

Lesiones orales para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn: presentación de 5 pacientes

Evangelia Michailidou, DDS^a, Souzana Arvanitidou, DDS^b, Tommaso Lombardi, MD, DDS, PD^c, Alexandros Kolokotronis, DDS, MD, PhD^d, Dimitrios Antoniades, DDS, MD, MSc, PhD^e, y Jacky Samson, MD, PhD^f

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria granulomatosa crónica del tracto gastrointestinal de etiología desconocida. Las lesiones orales son importantes, porque en algunas ocasiones preceden a las manifestaciones intestinales y sistémicas. En este estudio retrospectivo, se revisan los datos clínicos e histopatológicos de las fichas de 5 pacientes con enfermedad de Crohn diagnosticados en el Departamento de Medicina Oral y Patología Maxilofacial de la Facultad de Odontología de la Universidad Aristote de Tesalónica, Grecia y de la División de Estomatología y Cirugía Oral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Ginebra de Ginebra, Suiza. Los signos clínicos que se encontraron en los 5 pacientes fueron erosiones, úlceras profundas, mucosa bucal en empedrado, lengüetas mucosas, e inflamación labial. El examen histopatológico reveló una inflamación granulomatosa con granulomas no ca-

seificantes y fisuras profundas de la mucosa oral. En los 5 pacientes, las lesiones orales fueron los primeros signos de la enfermedad. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn se confirmó mediante colonoscopia y biopsia de las lesiones colónicas. Las lesiones orales pueden representar lesiones importantes y/o signos iniciales de la enfermedad de Crohn. El reconocimiento de estas lesiones puede permitir un diagnóstico precoz.

(*Quintessence Int.* 2009;40(7):581-8)

La enfermedad de Crohn fue descrita por primera vez por Crohn en 1932¹, como trastorno gastrointestinal inflamatorio crónico que afecta fundamentalmente al íleon y con menor frecuencia a la periferia² (de cavidad oral a recto). Además del tracto gastrointestinal se han identificado otras localizaciones extraintestinales metastásicas de la enfermedad, como la piel, los ojos, y las articulaciones^{3,4}.

La incidencia de la enfermedad de Crohn se estima en 1 a 4 personas por cada 100.000⁵. La presentación de lesiones orales como primer signo de la enfermedad fue descrita por primera vez en 1969 por Dudeney⁶, y su incidencia global oscila entre un 0,5% y un 30%^{3,4}. El diagnóstico de la enfermedad de Crohn por las lesiones orales fue reseñado por primera vez en 1972 y se atribuye a Varley⁷. A partir de 1972 han sido varios los casos reseñados de enfermedad de Crohn diagnosticada por las lesiones orales⁸⁻¹².

Las manifestaciones orales a menudo se presentan en pacientes con enfermedad intestinal avanzada, pero en algunos casos, estas pueden preceder a las lesiones intestinales¹³⁻¹⁵. El propósito del presente artículo es describir 5 casos de enfermedad de Crohn en los que los

^aEstudiante de Postgrado. Departamento de Medicina Oral y Patología Maxilofacial. Facultad de Odontología. Universidad Aristote. Tesalónica, Grecia.

^bProfesor clínico. División de Estomatología y Cirugía Oral. Facultad de Medicina. Universidad de Ginebra. Ginebra, Suiza.

^cProfesor Adjunto y Jefe. Laboratorio de Patología Oral y Maxilofacial. División de Estomatología y Cirugía Oral. Facultad de Medicina. Universidad de Ginebra. Ginebra, Suiza.

^dProfesor Adjunto. Departamento de Medicina Oral y Patología Maxilofacial. Facultad de Odontología. Universidad Aristote. Tesalónica, Grecia.

^eProfesor y Jefe. Departamento de Medicina Oral y Patología Maxilofacial. Facultad de Odontología. Universidad Aristote. Tesalónica, Grecia.

^fProfesor y Jefe. División de Estomatología y Cirugía Oral. Facultad de Medicina. Universidad de Ginebra. Ginebra, Suiza.

