

Lesiones granulomatosas de la mucosa oral

González Moles MA*, Ruiz Ávila I**, Rodríguez Archilla A***, González Moles S****, Caballero R*****, Martínez-Lara I***.

RESUMEN

En el presente artículo se realiza una revisión de las principales lesiones que se manifiestan, desde el punto de vista histológico, por granulomas localizados en la mucosa oral. Se hace referencia especialmente a los aspectos clínicos y diagnósticos de la tuberculosis, la sífilis, el síndrome de Melkersson-Rosenthal, la queilitis granulomatosa y la enfermedad de Crohn.

Palabras Clave: Lesiones granulomatosas. Tuberculosis oral. Sífilis oral. Queilitis granulomatosa. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Enfermedad de Crohn.

SUMMARY

A complete review of the main lesions that pathologically display granulomas localized on oral mucosa was presented in this article. Special mention of some clinic and diagnostic aspects of tuberculosis, syphilis, Melkersson-Rosenthal syndrome, granulomatous cheilitis, and Crohn's disease was made.

Key Words: Crohn's disease, granulomatous cheilitis, granulomatous lesions, Melkersson-Rosenthal syndrome, oral syphilis, oral tuberculosis.

Aceptado para publicación: Diciembre 1997.

* Profesor Titular De Medicina Oral. Departamento de Estomatología. Universidad de Granada..

** Especialista en Anatomía Patológica. Hospital General de Jaén.

*** Profesor asociado. Departamento de Estomatología. Universidad de Granada.

**** Odontólogo colaborador del Departamento de Estomatología de la Universidad de Granada.

***** Catedrático de Medicina Oral. Universidad de Barcelona.

González Moles MA, Ruiz Ávila I, Rodríguez Archilla A, González Moles S, Caballero R, Martínez-Lara I. Lesiones granulomatosas de la mucosa oral. *Av Odontostomatol* 1998; 14: 573-582.

TUBERCULOSIS ORAL

La tuberculosis (TBC) está producida en el hombre por *Mycobacterium tuberculosis* y en menor proporción por *Mycobacterium bovis* y formas atípicas de microorganismos como *Mycobacterium avium-intracellulare*. M.

tuberculosis es un bacilo ácido alcohol resistente cuya diseminación en el hombre sigue los principios básicos que rigen la expansión de una gran cantidad de enfermedades infecciosas. En este sentido, el hacinamiento, la pobreza, las malas condiciones de vida, la debilidad física, las enfermedades intercurrentes, los estados de

inmunodepresión, etc, favorecen la aparición de nuevos casos. Puesto que estas condiciones se encuentran actualmente tanto en los países del tercer mundo como en las grandes áreas urbanas, la enfermedad ha experimentado un notable incremento en su incidencia (1). Actualmente se considera que existen aproximadamente 30 millones de enfermos tuberculosos en el mundo y cada año mueren más de 3 millones de personas por TBC. Según un cálculo de la OMS, a final del presente siglo existirán tantos tuberculosos como los que había cuando se descubrieron los fármacos específicos para el tratamiento de esta enfermedad (2). Entre los diferentes motivos que pueden explicar el incremento de la incidencia y la mortalidad de la TBC se encuentra la aparición del SIDA, al que se asocia hasta en un 20 % de los casos, debiendo señalarse que el 50 % de las lesiones tuberculosas en pacientes con SIDA presentan una localización extrapulmonar (3) y en muchos casos están ocasionadas por micobacterias atípicas.

Desde el punto de vista clínico, la TBC oral es generalmente secundaria a un foco primario pulmonar y con menos frecuencia se manifiesta como un foco tuberculoso primario de cavidad oral. El bacilo tuberculoso llega a la mucosa oral generalmente vehiculizado por el esputo y con menos frecuencia por vía hematógena (4). Se han encontrado lesiones orales en un 3.5 % de pacientes con tuberculosis sistémica, aunque los pacientes inmunocomprometidos tienen una incidencia mucho más alta (5). La lesión clásica de la TBC oral es una ulceración crónica que se localiza fundamentalmente en la lengua (6) y en el paladar (7), aunque también puede afectar a las encías (3) y a otras localizaciones. Suele presentar bordes indurados y fondo granular. El principal problema en el diagnóstico de esta entidad estriba en que con frecuencia no se incluye en el listado de procesos a considerar en el diagnóstico diferencial de las lesiones ulcerosas crónicas de la mucosa oral. En este sentido, al clínico debe llamarle la atención una ulceración crónica del paladar o de la lengua que no pueda ser justificada por un trauma crónico. La aparición de una lesión de estas características en un varón que ronda los 50 años, con tos crónica y síntomas constitucionales como fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, sugiere intensamente el diagnóstico de TBC (8).

