



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Departamento de Estomatología

TRABAJO FIN DE GRADO DE ODONTOLOGÍA

Manifestaciones orales de la enfermedad inflamatoria intestinal

Rosa María Sevilla García

Tutor: Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Cotutora: María José Cobos Fuentes

SEVILLA, 2019



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

D. **ÁNGEL MARTÍNEZ-SAHUQUILLO MÁRQUEZ** y D^a. **MARÍA JOSÉ COBOS FUENTES**, profesores del Departamento de Estomatología de la Facultad de Odontología de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICAN:

Que la alumna de Odontología D^a. **ROSA MARÍA SEVILLA GARCÍA** ha realizado bajo nuestra tutela y dirección, el trabajo titulado: “**MANIFESTACIONES ORALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**”, estando conforme para su presentación como Trabajo Fin de Grado de Odontología. Y para que conste y a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Sevilla a 27 de Mayo de 2019.

Dr. Ángel Martínez-Sahuquillo Márquez

Dra. María José Cobos Fuentes

Facultad de Odontología. Universidad de Sevilla. C/ Avicena s/n, 41009 Sevilla



Facultad de Odontología



D/Dña. (Apellidos y Nombre)

.....

con DNI.....alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

.....

DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso, es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCIBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla.....de.....de 20.....

(Firma del interesado)

Fdo.:

AGRADECIMIENTOS.

A mis padres, por haber sembrado en mí el espíritu luchador, por su apoyo incondicional y por hacerme ver que soy y seré una gran profesional.

A mis compañeros de etapa, más que compañeros han sido consejeros, psicólogos y sobre todo amigos, por habernos visto crecer juntos en estos años y compartir esta bonita profesión de aquí en adelante.

Al doctor Ángel Martínez-Sahuquillo, tutor de este trabajo, y a la doctora María José Cobos, cotutora, por prestarme toda su entrega y dedicación que han hecho posible la realización de este Trabajo de Fin de Grado y por impulsarme en el final de esta etapa.

ÍNDICE.

1. Resumen/abstract	1
2. Introducción	2
1. Definición de enfermedad inflamatoria intestinal	2
1.1. Enfermedad de Crohn	2
1.2. Colitis ulcerosa	4
2. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal	4
3. Etiología y patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal	5
4. Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal	6
5. Manifestaciones orales de la enfermedad inflamatoria intestinal	7
5.1. Manifestaciones orales de la enfermedad de Crohn	7
5.2. Manifestaciones orales de la colitis ulcerosa	9
6. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal	10
3. Objetivos	12
4. Metodología de búsqueda	13
5. Resultados	15
6. Discusión	19
• Incidencia y prevalencia de las manifestaciones orales en las EII	
• Distintas formas de clasificar las manifestaciones orales de las EII	
• Lesiones orales en las EII que ayudan en la diferenciación ante una EC o una CU	
• La importancia de las manifestaciones orales en el diagnóstico precoz de las EII	
• Diagnóstico diferencial de las manifestaciones orales presentes en la EII	
• El tratamiento de las manifestaciones orales de las EII y manejo de estos pacientes por parte del odontólogo	
7. Conclusiones	29
8. Bibliografía	30

1. RESUMEN / ABSTRACT

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un conjunto de trastornos inflamatorios e inmunitarios de curso crónico y etiología desconocida. Abarca dos afecciones principales, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas presentan múltiples manifestaciones extraintestinales, entre las que destacan las manifestaciones orales debido al reciente aumento en su incidencia. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión bibliográfica es definir el conjunto de las manifestaciones a nivel oral de la EII y establecer una clasificación entre las que pertenecen a la EC o a la CU, y así colaborar en el diagnóstico temprano de esta enfermedad. **Material y método:** Se realiza una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y Biblioteca Cochrane Plus, entre los artículos publicados en los últimos diez años. Se seleccionan un total de 19 artículos entre los cuales encontramos revisiones bibliográficas, estudios de casos y controles y casos clínicos. **Conclusiones:** Existen lesiones orales específicas e inespecíficas para la EC y la CU que pueden preceder por años a los signos intestinales. Conociendo estas lesiones el odontólogo puede establecer un diagnóstico precoz de la EII. El enfermo de EII además necesita unos cuidados orales específicos por parte del odontólogo.

Introduction: Inflammatory bowel disease (IBD) comprises a group of inflammatory and immune disorders with chronic course and unknown aetiology. It course with two main conditions, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Both present multiple extraintestinal manifestations, in which oral manifestations stand out due to the recent increase in their incidence. **Objective:** The objective of this bibliographic review is to define the group of manifestations at the oral level in IBD and establish a classification between those belonging to EC or UC and moreover collaborate in the early diagnosis of this disease. **Material and method:** A literature search was conducted in the PubMed and Cochrane Plus Library databases, among the articles published in the last ten years. A total of 19 articles have been selected, including bibliographic reviews, case-control studies and clinical cases. **Conclusions:** There are specific and nonspecific oral lesions for EC and UC that may precede the intestines signs for years. Knowing these injuries the dentist can establish an early diagnosis of IBD. The patient with IBD also needs a specific oral care from the dentist.

2. INTRODUCCIÓN

1. Definición de enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca una gama de trastornos inflamatorios e inmunitarios del tracto gastrointestinal de curso crónico y etiología desconocida. Resulta de diversos factores, entre los que destaca una respuesta inmunitaria anormal a bacterias de la flora intestinal en un huésped genéticamente susceptible, lo cual lleva a una inflamación intestinal (1,2).

La EII se clasifica principalmente en dos afecciones, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), ambas se caracterizan por una inflamación crónica intestinal junto con otras manifestaciones sistémicas. El término de EII también abarca un grupo mal definido de enfermedades conocidas como *colitis indeterminada*, las cuales comparten características básicas pero difieren en sus manifestaciones.

La EII está asociada con síntomas debilitantes, que incluyen diarrea urgente, sangrado rectal, vómitos, anorexia y letargo, que con frecuencia conducen a un bienestar psicosocial pobre y a menudo tiene consecuencias mayores (3).

Durante el curso de esta enfermedad existen períodos de actividad y remisión que están caracterizados por una amplia variedad de manifestaciones que se presentan tanto a nivel intestinal como sistémico, lo cual acaba dificultando su diagnóstico (4).

La EII es una enfermedad del tracto gastrointestinal, aunque puede afectar a otros sistemas orgánicos. Estas manifestaciones extraintestinales (MEI) ocurren del 25 al 40% de los pacientes con EII (5) y la presencia de una MEI confiere el riesgo de desarrollar un mayor número de MEI posteriores. Entre ellas las manifestaciones musculoesqueléticas y dermatológicas son las más comunes. También es importante conocer las manifestaciones de cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta (HEENT) e informar a los pacientes con EII acerca de ellas (2). Entre los pacientes diagnosticados con EII que tienen al menos una manifestación extraintestinal, la cavidad oral es una de las áreas más afectadas.

1.1. Enfermedad de Crohn.

Burrill Crohn y sus colaboradores describieron por primera vez una inflamación granulomatosa crónica de la pared intestinal (enteritis regionalis) en 1932 (6). Esta inflamación crónica del intestino se denominó más adelante enfermedad de Crohn. La EC generalmente tiene una distribución parcheada por todo el intestino ("lesión a saltos"), es

transmural y puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la cavidad oral hasta el canal anal, pero involucra principalmente el íleon terminal y el colon (6,7).

La mayoría de los pacientes pueden ser clasificados en tres grupos anatómicos según los hallazgos radiológicos y endoscópicos: *ileítis*, afección limitada al intestino delgado (30-40%); *ileocólica*, afección del intestino delgado y colon, (40%- 55%); y *colitis*, afección únicamente del colon (15%- 25%) (8).

El diagnóstico de la EC se basa en la presencia de hallazgos clínicos, endoscópicos, radiológicos, histopatológicos y/o bioquímicos típicos. Entre los hallazgos macroscópicos en la mucosa intestinal encontramos úlceras con aspecto serpiginoso, mucosa en empedrado, granulomas y fisuras (8).

Debido a que la EC puede afectar cualquier parte del intestino, los síntomas pueden ser muy distintos entre un paciente y otro. Los síntomas comunes incluyen cólicos, dolor abdominal, diarrea, melenas, fiebre, pérdida de peso, falta de apetito, fatiga e hinchazón (6). El deterioro nutricional es una preocupación seria cuando la EC involucra el intestino delgado. A diferencia de la CU, los síntomas de la EC a menudo mejoran al disminuir la ingesta de alimentos y con el descanso intestinal (9).