Correspondencia: Dr. Evangelia Michailidou. Theagenous Harisi 67, PO Box 54639, Tesalónica, Grecia. Correo electrónico: eumixailidou@yahoo.com



Figura 1 (izquierda). Úlceras múltiples, pequeñas (1 a 3 mm de diámetro), dolorosas, de tipo afta (úlceras lisas con fondo blanco o blancuzco/amarillento y con halo eritematoso) en paladar blando con aspecto clínico de herpangina o de aftas herpetiformes (caso 2).



Figura 2 (centro). Úlcera oral que recuerda a un afta minor recurrente en el borde bermellón (caso 5).

signos y síntomas orales de la enfermedad condujeron al diagnóstico.

Descripción de los casos

En este estudio retrospectivo, se revisaron las fichas de 5 pacientes con enfermedad de Crohn. Los pacientes habían sido remitidos a la División de Estomatología y Cirugía Oral de la Facultad de Medicina Dental, de Ginebra, Suiza y al Departamento de Medicina Oral y Patología Maxilofacial, de la Facultad de Odontología de la Universidad Aristotle de Tesalónica, Grecia, entre 1993 y 2007 para el examen, diagnóstico, y manejo terapéutico de lesiones de la mucosa oral.

Los pacientes que presentaban lesiones orales pero que ya habían recibido de forma previa el diagnóstico de enfermedad de Crohn fueron excluidos del estudio.

De los 5 pacientes, 3 eran hombres y 2 mujeres; sus edades oscilaban entre 19 y 38 años. Se analizaron los antecedentes familiares, personales y dentales de cada paciente. Se estudiaron en cada uno de ellos los signos y síntomas clínicos recogidos y el curso de la enfermedad.

En los 5 pacientes se llevó a cabo una biopsia incisional de las lesiones orales, y tras comprobar que el examen histopatológico era indicativo de enfermedad granulomatosa, se incluyó en el diagnóstico diferencial la enfermedad de Crohn. Los pacientes fueron remitidos a continuación a un especialista en gastroenterología para examen en profundidad del tracto gastrointestinal, colonoscopia, y biopsia de las posibles lesiones visibles macroscópicamente.

Antecedentes familiares y personales

La historia familiar de los pacientes reveló que ninguno de los 5 pacientes presentaba antecedentes de enfermedad de Crohn ni de ninguna otra enfermedad granulomatosa.

Cuatro pacientes habían presentado manifestaciones orales aproximadamente 6 meses antes de ser remitidos a nuestro departamento. Estas lesiones, de acuerdo con los pacientes, habían sido recurrentes con un intervalo de 2 a 3 meses. Dos de los pacientes (casos 1 y 2) presentaban en su historia clínica referencias de haber presentado diarrea durante aproximadamente un mes antes de ser remitidos. Uno de estos pacientes (caso 1), 15 días antes de haber sido remitido, había sido sometido a una colonoscopia y había sido diagnosticado de colitis inespecífica. Otro paciente (caso 5) había estado presentando molestias intestinales diagnosticadas y tratadas como colitis ulcerosa. Dos semanas más tarde, había sido ingresado en un hospital con obstrucción nasal severa, rinorrea, y síntomas intestinales y orales.

Hallazgos clínicos orales

El examen clínico reveló que en el momento de la exploración 4 de los 5 pacientes (casos 1, 2, 4, y 5) presentaban úlceras mucosas. En dos de ellos (casos 1 y 2), se observaban en el paladar blando múltiples y pequeñas úlceras dolorosas de tipo afta (de 1 a 3 mm de diámetro) (úlceras lisas con fondo blanco o blancuzco/amarillento). Las lesiones recordaban a las úlceras herpéticas, recordando el aspecto clínico de la herpangina (fig. 1).

En otros dos pacientes (casos 4 y 5), se observaron múltiples úlceras orales multifocales e irregulares de distintos tamaños. Algunas de las úlceras recordaban a las aftas minor o mayor (figs. 2 y 3), mientras que otras se presentaban como úlceras profundas con pliegues hiperplásicos (fig. 4). El tercer paciente (caso 3) presentaba inflamación labial unilateral persistente asintomática en el lado derecho (fig. 5).

En 3 pacientes (casos 1, 2 y 3), el examen clínico reveló también una mucosa bucal inflamada y plegada debido a las inflamaciones nodulares, signo clíni-



Figura 3. Úlcera oral que recuerda a un afta mayor recurrente en la mucosa bucal (caso 4).



Figura 4. Úlcera profunda con pliegues hiperplásicos en la mucosa bucal (caso 5).