La infección tuberculosa puede raramente afectar a las glándulas salivares y especialmente a la parótida. Es estos casos se presenta como un cuadro inflamatorio

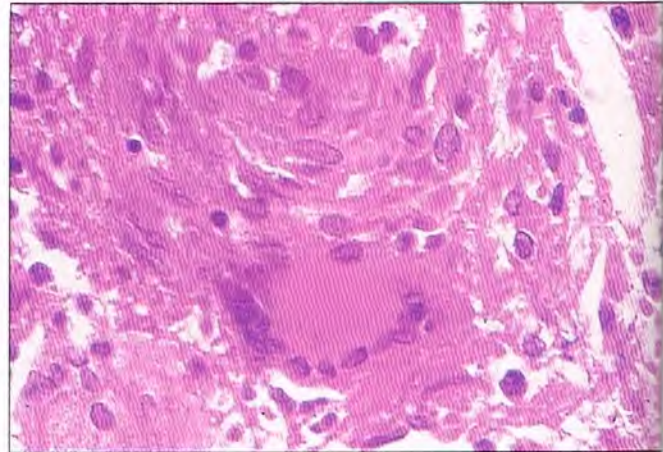


Fig. 1.- Célula de Langerhans. Resultado de la fusión de macrófagos en la lesión granulomatosa de la tuberculosis.

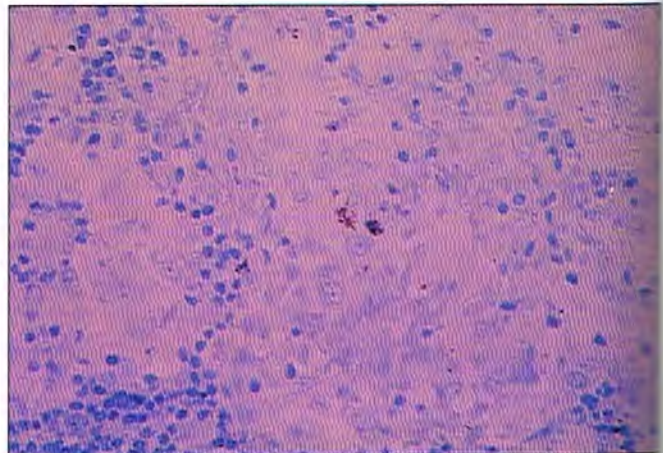


Fig. 2.- Tinción de Ziehl-Neelsen en una lesión tuberculosa. Se observan los bacilos como pequeñas formaciones alargadas de color rojizo.



Fig. 3.- Perforación palatina como lesión residual en un paciente con sífilis terciaria.

difuso (9) o localizado, correspondiente a un ganglio linfático intraparotídeo afectado, que da lugar a una masa sólida muchas veces confundida con una neoplasia, debido a que generalmente los pacientes no exhiben signos de tuberculosis sistémica (10). Estos enfermos son sometidos con frecuencia a un procedimiento quirúrgico, aunque en algunos casos se sugiere el diagnóstico mediante punción aspiración con aguja fina (11) o incluso con técnicas radiográficas especiales (12).

La TBC puede también manifestarse como una adenitis cervical o como un cuadro de osteomielitis (13).

La llegada del *M. tuberculosis* a un órgano previamente sensibilizado a sus antígenos, determina la localización del proceso. El bacilo es envuelto rápidamente por linfocitos T cuyas linfoquinas actúan atrayendo monocitos y transformándolos en macrófagos capaces de fagocitar y destruir bacilos. Así se constituye el denominado tubérculo de Koster que consta de un centro con necrosis caseosa y de un acúmulo de macrófagos activados, denominados células epitelioides por su parecido a células epiteliales. Algunas de estas células pueden fusionarse por la acción de una linfoquina, el factor de fusión de macrófagos, adquiriendo el aspecto de células grandes multinucleadas denominadas células de Langerhans (fig. 1). En la periferia de las células epitelioides aparece una corona de linfocitos que liberan linfoquinas, cuya misión es continuar atrayendo y activando macrófagos (14).

Para el diagnóstico de la TBC se utiliza como prueba coadyuvante la denominada prueba de la tuberculina. Su principal limitación consiste en que la positividad demuestra exclusivamente que el individuo ha sido infectado en algún momento de su vida por el *M. tuberculosis*, aunque no precisa la situación actual de la enfermedad tuberculosa. Algunas circunstancias como el SIDA o tratamiento con corticosteroides pueden dar lugar a resultados falsos negativos. La prueba de la tuberculina consiste en detectar la sensibilización del organismo a la infección tuberculosa poniendo en contacto al individuo con un extracto de bacilo tuberculoso (tuberculina). Todas las tuberculinas que se emplean en la actualidad son del tipo del PPD (derivado proteico purificado), y en concreto en nuestro país se utiliza la tuberculina PPD RT23. La estandarización de la reacción de sensibilización se realiza mediante la técnica Mantoux, que consiste en la inyección intradérmica en



Fig. 4.- Edema labial y parálisis facial en un paciente con síndrome de Melkersson-Rosenthal.



Fig. 5.- Lengua fisurada en un paciente con síndrome de Melkersson-Rosenthal.