Existen varios patrones de la enfermedad:

- *Patrón inflamatorio*: se suele dar al inicio, cuya manifestación es propia de una inflamación aguda o crónica. Se manifiesta con diarrea, dolor abdominal y afectación del estado general (8,10).
- *Patrón estenosante*: la inflamación de forma persistente puede dar lugar a la aparición de lesiones fibroestenóticas que ocasionan episodios de obstrucción aguda, lo cual finalmente puede desencadenar en una estenosis fija con un componente predominantemente fibrótico (8,10).
- *Patrón fistulizante*: se forman tractos que comunican la luz intestinal con estructuras vecinas, como consecuencia de la inflamación y ulceración transmural con afección hasta la serosa (8,10).

1.2. Colitis ulcerosa.

La CU fue descrita por primera vez por Sir Samuel Wilks en 1859. Se caracteriza por una inflamación difusa de la mucosa del colon. El recto siempre está afectado. Puede extenderse proximalmente en un patrón contiguo preservando las capas más profundas de la pared intestinal hasta el colon completo, de manera que se denomina *pancolitis* (2,7). El intestino delgado rara vez se ve afectado en su extensión ascendente (9). Macroscópicamente la mucosa afectada tiene un aspecto granular e hiperémico, pero no siempre presenta ulceraciones, y cuando las tiene comienzan como erosiones superficiales que pueden progresar hasta afectar a todo el grosor de la mucosa (8).

La *colitis fulminante* es una forma rara y grave de la enfermedad que afecta a toda la pared intestinal y con frecuencia conduce a resultados potencialmente fatales como el megacolon tóxico, la perforación del colon y la peritonitis (9).

El diagnóstico de la CU se basa en la sintomatología clínica combinada con evidencia endoscópica e histológica. La colonoscopia junto con la toma de biopsias es actualmente el método diagnóstico por excelencia (11).

La presentación clínica varía según la localización y extensión de la enfermedad, pero típicamente incluye dolor abdominal, diarrea sanguinolenta o mucosa intermitente, defecación dolorosa, pérdida de peso, fatiga y disminución de la ingesta de alimentos. Los niños con CU pueden tener un crecimiento reducido y un retraso en desarrollo puberal. Es esencial la detección precoz de los síntomas en niños predispuestos a sufrir CU y así prever sus consecuencias a medio y largo plazo (7).

2. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La incidencia de EII en América del Norte varía de 2.2 a 14.3 casos por 100.000 personas/año para la CU y de 3.1 a 14.6 casos por 100.000 personas/año para la EC, y en Europa de 8.7 a 11.8 (CU) y de 3.9 a 7.0 (EC) casos por 100.000 personas/año, respectivamente (9).

La CU es más prevalente que la EC, independientemente del área geográfica considerada, con un número estimado de 780.000 individuos con CU y hasta 630.000 que sufren EC en los Estados Unidos (EE. UU) (2).

La incidencia de ambas enfermedades parece seguir una distribución bimodal de edad, con signos y síntomas que se manifiestan con frecuencia tanto en la edad adulta temprana como de los 50 a los 70 años de edad (2,6,9).

La incidencia de EC y CU continúa aumentando en áreas que clásicamente eran de baja incidencia, como el sur de Europa, Asia y la mayoría de los países en desarrollo. Se ha observado que la variabilidad geográfica en la incidencia de la EII es paralela al gradiente en el crecimiento económico y al aumento en el ingreso pro-capital. Esto junto con el cambio observado en la prevalencia en algunos grupos étnicos después de la migración a otras áreas geográficas, apoya aún más la teoría de que los factores ambientales y el estilo de vida juegan un papel importante en la aparición de estas enfermedades (2).

3. Etiología y patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal.

No se conoce una etiología concreta que explique el desarrollo de la EII pero si factores asociados, entre ellos se encuentran factores genéticos y factores ambientales.

- Factores genéticos:

Estudios epidemiológicos han mostrado una fuerte asociación familiar. La frecuencia de historia familiar oscila entre el 5,5% y el 22,5%. Estudios en gemelos muestran que en la EC existe una concordancia significativamente superior en gemelos monocigóticos (37%) que en gemelos dicigóticos (7%), mientras que en la etiología de la CU hay un papel menor de los factores genéticos (10% y 3%, respectivamente) (8).

Además, en familias con múltiples miembros afectados hay una concordancia alta en el tipo de enfermedad y en su localización, lo que sugiere que exista una influencia genética tanto en la susceptibilidad global como en el fenotipo (8).

Tanto la EC, como la CU son enfermedades poligénicas complejas y se han descubierto 163 genes/locus que predisponen a EII, de los cuales 110 son de susceptibilidad común, 30 solo de la EC y 23 solo para la CU (8).

Independientemente de su distribución geográfica, algunas razas como la judía, son más propensas de desarrollar una EII que otros grupos étnicos, lo cual pone de manifiesto de nuevo el papel genético de la enfermedad (2,6,10).

- Factores ambientales:

La influencia de los factores ambientales en la etiopatogenia es aún uno de los aspectos más difíciles de establecer. Se ha observado que la incidencia de EII en zonas industrializadas es mayor a la de zonas en vías de desarrollo. Esto deja ver cómo la variabilidad geográfica en

relación con el nivel de crecimiento económico y con un mayor ingreso per cápita sugieren que la dieta o agentes microbianos juegan un papel importante en una respuesta inflamatoria intestinal exacerbada sobre individuos predispuestos a una disfunción inmunológica (2).

La influencia del tabaco afecta de manera distinta (10,12). La CU tiende a aparecer en no fumadores y exfumadores, aunque el fumar se comporte como papel protector frente a reactivaciones de la enfermedad. En cambio, el tabaco aumenta el riesgo de padecer la EC. En la EC la persistencia del hábito tabáquico se asocia a un mayor número de recurrencias, mayor necesidad de tratamiento inmunosupresor, mayor requerimiento de cirugía y mayor recurrencia de la enfermedad tras la cirugía.

La apendicectomía se comporta como un factor protector frente al desarrollo de CU (2,10).

No existen evidencias que ligen la aparición de una EII con determinados componentes de la dieta, ni que un cambio en los hábitos alimenticios altere su evolución. Hasta la actualidad tampoco se ha aportado ninguna evidencia concluyente acerca del posible papel de agentes microbianos específicos, pero se ha comprobado que la aparición de una infección intestinal por determinados gérmenes se sigue de un incremento del riesgo de iniciar una EII.

La ansiedad, el estrés o la depresión no constituyen factores de riesgo (2).

4. Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Las EII presentan similitud en varios de los signos y síntomas que manifiestan. Un diagnóstico exacto requiere de hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos. Varias de las pruebas diagnósticas que también se realizan incluyen un cribado hematológico como un hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, tasa de sedimentación de eritrocitos y proteína C reactiva para detectar anemia, trombocitopenia, anomalías en los electrolitos, problemas de los conductos biliares y procesos inflamatorios en todo el organismo (13). La existencia en suero de los anticuerpos ASCA (anti-Saccharomyces cerevisiae) y ANCA (anticitoplasma de neutrófilos) ayudan en la detección de una inflamación intestinal, y en la diferenciación entre EC y CU.

De todas las herramientas diagnósticas, la endoscopia y la toma de una biopsia de la mucosa intestinal son las más importantes. En la endoscopia de la CU la mucosa intestinal es muy friable, con eritemas, úlceras y pseudopólipos. En la recogida de muestras para biopsiar, debido a que la CU cursa de forma continua a través de las paredes del intestino, cualquier muestra tomada revela un notable infiltrado linfocitario en la lámina propia, granulación fina, inflamación de las criptas y abscesos (14). Referente a la endoscopia en la EC se encuentra

edema en la mucosa, adelgazamiento de las paredes del intestino, úlceras, lesión en empedrado y pseudopólipos (15). Los hallazgos histológicos de la biopsia en la EC revelan un infiltrado de neutrófilos, linfocitos y células mononucleares sobre la mucosa intestinal (15). Otros hallazgos característicos en la EC es la localización ileocólica sin afectación rectal, distribución de la lesión parcheada en vez de continua, inflamación transmural y la presencia de granulomas característicos.

Otras técnicas diagnósticas empleadas para diferenciar entre la CU y la EC son: colonoscopias para la EC, contraste de bario en CU, imagen con fluorescencia, tomografía computerizada (TC), resonancia magnética (MRI) y ultrasonido.

5. Manifestaciones orales de la enfermedad inflamatoria intestinal.

No está clara la frecuencia con la que las manifestaciones orales aparecen en la EII, existe un rango en los diferentes estudios que oscilan entre el 0,5% y el 80% (1,16). Las manifestaciones orales son más comunes en la EC que en la CU y son más frecuentes en los niños que en los adultos (16). Las lesiones orales incluyen afecciones en la mucosa, tejidos periodontales y dientes. Se dice que desempeñan una función como indicador temprano de la EII o al menos aparecen como manifestaciones concomitantes que podrían ayudar con el diagnóstico (4). En general, las lesiones de la mucosa oral pueden darse tanto en pacientes con EC como con UC y pueden ser específicas o no específicas para estas patologías. Se ha demostrado que presentan una mayor prevalencia en fases activas de la enfermedad (35,3% versus 4,2%) (4).

