



**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE ODONTOLÓGÍA
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y MEDICINA ORAL**

**Manifestaciones en mucosa oral de enfermedades gastrointestinales en niñas,
niños y adolescentes: Una revisión exploratoria**

María Francisca Vilches Arellano

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
REVISIÓN SISTEMÁTICA CUALITATIVA
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
CIRUJANA-DENTISTA**

TUTORA PRINCIPAL

Dra. Gina Pennacchiotti Vidal

TUTORES ASOCIADOS

Dra. Iris Espinoza Santander

Dr. Ignacio Araya Cabello

**Adscrito a Proyecto PRI-ODO DIFO 18/005
Santiago - Chile
2022**

AGRADECIMIENTOS

A los tutores de este trabajo, por compartirme sus conocimientos y guiar este trabajo con dedicación y cercanía. Especialmente a mi tutora principal, Dra. Gina Pennacchiotti, por guiarme con tanta entrega, disposición y cariño.

A mi madre Viviana, por apoyarme incondicionalmente y creer en mí siempre. Tu amor, preocupación, entrega y esfuerzo de todos estos años son lo que me ha permitido llegar hasta este momento.

A mi padre Vladimir, por entregarme las herramientas para lograr lo que me proponga. Siempre llevo conmigo tu amor y apoyo, a pesar de la distancia.

A mis hermanos Esteban, Pamela y Claudia por acompañarme y entenderme incluso en mis malos momentos, y por impulsarme a pensar y crecer. La compañía y alegría que me regalan cada día es de las mejores cosas que tengo en la vida.

A mis amigos Kevin y Mariana, por su amor y apoyo en todos estos años. Sin ustedes no lo hubiera logrado. Los amo, son lo mejor que me entregó esta carrera.

A Gonzalo, mi compañero de vida y mi pilar fundamental en esta última etapa. Gracias por entregarme tanto amor y felicidad, soy una afortunada por compartir momentos, aventuras y sueños contigo. Te admiro y te amo profundamente.

A las amigas y amigos que tuve la suerte de conocer en la facultad, y que me han acompañado a través de los años, por ser alegría y compañerismo en esta carrera que a veces es tan hostil. Gracias por la amistad y por los momentos vividos.

A mis amigas carmelianas, por su amistad incondicional, los consejos y el apoyo en los momentos difíciles. Gracias por la alegría y el cariño, por siempre estar presentes a pesar del paso del tiempo. Soy muy afortunada de estar rodeada de mujeres tan maravillosas.

A mis amigos payasutros, por regalarme tantas risas y buenos momentos.

Finalmente, a las y los funcionarios, profesores y pacientes que me acompañaron y apoyaron en este largo camino. Los quiero mucho y siempre estaré agradecida de lo que me han entregado. Esto es gracias a ustedes.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	5
2. MARCO TEÓRICO	6
2.1. Cavidad oral	6
2.2. Mucosa oral	6
2.2.1 Condiciones y lesiones de la mucosa oral	7
2.3. Cavidad oral y estado de salud general	13
2.4. Tracto gastrointestinal	14
2.5. Enfermedades gastrointestinales	14
2.6. Enfermedades gastrointestinales y cavidad oral	15
2.7. Enfermedades gastrointestinales con manifestaciones en mucosa oral	16
2.7.1. Enfermedad de Crohn	17
2.7.2. Colitis ulcerativa	19
2.7.3. Enfermedad celíaca	19
2.7.4. Síndrome de Peutz – Jeghers	20
2.8. Estudios previos y relevancia del estudio	21
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
4. OBJETIVOS	26
5. METODOLOGÍA	27
6. RESULTADOS	32
6.1. Selección de estudios	32
6.2. Caracterización de los estudios incluidos	33
6.3. Enfermedad de Crohn	39
6.4. Colitis ulcerativa	43
6.5. Enfermedad Celíaca	47
6.6. Síndrome de Peutz – Jeghers	51
7. DISCUSIÓN	53
8. CONCLUSIONES	68
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	689
10. ANEXOS	97

1. RESUMEN

Introducción: La cavidad oral se relaciona anatómica y funcionalmente con el tracto gastrointestinal, por lo que lesiones y condiciones de la mucosa oral pueden constituir manifestaciones de enfermedades gastrointestinales, siendo relevantes para su detección y diagnóstico. Las enfermedades gastrointestinales que se han relacionado con manifestaciones en mucosa oral son enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca y síndrome de Peutz -Jeghers, enfermedades cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años y que pueden conllevar a un importante deterioro en la calidad de vida. Aunque existen revisiones bibliográficas que abordan manifestaciones en mucosa oral de enfermedades gastrointestinales, la mayoría son de carácter narrativo y se han enfocado en población adulta.