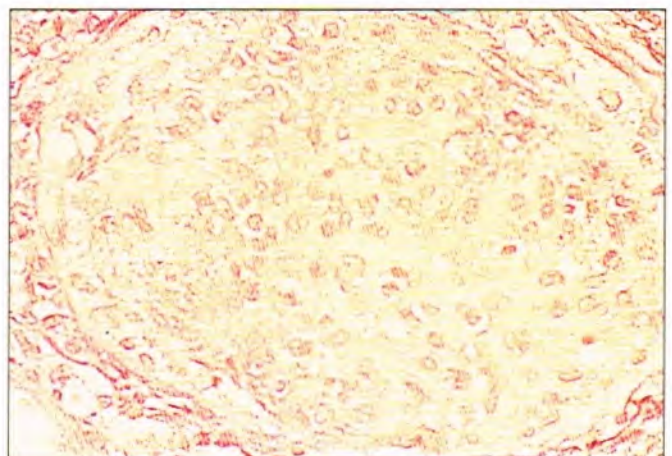


Fig. 6.- Granuloma en un paciente con síndrome de Melkersson-Rosenthal.

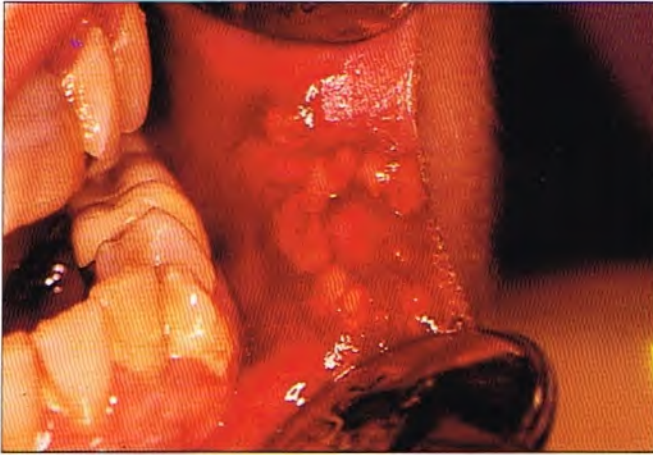


Fig. 7.- Ulceras aftosas mayores en un paciente con enfermedad de Crohn.

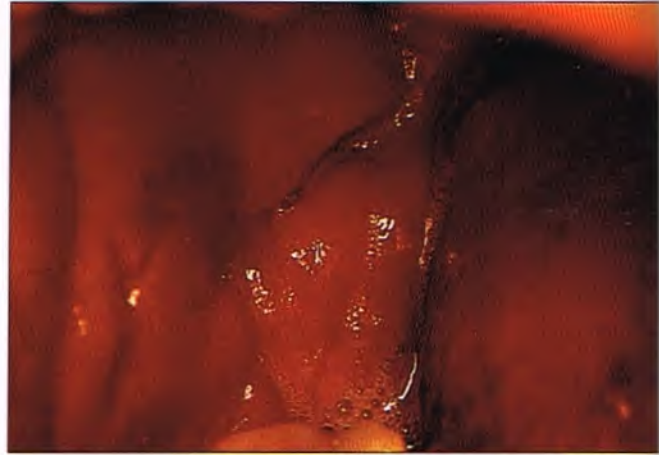


Fig. 8.- Tumefacción con aspecto de empedrado en un enfermo de Crohn.

la cara ventral del antebrazo de la dosis adecuada de tuberculina y la observación de la alteración que aparece en el lugar de la inyección. La técnica correcta va seguida del desarrollo de una pápula que desaparece en pocos minutos. La sensibilización del individuo se caracteriza por la aparición de una zona indurada tras 48 horas de la inyección. Se consideran individuos infectados los que presentan induraciones de 5 mm o más. En los vacunados el límite de positividad se establece en 15 mm. La aparición de vesiculación, necrosis o tamaño mayor de 15 mm son signos seguros de infección. En pacientes VIH+ es diagnóstica la aparición de cualquier grado de induración (14,15).

Los procedimientos diagnósticos de las lesiones tuberculosas que afectan a la mucosa oral requieren la realización de una biopsia. Parte del material obtenido habrá de procesarse rutinariamente para su estudio histopatológico en el que se observarán granulomas caseificantes. El alto contenido en lípidos de la pared celular del *M. tuberculosis*, obliga a la utilización de colorantes especiales para su visualización directa. La tinción de Ziehl-Neelsen pone de manifiesto los bacilos como pequeñas formaciones alargadas de color rojizo (fig. 2). La utilización de colorantes fluorescentes como la auramina, también es útil en este sentido. Ha de tenerse en cuenta que la falta de sensibilidad y especificidad de las pruebas de detección directa del bacilo hacen necesaria la realización de un cultivo para la confirmación de la etiología tuberculosa de una lesión de cavidad oral. El medio de cultivo clásico de Löwenstein-Jensen presenta como inconveniente fundamental demorar el diag-

nóstico entre 4 y 6 semanas. Este problema se ha solventado con la utilización del medio 7H12 de Middlebrook que acorta el tiempo de diagnóstico a 7 días. Por último, es interesante señalar que aun no se dispone de técnicas serológicas sensibles y específicas para el diagnóstico de la enfermedad (14,16-19).

SÍFILIS

La sífilis está causada por *Treponema pallidum*, una espiroqueta que no resiste la exposición al medio ambiente, por lo que se transmite fundamentalmente por contacto sexual con un individuo infectado (20).