Figura 5. Inflamación unilateral, persistente, asintomática del lado derecho del labio con una reacción epidérmica eritematosa exfoliativa en el área perioral alrededor de la inflamación labial (caso 3).



Figuras 6a y 6b. Mucosa bucal replegada e inflamada con el aspecto conocido como empedrado (casos 3 y 1, respectivamente).

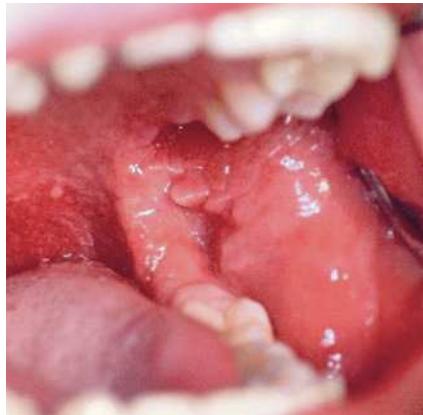


Figura 7. Lengüetas mucosas caracterizadas por una red de lesiones lineales blancas asintomáticas en la superficie anterior de la lengua (caso 1).

co típico y conocido como «mucosa en empedrado»¹⁶ (figs. 6a y 6b).

Por otra parte, en el caso 1, se detectaron lesiones hiperplásicas lineales asintomáticas conocidas como «lengüetas mucosas» en la superficie anterior de la lengua (fig. 7).

Hallazgos clínicos extraorales

El caso 5, como se ha mencionado antes, fue ingresado en un hospital debido a obstrucción nasal y rinorrea. En el caso 3 se detectó una reacción epidérmica eritematosa y exfoliativa que afectaba a la zona perioral adyacente a la inflamación labial (fig. 5).

En 4 de los pacientes se detectaron adenopatías bilaterales dolorosas en la región submandibular y cuello,

mientras que en el caso 1, se encontraron adenopatías bilaterales indoloras en la región submandibular y cuello.

Exámenes adicionales

En los 5 casos se obtuvo una muestra para biopsia de las lesiones orales. El examen histológico en los 4 pacientes reveló inflamación granulomatosa caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes. También se observaron células gigantes de tipo Langhans. En 4 pacientes, se observaron fisuras profundas de la mucosa oral (figs. 8 a 10). En un paciente (caso 5), la biopsia oral no reveló granulomas, pero se observaron microabscesos submucosos. Se aplicaron tinciones especiales (Ziehl-Neelsen, Grocott-Gomori, Gram, ácido pe-

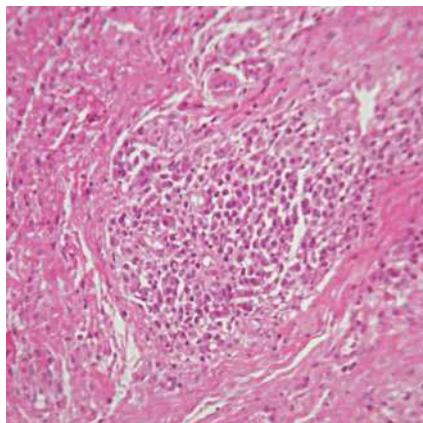


Figura 8 (izquierda). Inflamación granulomatosa caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes en el examen histológico de la enfermedad de Crohn.

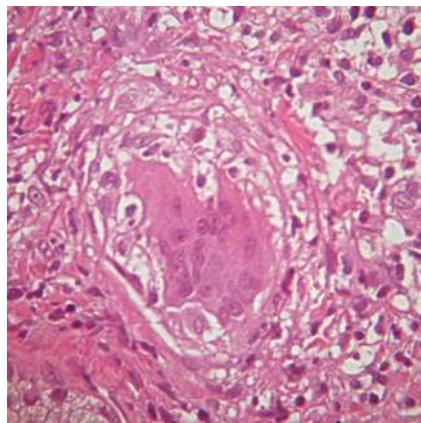


Figura 9 (centro). Una célula gigante tipo Langhans en el examen histológico de la enfermedad de Crohn.