5.1. Manifestaciones orales de la enfermedad de Crohn.

Las lesiones orales en pacientes con la enfermedad de Crohn fueron descritas inicialmente por Dudeney en 1969 (7). La incidencia de aparición de estas lesiones orales puede variar entre un 0,5% al 37%. Esto es debido a una variedad de factores, incluyendo la edad o la etnia de la población estudiada, la experiencia del examinador, la definición de lesiones específicas y de si el paciente está tomando o no medicación en el momento del estudio (7). Pereira MS y Munerato MC (12) defienden que la incidencia de la EC es levemente mayor en mujeres que en hombres en países occidentales, mientras que en países del este la prevalencia es mayor en hombres.

Las lesiones orales de la EC se van a clasificar en *lesiones específicas*, cuando en el examen macroscópico se muestran cambios similares a los observados endoscópicamente en el tracto gastrointestinal, y *lesiones no específicas*. Las lesiones no específicas pueden estar relacionadas con deficiencias nutricionales, resultantes de una diarrea crónica, escasa alimentación por vía oral, sobrecrecimiento de la flora intestinal, resección intestinal, malabsorción o reacciones adversas.

Las lesiones orales observadas con mayor frecuencia son edemas, úlceras y lesiones hiperplásicas en la mucosa bucal. Estas lesiones suelen ser muy dolorosas e incapacitantes para una apropiada función e higiene oral, e incluso pueden llegar a desencadenar problemas psicológicos (7).

I. Lesiones específicas.

Tumefacción labial y yugal difusa. Tumefacción persistente, firme a la palpación, indolora y que tiende a afectar los labios, la mucosa yugal y los tejidos blandos faciales (17). Esta hinchazón afecta a los labios, tanto a uno solo como a los dos. Puede extenderse hasta el área perioral e involucrar otras partes de la cara. La hinchazón de los labios puede ser difusa y simétrica o localizada. La prevalencia de afectación del labio superior e inferior es similar. La afectación del labio puede provocar la aparición de fisuras verticales (7).

Lesión en empedrado. Esta lesión presenta una apariencia similar a la lesión hallada a nivel intestinal. Los nódulos linfáticos de la mucosa adquieren forma de placas o pápulas, simulando un empedrado. Estas placas pueden tener un aspecto hiperplásico con ondulaciones y fisuras. Estas lesiones generalmente se observan en la mucosa yugal y pueden alternarse pliegues de la mucosa con epitelio normal (18). Puede ser doloroso e interferir con el habla y la alimentación (19).

Otras lesiones específicas

Úlceras lineales profundas. Pueden estar rodeadas de márgenes hiperplásicos y suelen estar localizadas en la mucosa yugal (18). Estas úlceras pueden ser persistentes y confundirse con úlceras aftosas.

Mucogingivitis. Puede afectar la encía completamente hasta la línea mucogingival. La encía se vuelve edematosa e hiperplásica y pueden aparecer úlceras asociadas (18).

Queilitis granulomatosa. Hinchazón del labio debido a una inflamación granulomatosa. Es una condición rara y su comienzo se produce generalmente en la edad adulta temprana (20).

Tags mucosos. Son tags reticulares blancos observados principalmente en la mucosa yugal y el área retromolar. Son pequeños, con inflamación localizada y suelen ser asintomáticos (21).

II. Lesiones no específicas.

Aftosis ulcerativa. Son aftas superficiales, de forma redonda u ovalada, rodeadas por un halo eritematoso con una membrana de fibrina central y al palparlas dan sensación granular debajo del epitelio. Se localizan principalmente en la mucosa labial y bucal, pero pueden aparecer en cualquier punto de la cavidad oral (22). Pueden ser menores (2-4mm diámetro), son el tipo más común, o mayores (diámetro >1 cm) con síntomas más severos y tardan más en curar. Existe una tercera presentación de las aftas caracterizada por numerosas úlceras microscópicas con forma herpética (úlceras herpéticas) (23). Las aftas que aparecen junto con la EC suelen extenderse más y ser dolorosas, por lo que pueden repercutir negativamente en el bienestar del paciente (21). El comienzo suele ser repentino y cursa junto con la inflamación intestinal activa o pudiendo precederla (7).

Pioestomatitis vegetante. Puede ocurrir con la EC aunque suelen estar más asociadas a la CU (19). Por lo que será descrita a continuación.

Otras lesiones no específicas como la caries dental, gingivitis, periodontitis, queilitis angular, glositis, hiperplasia gingival, liquen plano, halitosis, disfagia, alteración en la percepción del gusto, reducción de la secreción salival, linfadenopatías, fibrosis secundaria y candidiasis.

5.2. Manifestaciones orales de la colitis ulcerosa.

- Se hace distinción entre signos orales:

Pioestomatitis vegetante: Fue descrita por primera vez en 1949 (24). Aunque puede aparecer tanto en la EC como en la CU, se da más a menudo en la CU (25). Puede aparecer a cualquier edad pero con mayor prevalencia entre los 20-59 años con un pico de mayor incidencia a los 34 años de edad. Tiene cierta predilección por el sexo masculino con ratios 2:1 y 3:1 (26). Estas lesiones orales son benignas y consisten en múltiples pústulas pequeñas blancas y amarillentas sobre una mucosa eritematosa y edematosa. Estas pústulas se pueden romper y fusionarse dando lugar a una apariencia difusa, agrupadas o en “snail track” (27). Pueden ser molestas para el paciente aunque la mayoría son asintomáticas (27,28). Aparecen en cualquier parte de la cavidad oral, pero principalmente en la encía adherida labial, el paladar duro y

blando, la mucosa yugal y la encía vestibular. Las zonas menos afectadas son el suelo de la boca y la lengua (22,29). Las características histológicas de estas lesiones son mayoritariamente microabscesos intra y subepiteliales con eosinófilos y neutrófilos, además de hiperqueratosis, acantosis y acantolisis (28). También se puede observar eosinofilia periférica en el 90% de los casos. La inmunofluorescencia directa es negativa para los anticuerpos IgA, IgG y C3, lo cual nos sirve como diagnóstico diferenciador del pénfigo vulgar.

Aftosis ulcerativa: Es el signo oral más común en la CU (30). Ya descritas anteriormente, estas úlceras pueden ser dolorosas y causar molestias. Suelen desaparecer al cabo de varias semanas pero pueden aparecer nuevas úlceras, lo cual resulta en largos periodos con úlceras en la boca.

Otros signos orales como placa lingual, gingivitis, periodontitis y caries.

- **Y síntomas orales:** Halitosis, sabor ácido, cambio en el gusto y regurgitación.

6. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

6.1.General.

La EII es una enfermedad de carácter crónico por lo que no tendrá cura con un tratamiento específico. La terapia está enfocada principalmente en el alivio de la sintomatología intestinal, un control del proceso inflamatorio, una mejora de la calidad de vida del paciente, así como suplementar las deficiencias nutricionales y la prevención de posibles complicaciones.

La terapia con fármacos es individualizada en cada caso, para determinar sus beneficios debe ser valorada en el tiempo y se asocia a numerosos efectos adversos. Los principales fármacos son los antiinflamatorios, inmunosupresores y agentes biológicos. Los más efectivos para la remisión de la enfermedad son los fármacos con esteroides, pero estos no deben ser indicados en terapias de mantenimiento a largo plazo. El uso de antibióticos como tratamiento de la EII no está indicado, pero si se utilizan en complicaciones de ciertas infecciones secundarias.

6.1.1. Tratamiento de la Enfermedad de Crohn.

Los principales fármacos utilizados son los glucocorticoides, los inmunosupresores y los agentes biológicos (7). Los inmunomoduladores como las tiopurinas y el metotrexato se usan principalmente como terapia de mantenimiento inmunosupresora para minimizar el riesgo de futuras exacerbaciones (7).

Los glucocorticoides, administrados sistémicamente o localmente, se prescriben únicamente para inducir remisión, estos deben ser análogos de los esteroides ya que su uso como terapia a largo plazo deriva en numerosos efectos secundarios y son solamente empleados en ciertos tipos de EC.

Los agentes biológicos mayoritariamente empleados en pacientes con EC son dos tipos de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral- α (anti-TNF- α) (7).

El realizar una intervención quirúrgica con resección intestinal no tiene un fin curativo, pero es necesaria en multitud de pacientes debido a la imposibilidad para tratar los síntomas, perforaciones u obstrucciones.

6.1.2. Tratamiento de la Colitis ulcerosa.

La terapia farmacológica se basa principalmente en el uso de antiinflamatorios intestinales mediante la administración de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) para inducir la remisión de la enfermedad. Si el paciente no responde o no puede tolerar el 5-ASA, se debe considerar una terapia con esteroides orales.