Desde su introducción en Europa a finales del siglo XV, la enfermedad ha sido reconocida como muy virulenta y potencialmente fatal. No obstante, el pronóstico cambió sustancialmente tras el descubrimiento de la penicilina y su aplicación para el tratamiento de la sífilis en 1943. Las tendencias actuales de la sífilis han cambiado también notablemente. Así, el número de nuevos casos se ha reducido drásticamente desde 72 por 100.000 en 1943, hasta 4 por 100.000 en 1956 y 12 por 100.000 en 1987 (21). Estas tendencias han sido constatadas tanto en Europa como en Estados Unidos y junto a la disminución de la incidencia se ha observado una reducción del número de admisiones hospitalarias por sífilis congénita y otras formas graves de sífilis (22).

El cuadro clínico completo de la enfermedad pasa por tres estadios en los que puede producirse afectación de

la cavidad oral. El período de incubación oscila entre 3 y 90 días, con una media de 21 días (23), tras él aparece el período primario caracterizado por el chancro de inoculación. Habitualmente los chancros son de localización genital y con poca frecuencia son extragenitales. No obstante, cuando aparecen chancros extragenitales, la cavidad oral es el lugar más frecuentemente afectado, y en estos casos los labios y la lengua son la localización habitual. Una apariencia típica es una lesión nodular indurada con ulceración superficial, indolora, que aparece tres semanas después del contagio y dura aproximadamente 15 días, tras lo que se produce la curación espontánea, motivo por el que se le presta poca atención y se posibilita que la enfermedad pase a estadios más avanzados. Junto al chancro aparece una adenopatía satélite indolora y no fistulizada (8).

La sífilis secundaria se caracteriza por la invasión treponémica o diseminación sistémica de la enfermedad. Acontece entre 6 semanas y 6 meses después de la aparición del chancro. En las mucosas puede manifestarse por la aparición de placas mucosas, que consisten en pequeñas erosiones de color blancogrisáceo descritas clásicamente como úlceras en rastro de serpiente. También son manifestaciones de la sífilis secundaria el condiloma plano o condiloma latum que aparece como pápulas húmedas, a veces coalescentes formando placas de mayor tamaño. La localización de dichas placas en los pliegues interlabiales o en el fondo del vestíbulo les confiere un aspecto denominado pápula hendida. Las lesiones orales de la sífilis secundaria aparecen en el 30 % de los pacientes con sífilis (24).

Aproximadamente entre el 15 % y el 30 % de los enfermos no tratados desarrollan sífilis terciaria (25,26) en un período que oscila entre 5 y 30 años después del contagio (20). Como consecuencia del tratamiento eficaz de la sífilis, la fase terciaria de la enfermedad ha sido hasta hace muy poco tiempo un hecho excepcional. Sin embargo, un fenómeno preocupante observado actualmente, consiste en la aparente alteración de la historia natural de la enfermedad en los pacientes infectados por el VIH (27). Numerosas publicaciones llaman la atención sobre el resurgimiento de diversas formas de sífilis terciaria en estos pacientes a pesar de la utilización de una correcta terapia antisifilítica en estadios precoces de la infección treponémica (28-31). Estos hallazgos sugieren que los pacientes VIH+ experimentan un incremento del riesgo de desarrollo de sífilis terciaria (20). La

relación entre sífilis e infección por VIH es multifactorial (31). Epidemiológicamente, los grupos de población con alto riesgo de contraer sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual presentan también un alto riesgo de contraer la infección por el VIH (32-35). Las ulceraciones genitales producidas en el curso de la infección sifilítica pueden constituir la puerta de entrada para la partícula viral, incrementando el riesgo de infección por VIH en estos pacientes (36-38). La infección concomitante por VIH y *T. pallidum* puede alterar la historia natural de la sífilis, pudiendo afectar a la duración y dosificación de los fármacos corrientemente utilizados para el tratamiento de la sífilis (27). Finalmente, los test serológicos para el diagnóstico de la sífilis pueden ser irrealizables como consecuencia de la alteración inmunitaria secundaria a la infección por el VIH (39). Las lesiones características de la sífilis terciaria en cavidad oral son el goma sifilítico y la glositis atrófica superficial acompañada de áreas de leucoplasia con frecuentes cambios displásicos epiteliales y predisposición al desarrollo de carcinoma escamoso; por este motivo, la sífilis es considerada por la OMS como un estado precanceroso de la cavidad oral. Uno de los sitios clásicos de localización de gomas sifilíticas es la línea media del paladar. Aquí se manifiestan como ulceraciones que pueden dar lugar a destrucciones tan marcadas que ocasionen perforaciones palatinas con aparición de fístulas oroantrales (fig 3) (40-42). Se cree que el goma es consecuencia de una reactivación de la sífilis en un paciente no tratado o inadecuadamente tratado, o bien una reinfección en una persona previamente tratada, lo que representa en este caso una respuesta de hipersensibilidad a un pequeño número de organismos (43).

Histológicamente el goma es una lesión granulomatosa caracterizada por una endarteritis obliterante, áreas de necrosis tisular y células gigantes y epitelioides. Junto a ello aparece un intenso infiltrado periférico de células plasmáticas que marca la diferencia entre las lesiones sifilíticas y la lesión granulomatosa de la tuberculosis (20).