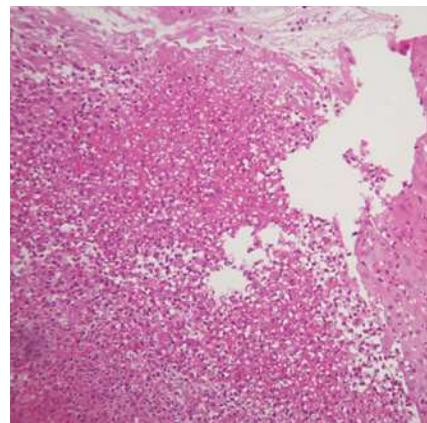


Figura 10 (derecha). Inflamación granulomatosa y fisuras profundas en la mucosa oral en el examen histológico de la enfermedad de Crohn.



Figuras 11a y 11b. Úlceras en la mucosa del colon reveladas durante la colonoscopia.



riódico de Schiff [PAS], y PAS diastasa) para excluir la posibilidad de infección por micobacterias específicas, bacterias o micosis profundas.

Los pacientes fueron remitidos al especialista en gastroenterología para una mayor investigación, incluyendo colonoscopia, que reveló la presencia de úlceras en la mucosa del colon en los 5 pacientes (figs. 11a y 11b).

La tabla 1 describe la presentación de los 5 casos.

Discusión

Los signos y síntomas de la enfermedad de Crohn, aunque pueden presentarse en la población pediátrica o geriátrica¹⁷, suelen aparecer frecuentemente en las segunda o tercera décadas de la vida. La etiología de la enfermedad de Crohn sigue siendo desconocida, aunque se ha sugerido un papel multifactorial del ambiente y la genética¹⁸.

La enfermedad presenta una incidencia familiar en un 10% a 15%. Entre los pacientes de este artículo, no se encontraron antecedentes familiares de enfermedad de Crohn.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria transmural recidivante de la mucosa gastrointestinal. Puede afectar a todo el tracto gastrointestinal desde la boca hasta el ano. La coexistencia de afectación de la mucosa oral en la enfermedad de Crohn con síntomas gastrointestinales oscila entre un 0,5% y un 30%^{3,5}. En algunos casos, las manifestaciones orales de la enfermedad de Crohn pueden representar el primer síntoma o el único síntoma¹⁹ y preceder a otros síntomas gastrointestinales en días, meses, o incluso años^{20,21}. Las lesiones orales y de cabeza y cuello pueden ocurrir de muchas maneras y en muchas localizaciones, y algunas causan síntomas dolorosos subjetivos. Estas lesiones se resumen en la tabla 2.

Tabla 1. Presentación de casos

Caso	Sexo	Edad	Hallazgos clínicos orales	Biopsia de la mucosa	Hallazgos gastrointestinales	Hallazgos extraintestinales
1	Varón	22	Úlceras tipo afta Mucosa en empedrado Lengüetas mucosas	Inflamación granulomatosa Granulomas no caseificantes Células gigantes tipo Langhan Fisuras profundas de la mucosa oral	Úlceras tipo afta en la mucosa del colon	Adenopatías bilaterales dolorosas en la región submandibular y cuello
2	Mujer	19	Úlceras tipo afta Mucosa en empedrado	Inflamación granulomatosa Granulomas no caseificantes Células gigantes tipo Langhan Fisuras profundas de la mucosa oral	Úlceras tipo afta en la mucosa del colon	Adenopatías bilaterales indoloras en la región submandibular y cuello
3	Mujer	58	Mucosa en empedrado Inflamación labial unilateral, persistente, sintomática Reacción epidérmica de eritema exfoliativo en el área perioral alrededor de la inflamación labial	Granuloma epitelial de células gigantes no caseificante (nódulo de la mucosa bucal) Granuloma epitelial de células gigantes no caseificante (glándulas salivares menores labiales) Fisuras profundas de la mucosa oral	Úlceras tipo afta en la mucosa del colon	Poliadenopatías indoloras Fatiga Sospecha de hepatomegalia
4	Varón	67	Úlceras orales múltiples multifocales y multiformes, tipo aftas minor y mayor recurrentes	Inflamación granulomatosa Úlceras tipo afta Fisuras profundas de la mucosa oral	Ileítes granulomatosas crónica con fisuras ulceradas Abscesos con criptas situadas en íleon y ciego (diarrea, sangrado rectal)	Adenopatías bilaterales indoloras en la región submandibular y cuello Astenia, fatiga Pérdida de peso
5	Varón	38	Úlceras múltiples superficiales en paladar, lengua, vestíbulo oral	Microabscesos submucosos	Segmento estenosado inflamado de 20 cm en el colon ascendente Úlceras profundas con pliegues hiperplásicos Mucosa roja con úlceras profundas Colitis granulomatosa crónica	Adenopatías bilaterales indoloras en la región submandibular y cuello Obstrucción nasal Rinorrea Epistaxis recurrentes

