

EL PROCESO VASCULÍTICO DE LAS ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES ORALES PODRÍA SER INDUCIDO POR UNA MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA. PRIMERA PARTE

Vasculitis process of recurrent aphthae's ulcers could be induced by altered gut microbiota. First part

Casariego ZJ, Pérez A, Madrazo JM.

RESUMEN

Considerando a las úlceras aftosas recidivantes (RAU) como lesiones vasculíticas orales, de alta morbilidad y tratamiento dificultoso, aún permanece desconocida su etiología. Se ha publicado su alta frecuencia y prevalencia en pacientes VIH reactivos; afecta también a individuos inmunocompetentes. Se refiere un estudio inmunohistoquímico compatible con la presencia de vasculitis leucocitoclástica. Se analiza la inmunología de la mucosa oral y la microbiota de las úlceras aftosas recidivantes.

Palabras claves: aftas orales recurrentes, vasculitis, microbiota intestinal,

ABSTRACT

Considering Recurrent Aphthae's Ulcers, known as RAU, as local vasculitis lesions, with high morbidity, and difficult treatment, its etiology remains unknown until now.

It was published about its high incidence and prevalence in HIV+ patients affecting immunocompetent individuals as well. It is referred an immune histochemical study of this illness that included a leucocytoclastic vasculitis. It was analyzed immunology of oral mucosa and RAU microbiota.

Key words: recurrent oral aphthae, vasculitis, gut microbiota.

ARCHIVOS DE ALERGI A E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2015;46(3):106-111

INTRODUCCIÓN

Los últimos estudios realizados por expertos en Genética, Biología y Microbiología tratan, entre otros capítulos, sobre la composición de la microbiota intestinal, sus propiedades benéficas y su funcionalidad. Además, especialmente resaltan la relación de esta microbiota con diferentes tejidos del organismo, estableciendo una interrelación con las microbiotas de los distintos órganos del cuerpo humano. En base a ello se establece en esta presentación una hipótesis, teniendo en cuenta la influencia que también podría ejercer la microbiota intestinal sobre la homeostasis y los problemas de inflamación y otras lesiones más severas de la mucosa bucal, por ejemplo, sobre las úlceras aftosas recidivantes (RAU).

ÚLCERAS AFTOSAS RECIDIVANTES

Las RAU constituyen uno de los signos que acompañan o se asocian a desórdenes sistémicos y enumerados en la Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Behçet como criterios para su diagnóstico, en 1990: *ulcus vulvae acutum*, enfermedad de Behçet, síndrome MAGIC, síndrome FAPA, neutropenia cíclica, ulceraciones tipo aftas del VIH, de deficiencias hemáticas, de enfermedad celíaca y de enfermedad inflamatoria de Bowell¹.

ASPECTOS MÁS RELEVANTES DE LAS RAU

La mucosa oral es sitio de variadas lesiones. Algunas se presentan clínicamente como simples erosiones, úlceras, fisuras, vesículas, ampollas, etc. Se encuentran expuestas a los cambios y a los roces que se producen continuamente en la cavidad bucal. No es común que se acompañen con signos y síntomas de extrema morbilidad, como sucede con las úlceras aftosas recidivantes, conocidas como RAU, estudiadas desde hace años. De gran tamaño (más de 1 cm), muy dolorosas, se ubican en la mucosa blanda de la cavidad bucal, únicas o múltiples. Pueden remitir sin tratamiento después de un período de más de una semana,

Servicios de Odontología e Infectología del Hospital de Agudos "Juan A. Fernández". Unidad Hospitalaria de Estomatología Clínica, UCA, CABA, Rep. Argentina.

Correspondencia: zulemacasariego@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 03/2015 | Aceptado: 08/2015

dejando cicatriz. En algunos pacientes cierran unas para aparecer otras, a veces, en forma simultánea, bien sin pausa o con cortos períodos de descanso.