La sífilis también puede afectar al feto por vía transplacentaria a partir de la segunda mitad del embarazo. Esta forma es la denominada sífilis congénita y puede causar la muerte del feto o graves lesiones de diferentes localizaciones entre las que se encuentra la cavidad oral. Es frecuente la aparición de incisivos permanentes con una muesca en el borde incisal (dientes de Hutchinson) que

además aparece reducido de tamaño con respecto al tercio medio (dientes es destornillador). Los molares pueden tener una morfología anormal presentando múltiples lobulaciones en su cara oclusal (molares en forma de mora). La sífilis congénita puede cursar también con alteraciones óseas que pueden afectar al tercio medio de la cara dando lugar a una deformidad nasal característica (nariz en silla de montar) (44,45).

El diagnóstico de la sífilis que afecta a la cavidad oral requiere la realización de una biopsia. La observación de una endarteritis, gran cantidad de células plasmáticas en el infiltrado o una lesión granulomatosa obliga a incluir a la sífilis entre las posibilidades diagnósticas y a realizar test de laboratorio para la confirmación de la enfermedad. En otras localizaciones puede procederse al diagnóstico directo mediante la observación del exudado en microscopio de campo oscuro o contraste de fases en el que se evidencian los treponemas móviles y brillantes. También pueden emplearse tinciones especiales como impregnación argéntica o más recientemente inmunofluorescencia directa. En cavidad oral sin embargo, el diagnóstico directo no tiene validez como consecuencia de la existencia de treponemas comensales que darán lugar a resultados falsos positivos.

La confirmación de la sífilis de cavidad oral se realiza actualmente mediante diagnóstico indirecto a través de pruebas serológicas. Las pruebas no treponémicas, VDRL y RPR, utilizan como antígeno la cardiolipina (lípidos procedentes de tejidos destruidos por el *T. pallidum*). No se trata de pruebas específicas ya que pueden ser positivas en enfermedades autoinmunitarias, hepáticas, destrucción tisular y embarazo. Se utilizan fundamentalmente como despistaje y han de ser confirmadas siempre con una prueba treponémica. Las pruebas treponémicas detectan anticuerpos específicos frente a *T. pallidum*. La prueba FTA-abs (Fluorescent treponemal antibody absorption test) es una inmunofluorescencia indirecta que utiliza como antígenos *T. pallidum* de la cepa Nichols liofilizados. La prueba TPHA (*Treponema pallidum* haemoagglutination inhibition) es menos sensible que la anterior en la sífilis precoz. Las pruebas treponémicas se hacen positivas en el momento de aparición del chancro de inoculación, mientras que las no treponémicas se positivizan unos días después. En el paciente no tratado ambos tipos de pruebas permanecen positivas durante largo tiempo aunque los títulos van disminuyendo lentamente. Por el contrario en los enfer-

mos correctamente tratados, mientras que las pruebas treponémicas permanecen positivas, las no treponémicas se hacen lentamente negativas por lo que sirven de control para evaluar la eficacia del tratamiento (14,46).

SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL Y QUEILITIS GRANULOMATOSA

En el año 1894 Hubschamann (47) y posteriormente, en el año 1901, Rossolimo (48) describieron casos de pacientes en los que se asociaba parálisis facial recurrente y edema facial transitorio. En 1928, Melkersson (49) comunicó la asociación de parálisis facial recurrente con edema angioneurótico. Rosenthal (50) en 1931 publicó la asociación de lengua fisurada, parálisis facial y edema labial, conformándose así el síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR).

La prevalencia del síndrome parece ser baja a juzgar por la publicación reciente de amplias series de pacientes. En este sentido Zimmer y cols (51) solo encuentran 262 pacientes en una revisión de casos publicados durante los últimos 26 años. No obstante, la incidencia real de la enfermedad puede ser mayor puesto que los casos oligosintomáticos o los de escasa relevancia clínica pueden no ser correctamente diagnosticados.

La etiología del síndrome es desconocida. En algunos casos es consecuencia de un mecanismo inmunológico desencadenado por alergia o intolerancia a determinados alimentos de la dieta (52), y tras la identificación y supresión del alimento responsable se ha modificado la evolución de la enfermedad y en ocasiones se ha producido la remisión completa de los síntomas (53). Se han comunicado casos de evolución favorable tras la eliminación de un foco infeccioso odontogénico (54). También el antecedente de recurrencias herpéticas labiales o intraorales ha sugerido un posible origen viral (55). Por último, se han interpretado las lesiones del SMR como consecuencia de una disfunción adquirida o hereditaria del sistema nervioso autónomo, que ocasiona una reacción granulomatosa como respuesta alérgica a diferentes antígenos circulantes no específicos (56).

La afectación femenina parece ser ligeramente predominante, aunque las cifras comunicadas al respecto no son concluyentes (51,56). La mayoría de los enfermos experimentan los primeros síntomas en la segunda década

da de la vida con un amplio rango en cuanto a la edad de presentación (57).