Como terapia de mantenimiento se emplean igualmente antiinflamatorios derivados de 5-ASA, inmunosupresores compuestos de tiopurina (azatioprina o mercaptopurina) o agentes biológicos anti-TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab y vedolizumab).

Si aparecen signos de toxicidad sistémica, como fiebre de alto grado, inflamación del peritoneo o megacolon se recomienda el uso de antibióticos (29).

El tratamiento quirúrgico está indicado en pacientes con CU en los que no funciona el tratamiento médico o que desarrollan colitis aguda grave, cáncer, megacolon tóxico o perforaciones, y en ciertos casos es curativo (8,29).

En los niños con CU es muy importante en su tratamiento conseguir una optimización tanto de la nutrición y como del crecimiento (29).

6.2. Oral.

El paso más importante en el tratamiento de los signos y síntomas orales es el control de la enfermedad intestinal. Es recomendable adoptar medidas preventivas para el cuidado dental mediante visitas frecuentes al dentista, el mantenimiento de una higiene oral estricta y la aplicación de flúor. La mayoría de las lesiones orales observadas suelen ser asintomáticas, sin embargo, algunos pacientes pueden referir malestar. Cuando en los pacientes con EII aparecen lesiones orales que producen sintomatología, será importante iniciar un tratamiento específico de esas lesiones o manifestaciones concretas.

3. OBJETIVOS

La enfermedad inflamatoria intestinal es un trastorno del tracto intestinal de gran prevalencia en nuestra sociedad, con un llamativo auge en los países desarrollados en los últimos años. Cursa principalmente con dos cuadros clínicos, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Ambas presentan un curso crónico con períodos de exacerbación.

Además de las manifestaciones intestinales posee multitud de manifestaciones extraintestinales, de entre las cuales un elevado porcentaje son manifestaciones orales. Éstas pueden ser específicas o no específicas para estas patologías.

A menudo las manifestaciones orales son un indicador temprano de la aparición de la EII y podrían ayudar a su diagnóstico. Además, se ha demostrado que presentan una mayor prevalencia en fases activas de la enfermedad. Por todo esto, es importante conocer las manifestaciones orales que aparecen en el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal y determinar la importancia del cuidado y seguimiento de la salud oral en estos pacientes.

Por todo ello los objetivos del presente trabajo son:

- I. Realizar una revisión bibliográfica actualizada en los últimos 10 años recopilando la evidencia científica sobre las manifestaciones orales en los enfermos con EII.
- II. Conocer la amplia variedad de manifestaciones orales que pueden aparecer en los pacientes con EII y las formas de clasificarlas.
- III. Aclarar cómo y en qué medida las manifestaciones orales nos pueden ayudar en el diagnóstico de las EII.
- IV. Saber si con la ayuda de las manifestaciones orales se puede hacer una distinción entre enfermo de Crohn o de colitis ulcerosa y establecer un diagnóstico diferencial con lesiones orales de otras patologías.
- V. Demostrar que las EII tienen efectos negativos en la salud oral y por tanto, los pacientes necesitan una atención especial por parte del odontólogo.
- VI. Aprender el manejo de los pacientes con EC y CU por parte del odontólogo y conocer los tratamientos específicos para sus manifestaciones orales.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica para la cual se realizaron varias búsquedas empleando las bases de datos de la Biblioteca Cochrane Plus y PubMed. Las búsquedas se realizaron el 25/2/19, obteniendo el acceso electrónico al texto completo de las publicaciones gracias a la Biblioteca de Centros de Salud de la Universidad de Sevilla.

En primer lugar, gracias a la ayuda de los tesauros DeCS y MeSH, se definieron los descriptores precisos para la elaboración de una correcta estrategia de búsqueda. De este modo obtuvimos los términos “inflammatory bowel disease” y “oral manifestations” con sus sinónimos “oral medicine”, “mouth diseases” y “mouth”.

Para la realización de la primera búsqueda y ayudándonos de los operadores booleanos la estrategia de búsqueda empleada fue la siguiente: (“oral manifestations” OR “oral medicine” OR “mouth diseases” OR “mouth”) AND “inflammatory bowel disease”.

En esta primera búsqueda y sin aplicar ningún tipo de filtro encontramos 186 artículos. Aplicamos las acotaciones de últimos 5 años, solo estudios en humanos, inglés o español, obteniendo un resultado de 45 artículos. De ellos se escogieron 18 artículos basándonos para su elección en el resumen de cada uno de ellos y en el título.

Posteriormente se realizó una lectura completa de los artículos seleccionados hasta el momento, descartando los que no tenían relación con el objetivo del trabajo. Finalmente quedaron un total de 13 artículos.

Posteriormente esta misma estrategia de búsqueda fue utilizada en la base de datos Biblioteca Cochrane Plus, y a diferencia de la anterior limitando las acotaciones esta vez a los últimos 10 años. De esta búsqueda nos quedamos con otros 5 artículos de interés de nuevo seleccionados por el título y resumen.

Finalmente tras realizar la lectura de cada artículo se seleccionaron un total de 18 artículos para la elaboración de este trabajo.

BÚSQUEDA REALIZADA EN PUBMED	("Oral manifestations" OR "oral medicine" OR "mouth diseases" OR "mouth") AND "Inflammatory bowel disease"
Artículos totales	186
Limitaciones generales: últimos 5 años, inglés o español, y en humanos.	45
Seleccionados por título y/o resumen	18
Seleccionados por relación con el objetivo del trabajo.	13 ARTÍCULOS

Tabla 1. Primera búsqueda y selección de artículos.

**Artículos de
Pubmed**
13

**Artículos de
Cochrane Plus**
5

**Artículos
totales**
18

5. RESULTADOS

TÍTULO	AUTOR	AÑO	REVISTA
Inflammatory bowel disease	Boirivant M, Cossu A.	2012	Oral Diseases
Artículo de revisión que se centra en los aspectos etiológicos y patogénicos de la enfermedad inflamatoria intestinal, recalcando la respuesta inmune de la mucosa frente a los microorganismos comensales. Habla además sobre la presentación clínica, diagnóstico y las opciones terapéuticas actuales, incluidas las manifestaciones de estas afecciones en la cavidad oral.			
Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease	Tan CXW <i>et al.</i>	2016	British Dental Journal
Artículo de revisión en el que se describen las manifestaciones oro-dentales más relevantes observadas en pacientes con enfermedad de Crohn y las implicaciones del odontólogo en el tratamiento oro-dental.			
Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis	Tan CXW <i>et al.</i>	2016	British Dental Journal
Artículo de revisión que describe las manifestaciones orales de la colitis ulcerosa y sus posibles implicaciones dentales.			
Inflammatory bowel disease	Fatahzadeh M.	2009	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod
Artículo de revisión sobre la presentación clínica, criterios diagnósticos y terapéuticos de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn y sus manifestaciones en la cavidad oral. La importancia del papel del odontólogo en el reconocimiento precoz de esta enfermedad a través de las lesiones orales y su derivación para el tratamiento médico, así como en el manejo de las molestias orales.			
Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis	Papageorgiou SN <i>et al.</i>	2007	Journal of Clinical Periodontology
Revisión sistemática cuyo objetivo es estudiar si existe una asociación entre la EII y la salud bucal. La EII se asoció con un riesgo significativamente mayor de periodontitis y peor salud			

<p>bucal en comparación con los pacientes sin EII. Sin embargo, se necesitan estudios longitudinales para establecer un vínculo de causalidad entre la EII y la enfermedad periodontal.</p>			
<p>Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease</p>	<p>Fine S <i>et al.</i></p>	<p>2017</p>	<p>Dig Dis Sci.</p>
<p>Revisión de las manifestaciones extraintestinales de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Ayuda a conocer las manifestaciones de cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta (HEENT) y a educar a los pacientes con EII acerca de ellas.</p>			
<p>Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients</p>	<p>Laranjeira N <i>et al.</i></p>	<p>2015</p>	<p>Arquivos de Gastroenterologia</p>
<p>Estudio prospectivo de casos y controles para evaluar la asociación entre la EII y las lesiones y síntomas de la mucosa oral, valorar su posible relación con hábitos de higiene oral, el tabaco, la medicación, la actividad de la enfermedad y su duración.</p>			
<p>Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases</p>	<p>Katsanos KH <i>et al.</i></p>	<p>2015</p>	<p>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</p>
<p>Revisión y descripción de las manifestaciones orales no malignas en pacientes con EII. Clasifica estas manifestaciones en tres categorías según si son altamente específicas para EII, de alta sospecha de EII o no son específicas.</p>			
<p>A comprehensive review and update on Crohn's disease</p>	<p>Gajendran M <i>et al.</i></p>	<p>2018</p>	<p>Disease- a -month: DM</p>
<p>El presente artículo realiza una completa actualización sobre la enfermedad de Crohn, desde su epidemiología y factores de riesgo, la historia natural de la enfermedad, diagnóstico y tratamiento; hasta las manifestaciones extraintestinales entre las que se hayan las manifestaciones orales. Ayuda a comprender el origen y desarrollo intestinal de esta enfermedad para entender su relación con las manifestaciones a nivel oral.</p>			
<p>Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review</p>	<p>Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S.</p>	<p>2013</p>	<p>World Journal of Gastroenteology</p>