Según signos y síntomas pueden sintetizarse en: *complejas, episódicas o continuas, vida más persistente, intervalos de reaparición cortos, remisión por cicatrización lenta, dolor real máximo, gran eritema inflamatorio circundante, pueden acompañarse con otras en el esófago y/o intestino (pocos casos).*

En su evolución se citan cuatro períodos, a saber:

- *Prodrómico*: duración mayor de 24 horas, sensación de quemazón y hormigueo en el lugar adonde va a surgir la lesión.
- *Preulceroso*: duración de 1 a 3 días, máculas eritematosas puntiformes o pápulas con halo eritematoso, moderadamente dolorosas.
- *Ulceroso*: duración en relación con la variedad de afta. Las lesiones evolucionan de erosiones a úlceras con progresivo aumento de tamaño en el caso de las mayores y dolor intenso,
- *Curativo*: que se extiende de 2 a 4 días, con retracción de los bordes, disminución del dolor y con señal de cicatriz o no, de acuerdo con el tipo de afta.

Con respecto a su localización en la mucosa bucal, se acepta que la de mayor frecuencia se produce en la mucosa labial y bucal, y luego en la lengua y piso de boca, siendo muy raro el asentamiento en zonas queratinizadas como paladar duro y encías o rebordes alveolares desdentados. De ahí que se ha relacionado la poca incidencia de estas lesiones en individuos fumadores pues el consumo de tabaco es productor de queratina en la mucosa bucal, como respuesta de estímulo y a la vez defensa de las células epiteliales^{2,3}.

DIAGNÓSTICO

La primera descripción clínica científica de las aftas orales fue publicada en 1898 por von Mikulicz y Kummel, quienes han descrito tres períodos de evolución clínica: ampollar, ulceroso y de cicatrización. La forma ampollar se ha descrito semiológicamente como una elevación del epitelio que recubre un punto amarillento y que se rodea por un círculo rojizo (halo eritematoso). Al cabo de 2 o 3 días se vuelve opaca, el epitelio se necrosa en todo su espesor y se desprende dando lugar a la úlcera⁴.

La observación clínica y la inspección correcta es en esta patología muy importante, ya que, y sobre todo en las aftas mayores, los diagnósticos a diario son errados y el diagnóstico diferencial puede llevar a terapéuticas equivocadas.

En muchas ocasiones el profesional puede confundir el diagnóstico debido a la variedad de sus presentaciones por lo cual el diagnóstico diferencial debe realizarse con:

1. Herpes virus recidivante.
2. Herpes varicela zoster.
3. Úlceras carcinomatosas.
4. Enfermedades ampollares autoinmunes, como el penfigoide.
5. Úlceras neutropénicas (en pacientes netropénicos).
Por ello, y teniendo en cuenta los conceptos básicos de las lesiones elementales, deberíamos realizar el siguiente análisis:
 - distinguir si son de tamaño puntiforme, pequeño, grandes o verdaderas pérdidas de sustancia de gran proporción,
 - si hay signos de gran inflamación o poca inflamación, lo cual estará demostrado por la gran o poca infiltración que se manifiesta ocularmente por un color rojo intenso alrededor de la lesión.
 - dar importancia al dolor y los comentarios referidos por el paciente, aunque hay que tener en cuenta en este punto la subjetividad individual de la sensibilidad.
 - y luego se debe distinguir si la lesión es una erosión o una úlcera.

La diferencia de las RAU con las lesiones provocadas por el herpes virus merece ser observada escrupulosamente, ya que ambas lesiones presentan una sintomatología dolorosa similar. Las aftas recurrentes tienen un inicio agudo con pérdida rápida de la cubierta pseudomembranosa, se localizan en la mucosa de revestimiento, dan lesiones aisladas redondeadas u ovals sin repercusión ganglionar, mientras que las del herpes virus recidivante se inician como vesículas, las que al romperse dejan al descubierto un lecho insidioso y sangrante. Se ubican tanto en mucosa como en piel, con tendencia a formar ramilletes y con aspecto inicial de placas de bordes circinados y, en ocasiones, presencia de respuesta ganglionar. Las primeras curan entre los 7 a 14 días y hasta 30 las mayores, mientras que una lesión de herpes virus recidivante debe curar aproximadamente a los 10 días, ya que si se prolongan el tiempo está demostrando alguna deficiencia inmunológica.