Desde el punto de vista clínico, la triada clásica del SMR (figs. 4 y 5) se presenta de forma completa muy infrecuentemente. Según las series publicadas, todos los datos clínicos del proceso aparecen solamente entre el 8% y el 18% de los casos (58,59). El edema labial parece ser la primera manifestación en la mayoría de los pacientes (43%) y aparece en la mayoría de los casos (84%) en algún momento del curso clínico (51). La aparición exclusiva de edema labial recurrente fue descrita en el año 1945 por Miescher (60) quien la catalogó con la denominación de queilitis granulomatosa, aunque en esencia parece ser una forma oligosintomática del SMR. El edema facial aparece como manifestación inicial en el 20% de los enfermos y en la tercera parte de los pacientes en algún momento de la evolución. La parálisis facial solo aparece como manifestación inicial en el 19% de los casos, mientras que el 31% de los enfermos la desarrollan durante el transcurso del proceso. La lengua fisurada sólo se ha recogido en la literatura mundial como manifestación inicial del síndrome en un paciente, mientras que en el 60% de los enfermos aparece en el transcurso de la evolución (51). Probablemente, la escasa aparición de lengua fisurada como manifestación inicial responda a un dato equívoco, al no prestarse importancia a un trastorno tan frecuente y habitualmente carente de significado patológico, por lo que habitualmente el SMR que se inicia con lengua fisurada sólo es diagnosticado cuando aparecen los otros rasgos del síndrome (61).

Algunos autores opinan que la triada clásica del SMR no se adapta de forma precisa al amplio espectro clínico que puede presentar esta enfermedad (58), y así, la participación de la mucosa oral parece más frecuente de lo que se ha comunicado en la literatura (51). El edema de la mucosa yugal gingival o lingual son hechos clínicos frecuentes. Es posible observar eritemas y erosiones gingivales, apareciendo en algunos casos alteraciones del gusto e hiposalivación (61).

La histopatología del síndrome se caracteriza en un amplio porcentaje de casos (67%) por la aparición de una inflamación granulomatosa (fig. 6). Se han descrito granulomas de tipo tuberculoide en los que aparecen células epitelioideas rodeadas de linfocitos y otras células mononucleadas con edema difuso del tejido conecti-

vo intersticial. También pueden encontrarse granulomas del tipo linfonodular plasmocítico en los que se observan nódulos linfocíticos centrales rodeados por células plasmáticas e histiocitos en un tejido conectivo edematoso. El hallazgo de granulomas, sin embargo, no es un hecho obligado para el diagnóstico del síndrome pudiendo aparecer en un 33% de los pacientes simplemente una reacción inflamatoria inespecífica (56). Por tal motivo el diagnóstico del proceso se realiza mediante la clínica.

ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica granulomatosa de origen desconocido que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal (62,63). Las lesiones gastrointestinales de la enfermedad de Crohn pueden ir acompañadas o precedidas de otras lesiones del tracto digestivo, entre las que se encuentran las de cavidad oral. En el 10% de los pacientes aparecen lesiones orales que preceden a las manifestaciones intestinales en el 30% de estos casos (64). La manifestación oral más frecuente de la enfermedad es la aparición de úlceras aftosas, con una prevalencia del 20% (fig. 7) (65). El edema labial y facial, la queilitis angular, la tumefacción de la mucosa yugal con aspecto abollonado (fig. 8) y las lesiones hiperplásicas gingivales, todas ellas en ocasiones también acompañantes, aparecen, no obstante, con menor frecuencia que las ulceraciones orales (66). Los resultados de Scully y cols. (67) ponen de manifiesto que el 37% de los enfermos, durante algún tiempo, sólo presentan manifestaciones orales, lo que resulta de gran interés puesto que algunas lesiones de la mucosa oral, consideradas de escasa relevancia clínica, podrían constituir la manifestación inicial de esta grave enfermedad. En estos casos, el diagnóstico precoz pasaría por la realización de una colonoscopia (67).

La histopatología de las lesiones orales de la enfermedad de Crohn no varía en relación a la que aparece en las lesiones intestinales. Es común la presencia de folículos linfoides, infiltración perivascular de células mononucleares y granulomas no caseificantes. El hallazgo de granulomas es poco frecuente en las lesiones orales ya que sólo aparecen en el 10% de los casos (68).

Por todo lo dicho el diagnóstico de la participación oral de la enfermedad de Crohn se realiza por la historia clínica y la apariencia clínica de las lesiones acompañantes de cavidad oral. La aparición de granulomas da el diagnóstico de certeza, aunque como se ha comentado, es un hecho poco habitual.