Objetivo: Describir la evidencia disponible respecto a lesiones y/o condiciones en mucosa oral en pacientes de 0 a 18 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jeghers.

Metodología: Se realizó una revisión exploratoria (*scoping review*), mediante una búsqueda en las bases de datos electrónicas MEDLINE, Web of Science, Scopus, LILACS, SciELO y Epistemonikos, y una búsqueda manual de referencias.

Resultados: Se incluyeron 117 artículos publicados entre 1972 y 2022, realizados mayoritariamente en Estados Unidos, Italia e Inglaterra, los cuales fueron principalmente reportes de caso (n=77), desarrollados en un contexto médico (n=48). La enfermedad de Crohn fue la más estudiada, seguida de enfermedad celíaca, colitis ulcerativa y síndrome de Peutz-Jeghers. La prevalencia de lesiones de mucosa oral fue ampliamente variable entre estudios, y la lesión más frecuentemente descrita fue úlcera recurrente oral.

Conclusiones: Las lesiones y condiciones de mucosa oral pueden constituir manifestaciones de enfermedades gastrointestinales en niñas, niños y adolescentes, y su detección durante la atención odontológica podría contribuir al diagnóstico de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca y síndrome de Peutz Jeghers. Se requieren estudios de mayor calidad de evidencia que evalúen las distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en esta población.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Cavidad oral

La cavidad oral se localiza al inicio del tracto digestivo y se comunica con el exterior mediante el orificio de la boca. Su límite superior consiste en el paladar duro y blando, y su límite inferior está formado por el piso de la boca. Se divide por los arcos dentarios en dos partes: el vestíbulo bucal y la cavidad oral propiamente dicha. El vestíbulo bucal está limitado externamente por los labios y mejillas e internamente por los arcos dentarios, mientras que la cavidad oral propiamente tal se extiende desde los arcos dentarios hasta los pilares de las fauces (Latarjet, 2012; Paulsen y Waschke, 2012).

2.2. Mucosa oral

La cavidad oral se encuentra revestida por la mucosa oral, una membrana mucosa constituida por un epitelio superficial y una capa de tejido conectivo subyacente de espesor variable llamado lámina propia, que otorga sostén y nutrición al epitelio. El epitelio oral es de tipo escamoso estratificado, puede estar o no queratinizado y constituye la barrera primaria entre el entorno oral y los tejidos más profundos. Presenta tres capas o estratos: el estrato superficial, formado por células aplanadas con pequeños núcleos ovales, estrato intermedio o espinoso, donde se observan células ovales y poco aplanadas y el estrato basal, una capa de células cúbicas donde se produce la unión con la lámina propia. La lámina propia está compuesta por una capa papilar superficial, donde se extiende en forma de digitaciones al interior del epitelio, aumentando la superficie de contacto y facilitando el aporte vascular y nervioso, y una capa reticular profunda, que contiene el plexo más profundo de vasos y nervios soportado por el tejido conectivo (Winning y Townsend, 2000; Kumar, 2015).

Aunque su principal función es protectora, la mucosa oral cumple múltiples funciones. Posee una función defensiva ya que la integridad del epitelio oral constituye una barrera efectiva para impedir la entrada de microorganismos y es impermeable a toxinas bacterianas. Presenta también una función sensitiva y

sensorial y una función lubricante por la secreción de glándulas salivales, que mantiene la cavidad oral húmeda, lo que además contribuye en la masticación, deglución, fonación y percepción del gusto (Nanci 2016; Kumar, 2015; Gómez y Campos, 2009; Avery y Chiego, 2007). La mucosa oral presenta variaciones estructurales en las diferentes regiones de la cavidad oral, por lo que es clasificada en tres tipos histológicos según su función:

- **Mucosa de revestimiento o protección:** Es la que reviste mejillas, vestíbulo, paladar blando, piso de boca, cara ventral de la lengua y porción interna de los labios. El epitelio que la forma es delgado, plano y no queratinizado, la lámina propia es laxa y no se encuentra fuertemente adherida a las estructuras subyacentes, por lo que es distensible, adaptándose a los movimientos musculares para cumplir su función protectora. (Gómez y Campos, 2009; Avery y Chiego, 2007).
- **Mucosa masticatoria:** Reviste el paladar duro y los procesos alveolares. La submucosa se encuentra ausente, por lo que se encuentra unida fuertemente por la lámina propia al periostio del tejido óseo subyacente. Presenta un epitelio queratinizado para soportar el impacto durante la masticación. (Gómez y Campos, 2009)
- **Mucosa especializada:** Mucosa presente en la cara dorsal de la lengua. Presenta corpúsculos gustativos intraepiteliales en las papilas gustativas, estructuras encargadas de recibir estímulos para captar las diferentes sensaciones gustativas. (Nanci, 2016; Avery y Chiego, 2007).