Otro diagnóstico diferencial debe realizarse con las **af-tosis complejas**. Estas constituyen uno de los signos que se asocian a desórdenes sistémicos y enumerados en la Conferencia Internacional de las Enfermedades Behcet³⁰ como criterios para su diagnóstico, en 1990 (*ulcus vulvae acutum*, enfermedad de Behçet, síndrome MAGIC, síndrome FAPA, neutropenia cíclica, ulceraciones tipo aftas del VIH, de deficiencias hemáticas, de enfermedad celíaca y de enfermedad inflamatoria de bowel). En la misma conferencia se establecieron también criterios de diagnóstico para el síndrome específico de Behçet y que agregan, al diagnóstico de ulceraciones recurrentes orales: aftas menores, aftas mayores o herpetiformes que ocurren al menos 3 veces en un

período de 12 meses; ulceración recurrente genital observada por el médico o paciente; lesiones oculares como uveítis anterior, posterior o vasculitis retinal observada por el oftalmólogo; lesiones de piel como eritema nudoso, pseudofoliculitis, lesiones pápulo-pustulosas, o nódulos acneiformes observados en pacientes posadolescentes no en tratamiento con corticoides y pruebas de patergia positivo leído por el médico a las 24-48 hrs. Figuraban también criterios menores de: artralgias, artritis y edemas articulares, alteraciones gastrointestinales como dolores cólicos, melenas, etc. y alteraciones vasculares como obstrucciones arteriales y venosas, y meningoencefalitis y síndrome confusional, que a la hora del diagnóstico de un paciente con aftas orales, hay que tener en cuenta.

Otro síndrome a considerar es la **aftosis bipolar**, la cual presenta una asociación de aftas bucales con aftas genitales y/o cutáneas. Estas últimas se presentan como lesiones sumamente dolorosas, con signos de necrosis intensos en labios mayores y menores, cuello uterino y región anal en mujeres, y en el glande, surco balanoprepucial, escroto y uretra en hombres⁵.

ETIOLOGÍA DE RAU

Con respecto a su etiología, se han sugerido factores desencadenantes físicos y químicos, relacionados con fenómenos de estrés, hormonales (aparición y exacerbaciones durante el ciclo menstrual o durante el embarazo). Desde que existen familias con recurrencia de aftas en varios de sus miembros, algunos autores pensaron en una predisposición genética. La alergia alimentaria o deficiencias nutricionales y especialmente de hierro, ácido fólico y vitamina B12, y traumatismos provocados el cepillo dental o por cubiertos durante comidas, procedimientos odontológicos, infiltraciones anestésicas y fenómenos de patergia, cubren el espectro de probables causas. Estas lesiones presentan un cuadro clínico desesperante para los pacientes y no justificable por los factores anteriormente mencionados⁶⁻¹¹.

ESTUDIOS BÁSICOS DE RAU

De un estudio realizado sobre pacientes con RAU se han obtenido los siguientes resultados:

INFORME HISTOLÓGICO

Histológicamente se describe como un cuadro inespecífico, de inflamación, zona de necrosis central con un infiltrado denso de neutrófilos, perivascular atravesando el endotelio y llegando a la zona ulcerada, al tejido conectivo subyacente. Si está incluida una glándula salival menor, se observará una fibrosis rodeando al ducto y acinos.

Se reconoce mucosa bucal con una zona erosionada con lecho ocupado por tejido inflamatorio agudo, con densos infiltrados, y una zona con epitelio escamoso con acantosis regenerativa, con marcada exoserosis y exocitosis. El corion se presenta con edema y congestión en los vasos locales.

INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

En el año 1985, Jorizzo *et al.* resaltan ya la presencia de un importante infiltrado inflamatorio en corion¹¹.

De lo encontrado actualmente en diferentes biopsias se rescata el mismo infiltrado subepitelial, denso, mixto, perivascular, abundante, con alteración de las paredes de los vasos subepiteliales (capilares y arteriolas) con presencia de neutrófilos, leucocitoclasia y algunos cambios de tipo fibrinoide. La marcación con anticuerpos específicos ha llevado a interpretar variantes inmunopatogénicas de fenómenos vasculíticos que contribuyen a aclarar la fisiopatogenia de RAU.

INMUNOFLUORESCENCIA

En el examen de IF no se detectan depósitos de IgG, IgA, IgM o C3 en la zona de unión epitelio-corion.

FISIOPATOGENIA: VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA

De los trabajos publicados por Faucci *et al.* en 1978, Zax *et al.* en 1992 y posteriormente Jennete *et al.* en 1994, el proceso de vasculitis afectando los tejidos epiteliales comenzó a preocupar especialmente a los dermatólogos¹¹⁻¹³. De acuerdo a los estudios realizados se han podido establecer teorías que en su conjunto establecen que:

1. Existiría una señal primera, iniciadora, disparada hacia los **neutrófilos**, señal que funcionaría como **quimioattractante** y que activaría una **cascada de eventos** intracelulares determinando como primer acontecimiento su deslizamiento y locomoción al foco blanco.
2. Que el neutrófilo estaría abierto para señales emitidas por estresores agudos, externos o internos, activadores del eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal (HHS), en su interrelación con el sistema nervioso y el sistema inmunológico¹².

ESTUDIO INMUNOLÓGICO

Las últimas publicaciones han depositando la atención en la interrelación de subpoblaciones celulares: (1) célula endotelial, (2) linfocitos T (CD4⁺ y CD8⁺), (3) neutrófilos, (4) citoquinas, (5) moléculas de adhesión, (6)

mastocitos y (7) glucoproteínas de membrana, laminina y fibronectina.

Si consideramos muy brevemente cada uno de estos componentes inflamatorios observaremos que:

1. Se ha revalorizado el rol de la célula endotelial (CE) en la regulación del proceso inflamatorio ya que interviene en la adherencia, diapédesis de los neutrófilos, en la permeabilidad capilar, en la liberación de citoquinas y en su capacidad para actuar como célula presentadora de antígeno.
2. En el infiltrado perivascular se han identificado en primer lugar, los linfocitos T (CD45RO) que podrían iniciar *in vivo* el daño vascular, al activarse ante la presencia de antígenos microbianos u otros.
3. Una gran liberación de citoquinas en la zona agredida, por todos los elementos celulares allí presentes, provocan una zona inflamatoria de excelencia.
4. Las moléculas de adhesión (MA), en especial las integrinas, son proteínas de membrana que median la firme adherencia de los leucocitos y transmiten señales desde la matriz extracelular y la membrana celular al interior de la célula. La inducción de las denominadas ICAM-1 (CD-54) en la pared de los neutrófilos y en las células endoteliales por las citoquinas proinflamatorias es un elemento inmune decisivo en la respuesta inflamatoria. En los endotelios vasculares, las moléculas CD62E y CD31 se ven expresadas en las células endoteliales en vasculitis leucocitoclásticas y en vasculitis linfocíticas cutáneas. Ejercen diferentes roles en la primera fase de adhesión y migración y la CD31 PECAM-1, correspondiente a la superfamilia de inmunoglobulinas, influye en el endotelio para el tránsito de los leucocitos desde el lumen de los vasos a los tejidos, han sido detectadas por técnicas de inmunohistoquímica en RAU. En un estudio realizado mediante este medio, en pacientes VIH+ y VIH-, con RAU, se destacó la marcación endotelial de CD62-E y CD31 significativamente más positiva en ambas poblaciones con RAU. Igualmente se obtuvo la marcación de CD15, CD56 y CD68 referidos como significativamente mayores en la población RAU+ tanto en HIV+ como en HIV- (más intenso en la primera población). Confirmaron además la presencia de las moléculas de adhesión (MA), en especial las integrinas y las ICAM-1 (CD-54) y, en la pared de los neutrófilos y en los endotelios vasculares, la marcación intensa de CD62E, CD31 PECAM-1¹³.
5. Los mastocitos han sido también observados, utilizando la tinción con azul de toluidina y por inmunotinción, en pleno seno del infiltrado inflamatorio, cercano a la microvasculatura dilatada, liberando gránulos azurófilos (se reconoce a los mastocitos como efectos críticos en la reacción inflamatoria por la liberación de citoquinas proinflamatorias, factor de necro-