Tabla 2. Lesiones en el área oral y de cabeza y cuello asociadas a la enfermedad de Crohn

Específicas

Granulomatosis orofacial (queilitis granulomatosa)
Áreas focales de hiperplasia inflamatoria de la mucosa y de fisuras (mucosa en empedrado)
Lesiones polipoïdes induradas tipo lengüeta en la mucosa bucal, fosa retromolar, mucosa labial (lengüetas mucosas)
Úlceras lineales profundas con pliegues hiperplásicos
Pioestomatitis vegetante
Fisuras en la línea media labial

Inespecíficas

Adenopatías persistentes
Úlceras tipo afta
Queilitis angular
Inflamaciones difusas labiales, bucales o gingivales
Edema facial
Eritema perioral

Las características orofaciales de la enfermedad de Crohn incluyen úlceras multiformes^{16,22} (úlceras lineales del vestíbulo; úlceras aftosas); erosiones; granulomatosis orofacial, sobre todo queilitis granulomatosa²³; pliegues hiperplásicos conocidos como mucosa en empedrado²⁴; lengüetas reticulares lineales blancas conocidas como lengüetas mucosas²⁵; microabscesos multifocales múltiples, es decir, pioestomatitis vegetante²⁶; adenopatías persistentes; y eritema perioral²⁷. Aunque la mayoría de estos signos clínicos no se consideran específicos de la enfermedad, algunos autores consideran la mucosa en empedrado y las lengüetas mucosas como signos patognomónicos de la misma²⁸. No todos los autores comparten esta afirmación. La falta de seguimiento a largo plazo en este artículo no nos permite sacar conclusiones definitivas.

A menudo los hallazgos clínicos no son suficientes para confirmar una enfermedad de Crohn. Cuando la exploración clínica revela úlceras de tipo afta, el diagnóstico diferencial incluye aftas tipo minor recurrentes, colitis ulcerosa²⁹, enfermedad de Behçet³⁰, y fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, síndrome adenitis³¹ (PFA-PA), etc. Por otro lado, cuando la exploración clínica revela inflamación difusa o nodular en la región de cabeza y cuello, debe sospecharse una granulomatosis orofacial, y el diagnóstico diferencial debe incluir síndrome de Melkersson-Rosenthal³², sarcoidosis, reacciones a cuer-

po extraño³³, granulomatosis de Wegener³⁴, y otros trastornos granulomatosos.

Es interesante hacer notar que Scully et al²⁰, en un estudio, revisaron a 19 pacientes con granulomatosis orofacial, y encontraron a 7 pacientes con enfermedad de Crohn gastrointestinal. Scubba y Said-Al-Naief observaron que de 13 pacientes con granulomatosis orofacial 6 de ellos se encontraban afectados por enfermedad de Crohn gastrointestinal³⁵.

En presencia de una inflamación granulomatosa, una biopsia oral confirmará a menudo la naturaleza de las lesiones. El análisis histopatológico en la enfermedad de Crohn guarda un evidente parecido entre las lesiones intestinales y orales. Se caracteriza por la triada de fisuras focales profundas de la mucosa, formación de granulomas no caseificantes en la profundidad de la mucosa superficial, y presencia de células gigantes de tipo Langhans. A menudo se observa también linfoedema del corion superior y un infiltrado linfocítico difuso o perilinfático³⁶. Siempre es necesario practicar tinciones especiales para descartar la posibilidad de infecciones por micobacterias o micosis profundas.

Como la mayor parte de los signos clínicos e histopatológicos no son específicos de la enfermedad, es muy cuestionable que su sola presencia pueda ser suficiente para confirmar el diagnóstico. A este respecto, Wiesenfeld et al³⁷ introdujeron originalmente el término granulomatosis orofacial para agrupar a un grupo de trastornos que previamente eran conocidos como queilitis granulomatosa, es decir, manifestaciones orales de sarcoidosis y enfermedad de Crohn sin anomalías evidentes en ninguna otra localización del tracto gastrointestinal.

