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol*. 2008;18(4):376–381.
35. Khatibi M, Shakoorpour A, Jahromi ZM, et al. The prevalence of oral mucosal lesions and related factors in 188 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:1312–1315.
36. Abualgasim AOB, Ali YOY. Oral mucosal involvement and frequency of Pemphigus vulgaris inpatients at Khartoum. *J Oral Med Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol*. 2022. Published online.
37. Arpita R, Monica A, Venkatesh N, et al. Oral pemphigus vulgaris: case report. *Ethiop J Health Sci*. 2015;25:367–372.
38. Shamim T, Varghese VI, Shameena PM, et al. Pemphigus vulgaris in oral cavity: clinical analysis of 71 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(10):E622–E626.
39. Du G, Patzelt S, van Beek N, et al. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2022;21(4):103036. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103036>.
40. van Beek N, Kridin K, Bühler E, et al. Evaluation of site- and autoantigen-specific characteristics of mucous membrane pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2021 Published online.

41. Carey B, Joshi S, Abdelghani A, et al. The optimal oral biopsy site for diagnosis of mucous membrane pemphigoid and pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2019;182.
42. Hofmann SC, Günther C, Böckle BC, et al. S2k Guideline for the diagnosis and treatment of mucous membrane pemphigoid. *JDDG: J der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2022;20.
43. Gonzalez-Moles MA, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020 Published online.
44. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, et al. Oral lichen planus: a disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol*. 2019;80(1):105–125.
45. Cheng YSL, Gould AR, Kurago ZB, et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332–354.
46. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:101–110.
47. Govindaraj GM, Jain AR, Peethambaran G, et al. Spectrum of clinical features and genetic variants in mevalonate kinase (MVK) gene of South Indian families suffering from Hyperimmunoglobulin D Syndrome. *PLoS One*. 2020;15.
48. Pak S, Logemann S, Dee C, et al. Breaking the magic: mouth and genital ulcers with inflamed cartilage syndrome. *Cureus*. 2017;9(10):e1743. <https://doi.org/10.7759/cureus.1743>.