sis tumoral alfa [TNF-alfa], IL-1, TNF-gamma, las cuales inducen la expresión de CD62-E en las células endoteliales. Y mediadores químicos, como tripsina y heparina).

6. En los linfocitos de sangre periférica, CD49d/CD29 cuyo ligando es VCAM-1, fibronectina, más glicoproteínas y laminina, características de la matriz extracelular (MEC), estuvieron expresadas altamente en las tinciones realizadas en el tejido perilesional de RAU.
7. Los anticuerpos ANCA en suero resultaron negativos en varios estudios¹⁴⁻²¹.

De las siguientes investigaciones por el mismo grupo de estudio se rescataron los siguientes resultados:

- El oncogén antiapoptótico Bcl-2, inhibidor fisiológico de la muerte celular programada, regula la apoptosis. Se encontró expresado en abundancia por inmunohistoquímica en el tejido perilesional de las RAU, demostrando que la necrosis celular a este nivel sería por acción citotóxica, leucocitoclástica.
- Los CD8 mostraron tinción intensa significativa en todos los pacientes con RAU, favoreciendo el daño tisular.
- Autoanticuerpos contra la proteínasa 3 (PR3) y la enzima mieloperoxidasa (MPO) se expresaron sobre la superficie de los neutrófilos y monocitos activados por citoquinas.
- Presencia de linfocitos CD5RO (*ante la presencia de antígenos microbianos*).
- Detección de células agresoras *natural killer* (NK), de células dendríticas, especialmente las Langerhans intraepiteliales, y limítrofes a la pérdida de sustancia, y una gran liberación de citoquinas proinflamatorias.
- La presencia de mastocitos degranulando en pleno seno del infiltrado inflamatorio, cercano a la microvasculatura dilatada se agregó al cuadro inflamatorio (*los mastocitos son liberadores de citoquinas proinflamatorias, TNF-alfa, y otros mediadores químicos, como tripsina y heparina. Las glucoproteínas de membrana, laminina y fibronectina se observan marcadas positivamente*)²²⁻²⁷.

MICROORGANISMOS HALLADOS EN LAS ÚLCERAS AFTOSA RECIDIVANTES

La alta incidencia y prevalencia de las úlceras aftosas recidivantes mayores (RAU) encontrada en poblaciones inmunocompetentes e inmunodeprimidos lleva a considerar y transcribir el espectro de los microorganismos que en ellas se han detectado.

Se destaca la presencia de *Staphylococcus mutans*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tubercu-*

losis y bacterias gramnegativas anaeróbicas (*Bacteroides*). *Streptococcus*, *S. mutans* y *Bacteroides* gramnegativas anaeróbicas y, especialmente en pacientes inmunodeprimidos, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus* spp. y mucormicosis; también se han detectado algunos virus²⁸.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Desde el año 1988 a la fecha nuestro equipo especialista en estomatología ha publicado cifras estadísticas referidas a la prevalencia de RAU, divididas en cuatro períodos. Desde 1988 a 1996 se registraron 283 pacientes con RAU (14,98%). Desde 1997 al 2004, 230 pacientes (44,2%) RAU+; y desde 2005 al 2012, 254 pacientes (38%), según sus autores, la de más alta frecuencia entre las demás lesiones asociadas al HIV²⁹.