En 2003, Scubba y Said-Al-Naief³⁵ subrayaron «la similitud y solapamiento de los rasgos clinicopatológicos e histomorfológicos» del síndrome de Melkersson-Rosenthal, la queilitis de Miescher, la enfermedad de Crohn, y la sarcoidosis. Propusieron entonces emplear el término granulomatosis orofacial para describir a un grupo de condiciones casi inseparables en el diagnóstico y con un amplio solapamiento entre el síndrome de Melkersson-Rosenthal y la enfermedad de Crohn. Propusieron también la idea de que los pacientes con enfermedad de Crohn oral, con o sin afectación intestinal, podían ser diagnosticados como forma oligosintomática del síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Field y Tyldesley, por otra parte, propusieron emplear el término de enfermedad de Crohn oral³⁸ cuando se detectaban lesiones granulomatosas en ausencia de signos y síntomas gastrointestinales, con la ventaja de que esta denominación mantiene a clínicos y pacientes alertas sobre la posibilidad de signos y síntomas gastrointestinales

que pueden devenir meses o incluso años más tarde. Su propuesta se basó en el seguimiento a 10 años que realizaron sobre 10 pacientes con lesiones granulomatosas orales, entre los cuales uno desarrolló signos intestinales de enfermedad de Crohn 18 meses más tarde. Desde entonces, se han publicado muchos artículos sobre pacientes con lesiones de granulomatosis oral que meses o incluso años más tarde han terminado desarrollando signos y síntomas gastrointestinales^{21,22}. Es interesante advertir que en el presente estudio, al menos tres de los casos sufrieron retrasos en el diagnóstico debido a que los primeros síntomas se presentaron en la cavidad oral.

En el presente estudio, los autores creen que en el caso de los signos orales de la enfermedad de Crohn, el diagnóstico debe realizarse mediante hallazgos específicos del tracto gastrointestinal: la colonoscopia y la biopsia de la mucosa colónica deben revelar lesiones granulomatosas en el colon además de las presentes en la cavidad oral³⁹ y cuando no es así, debe adoptarse el término granulomatosis orofacial.

El diagnóstico de la enfermedad por dentistas y otros clínicos mediante la evaluación de los hallazgos clínicos orales resulta raro. Los artículos publicados sobre el tema encontrados en la literatura actual (es decir, artículos en los que los hallazgos clínicos orales condujeron al diagnóstico de la enfermedad) son relativamente raros y se refieren a un número pequeño de casos^{23,25,35,39}.

Conclusión

Los hallazgos clínicos intraorales que pueden presentarse en la enfermedad de Crohn son numerosos y a menudo inespecíficos. Uno de los objetivos del presente artículo es recordar a los dentistas y a otros clínicos el amplio espectro de hallazgos clínicos que pueden presentarse en esta enfermedad. Los profesionales de la salud oral deben reconocer la posibilidad de que los signos iniciales de una enfermedad de Crohn (o incluso sus únicas manifestaciones) puedan ser lesiones orales²⁸. Cuando se encuentran lesiones orales típicas (lengüetas mucosas, mucosa en empedrado, fisuras lineales) o cuando el paciente se queja de síntomas gastrointestinales deben realizarse investigaciones clínicas del tracto gastrointestinal para diagnosticar la enfermedad lo antes posible e iniciar el tratamiento adecuado.