<p>Artículo de revisión que destaca como la EII no solo afectan el tracto intestinal sino que también tiene un compromiso extraintestinal dentro de la cavidad oral. Estas manifestaciones orales pueden ayudar en el diagnóstico y el seguimiento de la actividad de la enfermedad. Considera los tags mucosos, las lesiones en empedrado y la mucogingivitis como lesiones específicas para EC; y las aftas y la pioestomatitis vegetante como manifestaciones orales no específicas.</p>			
<p>Crohn disease: Epidemiology, Diagnosis and Management</p>	<p>Feuerstein JD, Cheifetz AS</p>	<p>2017</p>	<p>Mayo clinic proceedings</p>
<p>Revisión sobre la enfermedad de Crohn a nivel intestinal y sistémico. Nos da una visión global de la enfermedad para valorar su curso y entender su manejo médico a la hora del tratamiento dental, saber los cuidados a los que está sometido el paciente y prevenir las complicaciones.</p>			
<p>Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease</p>	<p>Vavricka SR et al.</p>	<p>2015</p>	<p>Inflammatory Bowel Disease</p>
<p>Revisión sobre las manifestaciones de las EII a nivel extraintestinal, destacando como estas pueden aparecer antes del diagnóstico de EII. Las más frecuentes se dan en las articulaciones, la piel o los ojos, pero también con menos frecuencia aparecen en el hígado, los pulmones o el páncreas. Resaltar como ciertas manifestaciones extraintestinales entre las que se encuentran las úlceras aftosas orales están asociadas a la inflamación intestinal activa y suelen mejorar con el tratamiento de la actividad intestinal.</p>			
<p>Oral Manifestations of Crohn's Disease</p>	<p>Antunes H et al.</p>	<p>2015</p>	<p>BMJ case reports</p>
<p>Presenta el caso de un varón de 17 años con granulomatosis orofacial en el curso de una EC.</p>			
<p>Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Two Case Reports</p>	<p>Pereira MS, Munerato MC</p>	<p>2016</p>	<p>Clinical Medicine & Research</p>
<p>Artículo con reporte de dos casos de pacientes con EII. El primero es de un paciente cuyo diagnóstico de EII se estableció tras una exploración odontológica. El segundo muestra un paciente que fue diagnosticado de EC en su infancia a raíz de la aparición de lesiones orales características.</p>			
<p>Oral pathology in inflammatory bowel disease</p>	<p>Muhvić-UreK M et al.</p>	<p>2016</p>	<p>World Journal of Gastroenterology</p>

<p>La presente revisión trata acerca de las manifestaciones orales de la EII causadas por la malnutrición o por efectos adversos de la medicación empleada en el tratamiento intestinal de la EII. Aconseja como tratar al paciente con EII y lesiones orales desde el gabinete dental.</p>			
<p>The impact of inflammatory bowel disease on oral health</p>	<p>Chandan JS, Thomas T</p>	<p>2017</p>	<p>British Dental Journal</p>
<p>Revisión acerca de la información más reciente sobre la EII. Muestra la relación entre las EII y la salud oral. Resume los tratamientos para la EII y en especial como los antiinflamatorios pueden provocar efectos adversos sobre la salud oral de estos pacientes.</p>			
<p>Pyostomatitis vegetans: An oral manifestation of inflammatory bowel disease</p>	<p>Wu YH <i>et al.</i></p>	<p>2015</p>	<p>Journal of the Formosan Medical Association</p>
<p>Artículo de revisión en base a un caso clínico de pioestomatitis vegetante. Definición, diagnóstico y diagnóstico diferencial de esta condición en relación con la enfermedad inflamatoria intestinal.</p>			
<p>Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases</p>	<p>Lourenço SV <i>et al.</i></p>	<p>2009</p>	<p>JEADV</p>
<p>Revisión sobre el diagnóstico de EII en 6 pacientes con manifestaciones orales por las que establece el diagnóstico final de EII. Resalta como la implicación oral de esta enfermedad puede ocurrir de forma previa a los síntomas intestinales por ello defiende las manifestaciones en la cavidad oral como un buen marcador diagnóstico de EII.</p>			

6. DISCUSIÓN

Incidencia y prevalencia de las manifestaciones orales en las EII.

La incidencia de aparición de las manifestaciones orales en las EII puede variar según los diferentes estudios. Esto se debe a una variedad de factores como son la edad, la etnia de la población estudiada, la experiencia del examinador, la definición de lesiones específicas y de si el paciente está tomando o no medicación en el momento del estudio (7). La prevalencia de las lesiones orales en la EII no es clara y mientras que para algunos autores presentan rangos desde el 5% al 50% de los pacientes con EII (16,23), para otros este rango varía de un 0,5% a un 80% (1). Esto es debido a la inclusión de manifestaciones orales inespecíficas en los estudios. Lo que si se observa es una un mayor número de manifestaciones orales en enfermos de EII que en personas sanas. En un estudio de casos y controles realizado por la Universidad Católica Portuguesa de Viseu con 113 pacientes que padecían una EII, y otro grupo control de 58 individuos sanos, se observó una mayor tasa de síntomas orales en el grupo de los casos que en el grupo control (54.9% vs. 24.3 %) (4).

Las lesiones orales en la EC tienen una prevalencia de entre un 20-50% de los pacientes. Es más elevada para pacientes con afectación del tracto gastrointestinal proximal y/o perianal (4,16,31) y se dan con mayor prevalencia en niños que en adultos.

Las manifestaciones orales en la CU se dan con una prevalencia del 8% según Muhvić-Urek y colaboradores. Sin embargo, los estudios no han demostrado una diferencia estadísticamente significativa para establecer una prevalencia concreta (32). Estudios como el realizado en un grupo de 50 pacientes, del 2 al 34% de los pacientes con CU habían tenido signos y síntomas orales en comparación con el 2 al 10% del grupo control sano. En otro estudio con 121 pacientes con CU, el 32% presentó manifestaciones orales en comparación con el 24% de personas sanas del grupo control (33). Por lo que establecer una prevalencia clara acerca de las manifestaciones orales en los enfermos con CU no es posible en la actualidad.

La mayoría de los estudios aceptan que las lesiones orales son más comunes en la EC que en la CU y tienen una predilección por el sexo masculino (12,18), a diferencia de otro tipo de manifestaciones extraintestinales que se dan en iguales proporciones para la EC y la CU, como son las de piel y ojos (1).

Los síntomas orales también presentaron una mayor prevalencia en fases activas que en fases de remisión de la enfermedad (70.6% vs 52.1%,). En el estudio de casos y controles realizado

por la Universidad Católica Portuguesa de Viseu con 113 pacientes que padecían una EII, y otro grupo control de 58 individuos sanos, se estudiaron los síntomas orales de disfagia ($P=0.018$), regurgitación ($P=0.044$) y sabor ácido ($P=0.038$). En él se aprecia un aumento en la incidencia de estos síntomas durante fases activas de la EII. En el mismo estudio las úlceras aftosas demostraron tener una presencia sustancialmente mayor en comparación con fases de remisión (35.3% vs 4.2%) (4).

En niños que padecen la EC, la cifra más alta en relación a las manifestaciones orales es de casi un 50%, siendo mayor durante los períodos activos de la enfermedad. Aun consiguiendo un control de la enfermedad a nivel intestinal hasta en un 30% de los pacientes pediátricos, estas manifestaciones orales continúan (16). Según un estudio realizado por Damen y colaboradores (34), esta gran prevalencia de manifestaciones orales es debida a las características del epitelio de los niños con la EC, es inmunológicamente más reactivo en comparación con el del adulto. En el paciente pediátrico con la EC a nivel epitelial se producen quimiocinas (CXCL-8, CXCL-9, y CXCL-10) que no se dan en los adultos. Es por ello que algunos autores proponen estudiar estas moléculas como herramienta para el cribado de EII en niños (35).

Distintas formas de clasificar las manifestaciones orales de las EII.

En la literatura podemos encontrar diversas clasificaciones acerca de cuáles son las manifestaciones orales más representativas de la EII.