OBSERVACIONES CLÍNICAS

En estos pacientes se ha confirmado, a la vez, la presencia de procesos de gingivitis, de periodontitis y de sepsis bucal (caries profundas sin tratar, restos radiculares remanentes, abscesos, mala o deplorable higiene).

En los dos últimos años se constató que el 95% de los pacientes RAU positivos manifestaron presentar desórdenes del tracto digestivo, alteraciones en la motilidad intestinal,

dispepsias, reflujo, malas digestiones, divertículos, incontinencias o diarrea, y dificultades por antibióticos, tratamientos para el *Helicobacter pylori* y antirretrovirales. Este tema ha sido incluido en el último período de tiempo, conscientes de la relevancia que ha adquirido en el mundo científico las investigaciones sobre el microbioma humano.

En base a lo anteriormente expuesto, a la experiencia personal y a la lectura de los numerosos trabajos de investigación publicados sobre la importancia del microbioma y la influencia de la alteración microbiota intestinal en numerosas patologías del organismo, es que han surgido las siguientes preguntas:

Siendo la cavidad bucal parte del tracto digestivo ¿se podrían aplicar todas las investigaciones consultadas a nuestro tema? ¿Podría el estado de tolerancia inmune oral ser modificado por la toxicidad de ambas microbiotas, provocando una inflamación tan severa como la que se produce en las RAU? ¿La microbiota normal sufriría una mutación inducida por los desórdenes intestinales? Bajo estas circunstancias, estos agresores llamados patobiontes ¿destruirían la tolerancia inmune oral, agravando el curso de las RAU? Por lo cual emitimos la siguiente hipótesis:

“Una microbiota intestinal alterada induciría reacción inmunológica provocando mutación de los microorganismos orales (patobiontes) y vasculitis localizada de las úlceras aftosas recidivantes”.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Study Group for Behcets Disease: Criteria for diagnosis of Behcets disease. *Lancet* 1990; 335:1078-80.
2. Häyrynen-Immonen R, Nordstrom D, Malmstrom M, Hietanen J, Kontinen YT. Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). *Scand J dent Res* 1991; 99:510-8.
3. Scully C, Porter SR: Recurrent aphthous stomatitis : current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:21-7.
4. Gándara JM, Gándara P, Somoza M, Lesiones ulcerosas : aftas y aftosis. En: Ceballos A, Bullón P, Gándara JM, Chimenos E, Blanco A, Martínez-Sahuquillo A, et al. (Editores). *Medicina bucal práctica*. Santiago de Compostela. Asoprogajo. Ed. Danú, 2000;189-2002.
5. Ortiz Vega AP, Chimenos Küster E. Diagnóstico diferencial de las úlceras orales *Piel* 2002; 17(3):119-27.
6. Scully C, Porter SR. Recurrent aphthous stomatitis: current concepts of etiology, pathogenesis and management. *J Oral Pathol Med* 1989; 18:21-7.
7. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, et al. The inheritance of recurrent aphthous ulcers: twin and Pedrigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43:886-91.
8. Segal AL, Katcsher AH, Birightman KJ, Miller MF. Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers and the menstrual cycle. *J. Dent Res* 1974;53:797-803.
9. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensivity. *J Oral Pathol Med* 1991;20:473-57.
10. Olson JA, Feimberg I, Silverman S, Abrams D, Greenspan JS. Serum vitamin B12, ffolate and iron levels in recurrent oral ulceration. *Oral Surg* 1982; 54:517-20.
11. Fauci AS, Haynes BF, Katz P. The spectrum of vasculitis:clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978;89:660-76.
12. Zax RH, Hodge SJ, Callen JO. Cutaneous leucocytoclastic vasculitis. Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990;126:69-72.
13. Jennete CJ, Milling DM, Falk RJ. Vasculitis affecting the skin. *Arch Dermatol* 1994;78(6):727:35.
14. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Bechcet’s syndrome immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions in useful in diagnosis and follow-up. *Arch Pathol Lab Met*1985; 109:747-51.
15. Roy L Silverstein. The vascular endothelium. In: *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 3rd ed, edited by John I.Gallin and Ralph Snyderman Lippincott Willinas & Wilkins, Philadelphia 1999.
16. Casariego Z, Pombo T, Herrero T. Nuevo enfoque etiopatogénico en úlceras aftosas recidivantes (RAU) de la mucosa bucal: se trata de un proceso vasculítico? Estudio inmunohistoquímico en lesiones orales de pacientes inmunocompetentes e inmunodeficientes VIH+. *Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología Clínica*. 2000;32(2):54-6417.