CORRESPONDENCIA

Prof. Miguel Ángel González Moles.
Departamento de Estomatología.
Facultad de Odontología.
Universidad de Granada.
Campus Universitario de Cartuja s/n, 18071-GRANADA, España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wilson JD, Branwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Anthony AS, Root RK. Harrison. Principios de Medicina Interna. 12ª ed. Interamericana Mc-Graw-Hill. Madrid 1991.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. A strategic plan for the elimination of tuberculosis in the United States. MMWR 1989; 38 (supl. 3): 1-25.
3. Acero Sanz J, Fernández-Alba J, Concejo Cutoli C, Berenguer J, Moreno Celda V, Somacarrera ML. Tuberculosis gingival asociada a candidosis oral en paciente VIH positivo. Medicina Oral 1997; 2: 164-7.
4. Kolokotronis A, Antoniadis D, Trigoniadis G, Papanagiotou S. Oral tuberculosis. Oral Dis 1996; 2: 242-3.
5. Waxman S, Gang M, Goldfrank L. Tuberculosis in the HIV-infected patient. Emerg Med Clin North Am 1995; 13: 178-98.
6. Celle-Rubio M, Rodríguez-Hermosa JL, Rodríguez-González Moro JM. Tuberculosis lingual: a propósito de un caso clínico. Arch Bronconeumol 1997; 33: 258.
7. Molina M, Ortega G, Vera V, Pérez Luján R. Tuberculosis del paladar. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14: 630-1.
8. Eveson JW. Granulomatous disorders of the oral mucosa. Semin Diagn Pathol 1996; 13: 118-27.
9. Rowe-Jones JM, Vowles R, Leighton SE, Freedman AR. Diffuse tuberculous parotiditis. J Laryngol Otol 1992; 106: 1094-5.
10. Franzen A, Franzen CK, Koegel K. Tuberculosis of parotid gland: a rare differential diagnosis of parotid tumor. Laryngorhinootologie 1997; 76: 308-11.
11. Weiner GM, Pahor AL. Tuberculous parotitis: limiting the role of surgery. J Laryngol Otol 1996; 110: 96-7.
12. Bhargava S, Watmough DJ, Chisti FA, Sathar SA. Case report: tuberculosis of the parotid gland: diagnosis by CT. Br J Radiol 1996; 69: 1181-3.
13. Matsumoto K, Ueda S, Horie T. Pulmonary tuberculosis complicated with tuberculosis of oral mucosa, mandible and cervical lymph nodes. Kekkaku 1995; 70: 301-5.
14. Liebana Ureña J. Microbiología Oral. Interamericana Mc-Graw-Hill. Madrid 1995.
15. AMERICAN THORACIC SOCIETY. The tuberculin skin test. Am Rev Respir Dis 1981; 124: 356-64.
16. Crawford JT. New technologies in the diagnosis of tuberculosis. Semin Respir Infect 1994; 9: 62-70.
17. Drobniewski FA, Kent RJ, Stoker NG, Uttley AH. Molecular biology in the diagnosis and epidemiology of tuberculosis. J Hosp Infect 1994; 28: 249-63.
18. Ford JG, Felton CP. Tuberculosis: pathogenesis and laboratory diagnosis. Occup Med 1994; 9: 561-74.
19. Grange JM. Diagnostic tests for tuberculosis and their evaluation. Semin Respir Infect 1994; 9: 71-7.
20. Kearns G, Pogrel MA, Honda G. Intraoral tertiary syphilis (gumma) in a human immunodeficiency virus-positive man: a case report. J Oral Maxillofac Surg 1993; 51: 85-8.
21. Tramont EC. Syphilis in the AIDS era. N Eng J Med 1987; 316: 1600.

22. Csonka GW. Sexually transmitted diseases. En: Weatherall DJ, Ledington JGG; Warrell DA (eds.). Oxford Textbook of Medicine. Oxford University Press. Oxford 1988.
23. Fiumara NJ, Finegold S. The surgical diagnosis: ruling out VD, Part II: Syphilis. *Infect Surg* 1984; 3: 359.
24. Goens JL, Janniger CK, De Wolf K. Dermatologic and systemic manifestations of syphilis. *Am Fam Physician* 1994; 50: 1013-20.
25. Clark EG, Danbolt N, Chapel TA. The Oslo study of untreated syphilis: An epidemiological investigation based on a restudy of the Boeck-Bruursgaard Material. *Med Clin North Am* 1964; 48: 613.
26. Rockwell DH, Yobs AR, Moore MB. The Tuskegee Study of untreated syphilis: The thirtieth year of observation. *Arch Intern Med* 1964; 114: 792.
27. Johns DR, Tierney M, Feldstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with human immunodeficiency virus. *N Eng J Med* 1987; 316: 1569.
28. Berry CD, Hooton TM, Collier AC, Lukehart S. Neurologic relapse after benzathine penicillin therapy for secondary syphilis in a patient with HIV infection. *N Eng J Med* 1987; 316: 1587.
29. Dawson S, Evans B, Lawrence A. Benign tertiary syphilis and HIV infection. *AIDS* 1988; 2: 315.
30. Hay PE, Tam FWK, Kitchen VS y cols. Gummatous lesion in men with human immunodeficiency virus and syphilis. *Genitourin Med* 1990; 66: 374.
31. Bolan G. Syphilis in non-HIV infected hosts. En: Cohen PT, Sande M, Volberding P (eds). The AIDS knowledge base, vol I. Massachusetts Medical Society. Massachusetts 1990.
32. Jaffe HW, Choi K, Thomas PA y cols. The national case control study of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* in homosexual men. Part 1. Epidemiological results. *Ann Intern Med* 1983; 99: 151.
33. Rogers MF, Morens DM, Stewart JA y cols. The national case control study of Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis carinii* in homosexual men. Part 2. Laboratory results. *Ann Intern Med* 1983; 99: 151.
34. Darrow WW, Echenberg DF, Jaffe HW y cols. Risk factors for HIV infection in homosexual men. *Am J Public Health* 1987; 77: 479.
35. Moss AR, Osmond D, Bacetti P y cols. Risk factor for AIDS and HIV seropositivity in homosexual men. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 1037.
36. Greenblatt RM, Lukehart SA, Plummer FA y cols. Genital ulceration as a risk factor for human immunodeficiency virus infection. *AIDS* 1988; 2: 47.
37. Holmberg SD, Stewart JA, Gerber AR y cols. Prior herpes simplex virus type 2 infection as a risk factor for HIV infection. *J Am Med Assoc* 1988; 259: 1048.
38. Hook EW. Syphilis and HIV infection. *J Infect Dis* 1989; 160: 530.
39. Johnson PDR, Graves SR, Stewart L y cols. Specific syphilis serological tests may become negative in HIV infection. *AIDS* 1991; 5: 419.
40. Huebsch RF. Gumma of the hard palate with perforation. *J Oral Surg* 1955; 8: 690.
41. Taylor RG, Hipple W. Gumma of palate with negative standard test for syphilis. *Oral Surg* 1961; 14: 788.
42. Titche LL. Tertiary syphilis of the mouth. *Arch Otolaryngol* 1972; 96: 460.
43. Olansky S. Late benign syphilis (gumma). *Med Clin North Am* 1964; 48: 653.
44. Starling SP. Syphilis in infants and young children. *Pediatr Ann* 1994; 23: 334-40.
45. Stoll BJ. Congenital syphilis: evaluation and management of neonates born to mothers with reactive serologic tests for syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 845-52.
46. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin*