Para la EC la mayoría de los autores coinciden que existen lesiones que son específicas únicamente de esta enfermedad, y otras lesiones que aparecen en el curso de esta afección pero no son específicas. Autores como Muhvić-Urek y colaboradores (31), defienden esta distinción basándose en las características macroscópicas e histológicas similares a las apreciadas en el tracto gastrointestinal, que son lesiones de tipo granulomatosas. Todas las demás lesiones son inespecíficas ya que no presentan similitud a las lesiones halladas a nivel intestinal. Autores como Muhvić-Urek (31) y Katsanos (16) defienden que las manifestaciones orales inespecíficas son resultado del proceso inflamatorio crónico con el que cursa la propia inflamación intestinal, como consecuencia de una malnutrición o por los efectos adversos de la medicación.

Autores como Tan y colaboradores (7) se basan únicamente en los cambios macroscópicos a la hora de clasificar las lesiones de la EC en específicas o inespecíficas. De este modo establecen como lesiones específicas principales la tumefacción labial y yugal difusa y la lesión en empedrado. Definen además los tags mucosos, úlceras lineales profundas, la mucogingivitis y la queilitis granulomatosa como otras lesiones también específicas para esta enfermedad, pero no tan significativas como las anteriores. El resto de las manifestaciones definidas previamente en el apartado de la introducción, las clasifican dentro de las inespecíficas, ya que son lesiones que también podemos encontrar en personas sin la EII y en enfermos con CU.

También hay otros autores que clasifican las manifestaciones orales de la EII en base a los cambios granulomatosos apreciados en el examen histopatológico, y diferencian así entre lesiones específicas e inespecíficas para la EC. Lankarani y colaboradores (18) definen, así como lesiones específicas, la mucogingivitis, los tags mucosos y la lesión en empedrado. Estas dos últimas las consideran como lesiones patognomónicas de la EC. Otras como la hinchazón del labio con fisura vertical y las úlceras lineales profundas también serían específicas, pero no tan representativas. Establecen como lesiones inespecíficas, la estomatitis aftosa y la pioestomatitis vegetante principalmente, y luego otras como la queilitis angular, linfadenopatía submandibular persistente, absceso bucal persistente, eritema perioral con descamación y glositis.

Los signos y síntomas apreciados a nivel oral en los pacientes con CU no presentan cambios histopatológicos relacionados con los que aparecen a nivel intestinal (36), por lo que no existe ninguna lesión oral específica asociada a la CU que se pueda clasificar.

Sin embargo, la mayoría de autores coinciden que para los enfermos de CU la lesión más significativa es la pioestomatitis vegetante (PV), pero esta no llega a ser patognomónica ya que en estudios se han encontrado casos de PV en pacientes con EC.

Lesiones orales en las EII que ayudan en la diferenciación ante una EC o una CU.

Es difícil hacer una distinción clara en cuanto a las manifestaciones orales que aparecen en cada tipo de EII. Katsanos y colaboradores (16) optan por clasificarlas en base a la probabilidad de estas lesiones de presentar una EII subyacente. De este modo serán altamente específicas para EII, sospechosas de EII, o lesiones no específicas de EII. Estos autores consideran las lesiones altamente específicas casi patognomónicas para el diagnóstico de EII, en base a que muestran la típica histología y/o morfología que las lesiones intestinales.

En base a estos autores y en conclusión a los numerosos estudios y bibliografía revisada, se representa en la siguiente tabla las lesiones orales más representativas de las EII que nos pueden ayudar en el diagnóstico de esta enfermedad y a saber sospechar si se trata de una EC o una CU.



Altamente específicas EC	Específicas EC	Sospechosas EC	Inespecíficas (tanto en EC como CU y no EII)	Sospechosas CU	Específicas CU
Lesión en empedrado	Mucogingivitis	Aftosis ulcerativa	Debidas al cuadro inflamatorio, malnutrición y medicación.	Aftosis ulcerativa	Pioestomatitis vegetante
Tags mucosos	Úlceras lineales profundas	Caries		Caries	
Queilitis granular	Hinchazón del labio con fisura vertical	Periodontitis		Periodontitis	
Tumefacción labial y yugal difusa		Gingivitis		Gingivitis	
				Placa lingual	

Tabla 2: Manifestaciones orales más representativas de la EII.

Las lesiones inespecíficas se definen en el cuadro como aquellas lesiones que podemos encontrar en igualdad de prevalencia para la CU que para la EC. Se pueden encontrar también en personas que no padecen ninguna EII. Son debidas al proceso inflamatorio crónico de la enfermedad, a la malnutrición y a la medicación. Entre ellas se encuentran la queilitis angular, glositis, hiperplasia gingival, liquen plano, halitosis, disfagia, alteración del gusto, disminución en el flujo salivar, linfadenopatías, fibrosis secundaria y candidiasis.

Las lesiones sospechosas de padecer EII: son lesiones inespecíficas pero que se dan con mayor frecuencia en pacientes con EII que en la población general. Pueden presentar prevalencias distintas según se padezca la EC o la CU. Entre ellas:

La aftosis ulcerativa: las aftas orales las apreciamos tanto en la población general en donde tienen una prevalencia del 20-25%, como en los enfermos de CU con una prevalencia del 10%, o en la EC con 20-30% (13,15). En la literatura no existe una asociación clara entre las aftas y la actividad de la enfermedad intestinal. Algunos estudios han visto que se puede dar de forma más severa en etapas activas (12,22). Lankarani y colaboradores (18) establecieron que un 4,3% de los pacientes con CU tuvieron aftas orales en la reactivación de la enfermedad intestinal, lo cual sí sugiere que la aparición de esta lesión en el enfermo de la CU tenga relación con la actividad de la enfermedad intestinal. Sin embargo, la mera presencia de las aftas por norma general no es indicativo de actividad de la enfermedad intestinal por ello es clasificada como sospechosa pero no específica.

La caries dental: según la literatura se aprecia una relación significativa en el aumento del número de dientes cariados en la EII en comparación con la población general (37). En un estudio de casos y controles que contaba con 110 participantes con EII, se observaron mayores niveles de DMFT (corresponde a las siglas en inglés de dientes cariados, dientes ausentes debido a caries y dientes con reconstrucciones por caries) que en los sanos (29,5 % vs 9,1%). Estos pacientes tenían también niveles más altos de lactobacilos y estreptococos mutans en la cavidad oral, bacterias causantes de la caries. Esto fue igualmente demostrado por otros dos estudios (3,38). La razón se atribuye a los cambios nutricionales, alteraciones en la saliva y en las condiciones microbiológicas que experimentan los pacientes con EII.

Los pacientes con la EC ingieren mayor cantidad de carbohidratos refinados en comparación con la población sana y prefieren comida con azúcares antes que con grasas, debido a que son más fáciles de digerir y provocan menos síntomas gastrointestinales. De modo que estos pacientes necesitan medidas especiales de higiene oral y dietéticas.

Enfermedad periodontal: varios de los factores de riesgo para la EII son igualmente factores de riesgo para la enfermedad periodontal (3). La progresión de ambas enfermedades además está caracterizada por procesos inflamatorios y destrucción de tejido (29). Sin embargo, no se ha podido demostrar de forma concluyente una asociación clara entre la periodontitis y la EII. En un metaanálisis llevado a cabo por la Universidad de Zurich en el que se analizaron ocho estudios de casos-control y un total de 744 pacientes con EII y 553 pacientes sanos, se aprecia como los pacientes con EII son más propensos a presentar periodontitis que los pacientes sanos. El estudio de Grössner-Schreiber encontró además que los pacientes con EII tenían una periodontitis más generalizada pero menos severa que la población general (38). El tipo de EII

también provoca efectos distintos en la salud oral, de modo que los pacientes con CU presentaban efectos más severos en comparación con los enfermos de EC. Esto también fue demostrado por otro estudio donde la prevalencia de la enfermedad periodontal era mayor en la CU que en la EC (39).

Las lesiones específicas son las manifestaciones orales que generalmente van a estar asociadas a alguna EII. Entre ellas se pueden diferenciar entre las más asociadas a la EC o a la CU. La pioestomatitis vegetante es una condición rara que cuando aparece está asociada a EII en un 75% de los casos (40,41). La PV sí está considerada como señal específica de una CU activa (42). Pero también puede aparecer de forma excepcional con EC, por ello no se considera como lesión altamente específica para la CU.

Las lesiones altamente específicas: estas lesiones son consideradas casi patognomónicas de los enfermos con la EC siguiendo los mismos criterios en cuando a cambios macroscópicos e histológicos a los hallados en las lesiones a nivel intestinal según la literatura.

La importancia de las manifestaciones orales en el diagnóstico precoz de las EII.