Bibliografía

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis a pathologic and clinical entity. *JAMA* 1932;99:1323-1329.
2. Tyldesley WR. Oral Crohn's disease and related conditions. *Br J Oral Surg* 1979;17:1-9.
3. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*, ed 2. Philadelphia: Saunders, 1995: 733-734.
4. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine* 1976;55:401-412.
5. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI, Shapiro MS. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:168-173.
6. Dudeney TP. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med* 1969; 12:1237.
7. Varley EWB. Crohn's disease of the mouth: Report of three cases. *Oral Surg* 1972;33:570-578.
8. Bottomley WK, Giorgini GL, Juliene CH. Oral extension of regional enteritis (Crohn's disease): Report of a case. *Oral Surg* 1972;34:417-420.
9. Eisenbud L, Katzka I, Platt N. Oral manifestations in Crohn's disease: Report of a case. *Oral Surg* 1972;34:770-773.
10. Ellis JP, Truelove SC. Crohn's disease with mouth involvement. *Proc R Soc Med* 1972;65:1080.
11. Bishop RP, Brewster AC, Antonioli DA. Crohn's disease of the mouth. *Gastroenterology* 1972;62:302-306.
12. Verbov J. Crohn's disease with mouth and lip involvement. *Br J Dermatol* 1973;88:517.
13. Dunlap CL, Friesen CA, Shultz R. Chronic stomatitis: An early sign of Crohn's disease. *J Am Dent Assoc* 1997;128:347-348.
14. Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T, Jurecka W, Wolf K. Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers. *Eur J Dermatol* 1998;8: 274-276.
15. Coenen C, Borsch G, Muller KM, Fabry H. Oral inflammatory changes as an initial manifestation of Crohn's disease antedating abdominal diagnosis. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1988;31: 548-552.
16. Harty S, Fleming P, Rowland M, et al. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:886-891.
17. Stavropoulos F, Katz J, Guelmann M, Bimstein E. Oral ulcerations as a sign of Crohn's disease in a pediatric patient: A case report. *Pediatr Dent* 2004;26:355-358.
18. Yamamoto-Furusho JK, Korzenik JR. Crohn's disease: Innate immunodeficiency? *World J Gastroenterol* 2006;12:6751-6755.
19. William T, Marsch WC, Schmidt F, Kreft B. Early oral presentation of Crohn's disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:678-679.
20. Scully C, Cochran KM, Russell RI, et al. Crohn's disease of the mouth: An indicator of intestinal involvement. *Gut* 1982;23:198-201.
21. Ghandour K, Issa M. Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:565-567.
22. Gabioud F, Carrel JP, Samson J. Stomatological manifestations of Crohn's disease [in French]. *Rev Prat* 1999;49:1258-1260.
23. Girlich C, Bogenrieder T, Palitzsch KD, Schölmerich J, Lock G. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: A report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:873-876.
24. Bernstein ML, McDonald JS. Oral lesions in Crohn's disease: Report of two cases and update of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:234-245.
25. Pittock S, Drumm B, Fleming P, et al. The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr* 2001;138:767-771.
26. Ayango L, Rogers RS 3rd, Sheridan PJ. Pyostomatitis vegetans as an early sign of reactivation of Crohn's disease: A case report. *J Periodontol* 2002;73:1512-1516.
27. Ficarra G, Cicchi P, Amorosi A, Piluso S. Oral Crohn's disease and pyostomatitis vegetans. An unusual association. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;75:220-224.
28. Galbraith SS, Drolet BA, Kugathasan S, Paller AS, Esterly NB. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics* 2005;116:439-444.
29. Daley TD, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2007;21:241-244.

30. Akay N, Boyvat A, Heper AO, et al. Behcet's disease-like presentation of bullous pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease (review). *Clin Exp Dermatol* 2006;31:384-386.
31. Pinto A, Lindemeyer RG, Sollecito TP. The PFAPA syndrome in oral medicine: Differential diagnosis and treatment (review). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:35-39.
32. Khouri JM, Bohane TD, Day AS. Is orofacial granulomatosis in children a feature of Crohn's disease? *Acta Paediatr* 2005;94: 501-504.
33. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: Differential diagnosis and update (review). *Dent Clin North Am* 2005;49:203-221.
34. Sokol RJ, Farell MK, McAdams AJ. An unusual presentation of Wegener's granulomatosis mimicking inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;87:426-432.
35. Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: Presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med* 2003;32:576-585.
36. Ruocco E, Cuomo A, Salerno R, Ruocco V, Romano M, Baroni A. Crohn's disease and its mucocutaneous involvement (review). *Skinmed* 2007;6:179-185.
37. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, et al. Oro-facial granulomatosis—A clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985;54: 101-113.
38. Field EA, Tyldesley WR. Oral Crohn's disease revisited—A 10-year review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989;27:114-123.
39. Rudolf I, Goldstein F, DiMarino AJ Jr. Crohn's disease of the esophagus: Three cases and a literature review. *Can J Gastroenterol* 2001;15:117-22.