- Microbiol Rev 1995; (: 1-21.
47. Hubschamann VP. Ueber recedive und diplegie bei der sogenannpen rheumatischen facialislähmung. Neurol Centralbl (Z Neurol Psych) 1894; 13: 815.
48. Rossolimo GJ. Recidiverende facialislahmung bei miggräne. Neurol Centralbl (Z Neurol Psych) 1901; 20: 744.
49. Melkersson E. Ett fall av recidiverande facial spares: Sambana Med Angoneurotisk Ödem. Hygeia 1928; 90: 737.
50. Rosenthal C. Klinisch-erbblologischer beitrag zur konstitutions-pathologie. Z Gesamte Neurol Psychiatr 1931; 131: 475.
51. Zimmer WM, Rogers RS, Reeve CH, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome: a study of 42 patients and review of 220 cases from literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; 74: 610-8.
52. Morales C, Peñarrocha M, Bagán JV, Burchés E, Peláez A. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. Clin Exp Allergy 1995; 25: 260-4.
53. Sweatman MC, Tasker R, Warner JO y cols. Oro-facial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. Clin Allergy 1986; 16: 331-8.
54. Worsaae N, Christensen KC, Schiodt M y cols. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982; 54: 504.
55. Levenson MJ, Ingermen M, Grimes C y cols. Melkersson-Rosenthal syndrome. Arch Otolaryngol 1984; 110: 540.
56. Hornstein OP. Melkersson-Rosenthal syndrome: a neuro-mucocutaneous disease of complex origin. Curr Probl Dermatol 1973; 5: 117-56.
57. Hornstein OP, Schuermann H. Das sogenannte Melkersson-Rosenthal-Syndrom (einschliesslich «cheilitis granulomatosa» Mieschner). Ergeb Inn Med Kindermeilkd 1962; 17: 190-263.
58. Honnstein OP, Stosiek N, Schönberger A, Meisel-Stosiek H. Klassifikation und klinische variations breie des Melkersson-Rosenthal Syndroms (MRS). Z Hautkr 1987; 62: 1453-66, 1471-5.
59. Worsaae N, Christensen KC, Schiodt M, Reibel J. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa: a clinicopathologic study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982; 54: 404-13.
60. Mieschner G. Über essentielle granulomatöse makrocheilie (cheilitis granulomatosa). Dermatologica 1945; 91: 57-85.
61. González Moles MS, Fernández Martínez JA, Martínez Lara I. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Presentación de un caso clínico. Medicina Oral 1996; 1: 44-48.
62. Taylor VE, Smith CJ. Oral manifestation of Crohn's disease without demonstrable gastrointestinal lesions. Oral Surg 1975; 39: 58-66.
63. Tyldesley WR. Oral Crohn's disease and related conditions. Br J Oral Surg 1979; 17: 1-9.
64. Berstein ML, McDonald JS. Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. Oral Surg 1978; 46: 234-45.
65. Ghandour K, Issa M. Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1991; 72: 565-7.
66. Fernández Martínez JA, González Moles MA, Ruiz Avila I. Lesiones aftosas mayores en un paciente con enfermedad de Crohn: presentación de un caso clínico. Medicina Oral 1998; 3: 36-41.
67. Scully C, Cochran KM, Russell RI y cols. Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement. Gut 1982; 23: 198-201.
68. Weterman IT. Oral, oesophageal, and gastroduodenal Crohn's disease. En: Allan RN, Keighly MRB, Alexander-Williams J, Hawkins C. (eds.). Inflammatory bowel diseases. Churchill Livingstone. Londres 1990.