Las manifestaciones orales pueden preceder a los síntomas gastrointestinales. Los odontólogos deben sospechar de EII en pacientes con las lesiones orales mencionadas anteriormente, especialmente cuando se combinan y con un historial familiar positivo de EC o CU y/o síntomas clínicos como dolor abdominal frecuente, diarrea, pérdida de peso no deseada y falta de crecimiento en los niños. En estos casos, es necesaria la remisión a un gastroenterólogo para una investigación adicional (7). Ejemplo de ello es el caso clínico expuesto por Antunes y sus colaboradores donde consiguieron diagnosticar la EC de forma precoz en un niño de 17 años que refería úlceras dolorosas y queilitis desde hacía dos meses. Gracias a la biopsia del tejido patológico oral sospecharon que se tratase de una EII (43).

Las lesiones orales en la EC pueden aparecer de manera previa a los síntomas gastrointestinales hasta en un 5-10% de los pacientes (9,44), aunque Rehberger y colaboradores (45) y Plauth y sus colaboradores (46) describen la aparición de manifestaciones orales previas a los síntomas intestinales hasta en un 60% de los casos con EC.

Algunos estudios también han tratado de relacionar la aparición de las lesiones orales con períodos activos de la enfermedad intestinal. Pero estudios como el de Lankarani y colaboradores establece que ninguna de las afecciones más específicas de la EC tiene por qué

estar asociada con una EC activa, lo cual nos resalta la importancia en la detección de las manifestaciones orales para un diagnóstico precoz de la EII, ya que vemos que los signos orales también se pueden dar en ausencia de manifestaciones activas a nivel intestinal.

Además, cabe destacar que la cavidad bucal proporciona una fuente de material diagnóstico de fácil acceso cuando se sospecha de EII, en especial para el diagnóstico precoz. Esto se aprecia en los casos expuestos por Lourenço y sus colaboradores donde la cavidad oral proporciona una importante fuente para el diagnóstico precoz de la EII. En sus casos cuatro de los seis individuos fueron diagnosticados con una EII a partir de signos orales únicamente y en los dos restantes anunció un nuevo brote de la EII ya diagnosticada con anterioridad (47).

Diagnóstico diferencial de las manifestaciones orales presentes en la EII.

Para establecer las diferencias en el diagnóstico se requiere de una valoración clínica, pruebas de laboratorio y toma de biopsias (16). Se recomienda un examen endoscópico si el paciente presenta además síntomas intestinales, o incluso si únicamente presenta lesiones orales específicas.

Ya que la Enfermedad de Crohn presenta lesiones granulomatosas se debe hacer distinción con otras enfermedades que inducen reacción granulomatosa en la cavidad oral. De este modo haremos distinción con:

- Reacción a cuerpo extraño, en primer lugar, a materiales dentales como amalgama de plata o selladores endodóncicos (18).
- El bacilo de la tuberculosis, mediante las pruebas para el diagnóstico de la tuberculosis con la prueba cutánea PPD, tinción de Ziehl-Neelsen y cultivos de esputo (18).
- Infecciones fúngicas con afectación granular oral como la candidiasis, histoplasmosis, criptococosis, paracoccidiomicosis, y blastomicosis. Para hallar la presencia de estas bacterias basta con la tinción de PAS, la tinción tricómica de Gomori o mediante estudios moleculares específicos (18).
- Sarcoidosis oral, detectable por la enzima convertidora de angiotensina en suero, nivel de receptor de IL-2, IL-8 y radiografía de pecho (18).
- También aunque de manera menos común podemos encontrar reacciones granulomatosas en otras afecciones como la lepra, la enfermedad de arañazo de gato, sífilis terciaria, GOF, linfoma de células T y enfermedad de Wegener. En estas afecciones suelen aparecer otros síntomas más determinantes para el diagnóstico de cada enfermedad (18).

Otras lesiones como las aftas orales que se dan tanto en CU como en la EC son lesiones no específicas que se pueden dar también en otras afecciones como celiacía, VIH, enfermedad de Behçet, síndrome de Reiter, así como aftas comunes observadas en la población sana. La estomatitis aftosa ha sido asociada también con espondilitis anquilosante, uveítis, artritis periférica y eritema nodoso (16,18).

Para el diagnóstico diferencial de la pioestomatitis vegetante se deben tener en cuenta desordenes vesiculares que incluyan la piel y la cavidad oral conjuntamente, en particular pénfigo vulgar para el que mediante la inmunofluorescencia directa se revelaría positivo en IgA, IgG y C3, al contrario que para la PV, también epidermólisis bullosa adquirida, erupción bullosa por medicamentos, infección herpética, enfermedad de Behçet y eritema multiforme. Las lesiones herpéticas pueden excluirse mediante la prueba de Tzanck, detección antigénica, cultivo del virus o por PCR (16,42).

La patología oral causada por la malnutrición es debida a factores como pérdida de los mecanismos normales de reabsorción de nutrientes, aumento de las necesidades metabólicas debido al proceso inflamatorio y a la disminución en la ingesta de alimentos. Manifestaciones como estomatitis, glositis, úlceras aftosas, dermatitis perioral o queilitis pueden deberse a deficiencias nutricionales. Esto es debido a un insuficiente aporte de hierro, folatos, vitamina B, albúmina, hierro, Zinc, niacina y otros oligoelementos esenciales (1,16,18).

Otras manifestaciones no específicas pueden ser debidas también a efectos adversos de los medicamentos.

También podemos encontrar en los pacientes con EII complicaciones orales con los antiinflamatorios 5-ASA. La sulfasalazina puede provocar liquen plano, sabor metálico, anemia aplásica, sangrado e infecciones orales. La mesalazina desencadena leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica (23,31).

Del mismo modo estos pacientes pueden presentar complicaciones orales con los inmunosupresores del tipo tiourinas. En general consisten en alteraciones en el gusto, infecciones oportunistas, mielotoxicidad, hepatotoxicidad y riesgo de linfomas malignos. También se han descrito infecciones recurrentes de VHS con úlceras largas e irregulares en cualquier región de la mucosa oral que duran semanas o meses (31).

Los efectos adversos del metotrexato utilizado en el tratamiento de estos pacientes, incluyen la aparición de úlceras orales, estomatitis ulcerativa y mucositis, debido a deficiencias de ácido fólico (23,31).

Pueden aparecer complicaciones orales debidas a agentes biológicos que incluyen el liquen plano oral o las reacciones liquenoides e infecciones oportunistas (31).

El tratamiento de las manifestaciones orales de las EII y el manejo de estos pacientes por parte del odontólogo.

La mayoría de las lesiones orales observadas suelen ser asintomáticas, sin embargo, algunos pacientes pueden referir síntomas. Los cambios orofaciales de la enfermedad de Crohn pueden causar dolor, incapacidad de las funciones orales y estrés psicológico. Lo más importante en el tratamiento de los signos y síntomas orales es el control de la enfermedad intestinal. El tratamiento oral está enfocado a reducir el dolor, acelerar la curación de las lesiones y prevenir infecciones secundarias. Además por parte del odontólogo se deben adoptar medidas preventivas para el cuidado oral. Es recomendable controlar a estos pacientes mediante visitas frecuentes al dentista, un mantenimiento estricto de la higiene oral y la administración de flúor. También será importante el tratamiento específico de las lesiones orales cuando estas aparezcan y produzcan sintomatología.

Sin embargo, según el primer consenso europeo que se publicó sobre las manifestaciones orales de la EII, todavía no existen guías definidas para el tratamiento de las manifestaciones orales y las complicaciones de las EII (48).

También será importante el tratamiento específico de las lesiones orales cuando estas aparezcan y produzcan sintomatología al paciente.

El dolor de las úlceras aftosas se puede aliviar con lidocaína viscosa al 2%. El uso de un gel o un enjuague bucal con corticosteroides de una a tres veces al día puede estimular la cicatrización de las úlceras (49). También es útil utilizar anestésicos tópicos y pastas con AINES para aliviar el dolor, y enjuagues con antisépticos para prevenir las infecciones secundarias (50). Los casos graves y recurrentes de aftosis ulcerativa pueden tratarse con esteroides sistémicos o intralesionales, agentes inmunosupresores y talidomida (7). También se aconseja eliminar de la dieta la canela, los benzoatos, el glutaminato, y el cacao. La administración de suplementos vitamínicos y oligoelementos también es eficaz en el tratamiento de las aftosis ulcerativa.

La pioestomatitis vegetante se puede tratar con corticosteroides tópicos, pero este tratamiento no siempre es exitoso y generalmente se requiere un tratamiento sistémico. También se puede tratar tópicamente con tacrolimus, enjuagues bucales de 5-ASA, anestésicos tópicos para el dolor, pastas con AINES y enjuagues antisépticos para prevenir infecciones secundarias (16).

La inflamación de los labios y las ulceraciones lineales profundas se pueden tratar con tacrolimus tópico (0,5 mg / kg) e inyecciones de esteroides intralesionales. El tratamiento de la lesión en empedrado consiste en la aplicación de esteroides tópicos (18,51).