17. Ransohoff RM. Mechanisms of inflammation in MS tissue : adhesion molecules and chemokines. *J Neuroimmunol* 1999; 98: 157.
18. Brandtzaeg P, Farstadt IN, Haraldsen G. Regional specialization in the mucosal immune system: primed cells don not always home along the same track. *Immunol Today* 1999; 20:67.
19. Verdickt GM, Savage NW, DoodNM, Walsh LJ. Expression of the CD54(ICAM-1) and CD11a (LFA-1) adhesion molecules in oral mucosal inflammation. *J Oral Pathol med* 1992; 21:65-9.
20. Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The roll of T1/T2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002; 8: 567.
21. Häyrynen-Immonen R, Nordstrom D, Malmstrom M, Hietanen J, Konttinen YT. Immune-inflammatory cells in recurrent oral ulcers (ROU). *Scand J dent Res* 1991; 99:510-8.
22. Zlotnik A and O Yoshie. Chemokinas a new classification system and their role in Immunity, 2001; 12:121-27. Häyrynen- Immonen R. Immune activation in ROU. *Sand J Dent Res* 1992; 100:222-7.
23. Casariego Z, Herrero T Pombo T, Cahn P. Estudio inmunológico de úlceras recurrentes orales en pacientes VIH+ con y sin RAU. *Av en Odontostomatol*, 1997:387-98.
24. Casariego ZJ, Ben G. Manifestaciones bucales de la infección por VIH en Argentina: Estudio de 1.889 casos *Medicina Oral*, Dic1998; Vol 3/Nº5,271-6.
25. Casariego Z, Herrero T, Pombo T. Laminina 5, Vimentina y células mastoideas en el tejido perilesional de las úlceras aftosas recidivantes (RAU). estudio histológico e inmunohistoquímico en pacientes VIH reactivos y VIH negativos. *Alergo Virtual* 2000.
26. Casariego Z, Herrero T, Pombo T. Estudio histoquímico de úlceras Aftosas Recidivantes en dos subpoblación es de pacientes RAU+ inmunocompetentes(VIH-),y (RAU+), Inmunodeficientes VIH+versus RAU- τ población control VIH-/RAU-. *Av en Odontostomatol*, 2001; 17(8):399-418.
27. Casariego ZJ, Fono S, Micinquevich S. Lesiones estomatológicas en pacientes VIH-1 reactivos: comparación de proporción en dos poblaciones independientes . *Avances en Odontostomatol*, Julio-Agosto 2006; Vol 22 Nº4: 217-22.
28. Bascones A, Caballero A. *Actinobacillus Actinomycetemcomitans* y *Porphyromonas Gingivallis* como principales patógenos periodontales. *Avances*, 2000; 12,2: 69.
29. Casariego Z, Jotko C, Perez H, Corso A, Spadaccini L, Perez A, Análisis estadístico de las lesiones estomatológicas en pacientes HIV/Sida antes y después de la terapia antirretroviral. *Salud (i) Ciencia*, Agosto 2012; 19(3):227-37.