El uso de inmunosupresores está asociado con una disminución de glóbulos blancos en aproximadamente el 5% de los pacientes, lo que posteriormente puede aumentar el riesgo de infecciones orales, como el sobrecrecimiento de *Cándida* (29).

La prescripción de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) debe evitarse, cuando sea posible, ya que pueden desencadenar un brote de síntomas gastrointestinales. El paracetamol se puede usar como una alternativa para el control del dolor (52). Además, en pacientes tratados con el inmunomodulador metotrexato, el uso de AINES o penicilina está contraindicado porque en conjunto aumentan el riesgo de depresión de la médula ósea (53).

Es importante avisar a los pacientes que deben reducir el consumo de azúcar y carbohidratos, además de advertir que los sustitutos del azúcar están contraindicados debido al riesgo que tienen de producir trastornos gastrointestinales (51).

Los pacientes con EII, debido a la malnutrición, presentan deficiencias específicas de hierro, B12, folato y zinc y en ocasiones es necesario un aporte extra de estos elementos.

7. CONCLUSIONES

- I.** La enfermedad inflamatoria intestinal cursa con manifestaciones extraintestinales a nivel oral, que comprenden un amplio grupo de lesiones que pueden ser específicas o inespecíficas para esta enfermedad.
- II.** Las lesiones específicas comparten características macroscópicas e histológicas con las halladas a nivel intestinal y se dan únicamente en la enfermedad de Crohn.
- III.** La pioestomatitis vegetante es la única lesión que funciona como un indicativo altamente sospechoso de padecer colitis ulcerosa.
- IV.** Mediante la presencia de las lesiones específicas en la cavidad oral podemos hacer distinción entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- V.** Las manifestaciones orales pueden aparecer de forma previa a la enfermedad intestinal, sobre todo en niños e incluso darse de forma independiente a los periodos activos de la EII. Reconocerlas en ausencia de sintomatología intestinal nos puede ayudar a un diagnóstico precoz de la EII.
- VI.** Ninguna de las manifestaciones orales del paciente con EII son patognomónicas de esta enfermedad. En el diagnóstico diferencial de estas lesiones deben considerarse otras enfermedades granulomatosas con afectación oral, los efectos secundarios de la medicación y las deficiencias nutricionales frecuentes en estos pacientes.
- VII.** En el tratamiento de los signos y síntomas orales lo más importante es el control de la enfermedad intestinal. El tratamiento oral por parte del odontólogo está enfocado a reducir el dolor, acelerar la curación de las lesiones y prevenir las infecciones secundarias.
- VIII.** El odontólogo debe adoptar medidas de prevención e higiene oral en estos pacientes, en especial por la alta prevalencia de caries y enfermedad periodontal.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Boirivant M, Cossu A. Inflammatory bowel disease. *Oral Dis.* 2012 Jan;18(1):1-15.
2. Fine S, Nee J, Thakuria P, Duff B, Farraye FA, Shah SA. Ocular, Auricular, and Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(12):3269–79.
3. Papageorgiou SN, Hagner M, Nogueira AVB, Franke A, Jäger A, Deschner J. Inflammatory bowel disease and oral health: systematic review and a meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2017;44(4):382–93.
4. Laranjeira N, Fonseca J, Meira T, Freitas J, Valido S, Leitão J. Oral Mucosa Lesions and Oral Symptoms in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Arq Gastroenterol.* 2015;52(2):105–10.
5. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1116–1122.
6. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017;92(7):1088–103.
7. Tan CXW, Brand HS, De Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.* 2016;221(12):794–9.
8. Farreras, Rozman. *Medicina interna XVIII edición.* 2016; I(21):171-175.
9. Fatahzadeh M. Inflammatory bowel disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009 Nov;108(5):e1-10.
10. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month.* 2018;64(2):20–57.
11. Tan CXW, Brand HS, De Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *Br Dent J.* 2017;222(1):53–7.
12. Pereira MS, Munerato MC. Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases: Two Cases Reports. *Clin Med Res* 2016;14(1):46-52.
13. Kornbluth A, Sacher DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 2004;99(7):1371-85.

14. Friedman S, Blumberg R, Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Inflammatory bowel disease. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. McGraw Hill;2008. p. 1777-89.
15. Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35(3):154-67.
16. Katsanos KH, Torres J, Roda G, Brygo A, Delaporte E, Colombel JF. Review article: Non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):40–60.
17. Chi A C, Neville B W, Kraye J O E W, Gonsalves W C. Oral Manifestations of Systemic Disease. *Am Fam Physician* 2010;82(11):1381–1388.
18. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol* 2013;19(46):8571–8579.
19. Trost L B, McDonnell J K. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81(959): 580–585.
20. Castro López M J, Illade Quinteiro L, Martínón Torres F, Cutrín Prieto JM. Read my lips: oral manifestations of systemic diseases. *J Pediatr* 2013;163(6):1784–1785.
21. Jurge S, Hegarty A M, Hodgson T. Orofacial manifestations of gastrointestinal disorders. *Br J Hosp Med (Lond)* 2014; 75(9):497–501.
22. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982–92.
23. Chandan JS, Thomas T. The impact of inflammatory bowel disease on oral health. *Br Dent J.* 2017;222(7):549–53.
24. McCarthy F P. Pyostomatitis vegetans; report of three cases. *Arch Derm Syphilol* 1949; 60(5):750–764.
25. Field E A, Llan R B A. Review article: oral ulceration – aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18(5): 949–962.
26. Ruiz-Roca JA, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Pyostomatitis vegetans. Report of two cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99(4): 447-454.

27. Jurge S, Hegarty A M, Hodgson T. Orofacial manifestations of gastrointestinal disorders. *Br J Hosp Med (Lond)* 2014; 75(9): 497–501.
28. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Perillo L, Dell’Ermo A, Cirillo N. Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14(3): 5–8.
29. Tan CXW, Brand HS, de Boer NKH, Forouzanfar T. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *Br Dent J [Internet]*. 2017;222(1):53–7.
30. Elahi M, Telkabadi M, Samadi V, Vakili H. Association of oral manifestations with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012; 5(3): 155–160.
31. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrusic-Sincic B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5655–67.
32. Laranjeira N, Fonseca J, Meira T, Freitas J, Valido S, Leitão J. Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arq Gastroenterol* 2015; 52(2): 105-110.
33. Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A et al. Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(1): 7–10.
34. Damen GM, Hol J, de Ruiter L, et al. Chemokine production by buccal epithelium as a distinctive feature of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(2): 142–9.
35. Middleton G, Schoch EM. The prevalence and age distribution of human thymic B lymphoid follicles. *Pathology* 1998; 30(2): 160–3.
36. Asquith P, Thompson RA, Cooke WT. Oral manifestations of Crohn’s disease. *Gut* 1975; 16(4): 249–54.
37. Singhal S, Dian D, Keshavarzian A, Fogg L, Fields J Z, Farhadi A. The Role of Oral Hygiene in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56(1): 170–175.
38. Grössner-Schreiber B, Fetter T, Hedderich J et al. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2006; 33(7): 478–484.
39. Habashneh R A, Khader Y S, Alhumouz M K, Jadallah K, Ajlouni Y. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case-control study. *J Periodontal Res* 2012; 47(3): 293–298.
40. Chrcanovic B R, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Dent* 2015; 43(5): 487–498.

41. Cottone M, Rosselli M, Orlando A et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106(3): 643–648.
42. Wu YH, Chang JYF, Chen H-M, Wang Y-P. Pyostomatitis vegetans: An oral manifestation of inflammatory bowel disease. *J Formos Med Assoc [Internet]*. 2015;114(7):672–3.
43. Antunes H, Patraquim C, Baptista V, Silva Monteiro L. Oral manifestations of Crohn's disease. *BMJ Case Rep*. 2015;28:1–2.
44. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1): 203–21.
45. Rehberger A, Peuspeok A, Stallmeister T, Jurecka W, Wolf K. Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998; 8(4): 274–6.
46. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(1):29-37.
47. Hussein T, Nico M, Sipahi A, Lourenço S, Bologna S. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;24(2):204–7.
48. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, Burisch J, De Vos M, De Vries AM, Dick AD, Juillerat P, Karlsen TH, Koutroubakis I, Lakatos PL, Orchard T, Papay P, Raine T, Reinshagen M, Thaci D, Tilg H, Carbonnel F. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3):239-254.
49. Trost L B, McDonnell J K. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81(959):580–585.
50. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12(1):1-21.
51. Scheper H J, Brand H S. Oral aspects of Crohn's disease. *Int Dent J* 2002;52(3)163–172.
52. Mancheno-Franch A, Jimenez-Soriano Y, Sarrion-Perez M. Dental management of patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Exp Dent* 2010; 2(4): e191–e195.
53. Rampton D S. Methotrexate in Crohn's disease. *Gut* 2001; 48(6): 790–791.