2.2.1 Condiciones y lesiones de la mucosa oral

La mucosa oral puede presentar un amplio espectro de alteraciones cuya etiología es diversa. Estas alteraciones pueden clasificarse en dos grupos:

- **Condiciones de la mucosa oral:** Entidades que constituyen variaciones anatómicas de la normalidad o forman parte de procesos fisiológicos, por lo que no requieren tratamiento. A continuación (Tabla 1) se describen las condiciones de mucosa oral que pueden observarse con mayor frecuencia en la población.

Tabla 1. Descripción de las condiciones de mucosa oral más comunes.

Condición	Descripción
Gránulos de Fordyce	Glándulas sebáceas ectópicas en la mucosa oral que se observan como pequeñas pápulas puntiformes amarillentas.
Glositis migratoria benigna o lengua geográfica	Placas eritematosas que rodean áreas de pérdida de papilas filiformes, que van cambiando de tamaño, ubicación y forma. Su etiología es aún desconocida, aunque se ha asociado con diversas condiciones sistémicas.
Glositis atrófica	Pérdida de papilas linguales que produce una lengua total o parcialmente de aspecto brillante y liso, de color blanquecino o eritematoso.
Lengua saburral	Acumulación de células epiteliales descamadas y bacterias en el dorso de la lengua, que pueden generar halitosis.
Lengua fisurada	Hendiduras lineales profundas y múltiples en la superficie dorsal de la lengua.
Leucoedema	Acúmulo de líquido en las células epiteliales de la mucosa yugal, que se observa con un aspecto membranoso difuso y translúcido, de color blanco grisáceo.
Tags o lengüetas mucosas	Red de "lengüetas" hiperplásicas reticulares blancas, lineales y asintomáticas que se presentan en la mucosa oral.

- Lesiones de la mucosa oral:** Alteraciones consideradas patológicas cuya etiología es diversa, incluyendo causas físicas, químicas o térmicas, origen inmunológico, trauma, etiología infecciosa, neoplásica y/o manifestación oral de enfermedades y condiciones sistémicas, entre otras (Reichart, 2000). La prevalencia de las lesiones de la mucosa oral descrita en la literatura es considerablemente variable tanto en la metodología empleada como en los resultados obtenidos, reportándose valores entre un 8,4% a 41,2% según los distintos estudios epidemiológicos en diferentes partes del mundo (Sehgal y cols., 2016) y se ha descrito que se ve afectada por los estilos de vida y hábitos alimenticios (Rioboo-Crespo y cols., 2005). A continuación (Tabla 2) se describen algunas de las lesiones de mucosa oral más comunes, clasificadas según su etiología.

Tabla 2. Descripción de las lesiones de mucosa oral más comunes, clasificadas según su etiología.

Etiología		Lesión	Descripción
Infecciosa	Viral	Gingivostomatitis herpética (<i>Virus herpes simple</i>)	Infección primaria donde se producen múltiples úlceras en mucosas e inflamación de las encías. Puede afectar también a los labios, piel perioral o nasofaringe, y se acompaña con compromiso del estado general.
		Herpes labial (<i>Virus herpes simple</i>)	Cúmulo de lesiones vesiculosas en las zonas laterales de los labios, que se rompen formando úlceras y se resuelven en forma de costras.
		Herpes oral recurrente (<i>Virus herpes simple</i>)	Cúmulo de úlceras intraorales puntiformes y sintomáticas, eritematosas o blanquecinas en la mucosa del paladar, encía de la arcada superior y/o lengua.
		Varicela (<i>Virus Varicela Zóster</i>)	Infección inicial donde se presentan lesiones maculopapulosas en la piel. En la mucosa oral se presentan vesículas que se rompen rápidamente, por lo que suelen observarse pequeñas úlceras.
		Herpes Zóster (<i>Virus Varicela Zóster</i>)	Erupciones vesiculosas en piel que evolucionan a costras rápidamente. En mucosas suelen verse como úlceras crateriformes. Presenta un patrón unilateral característico según dermatoma del nervio afectado.
		Condiloma acuminado (<i>Virus Papiloma Humano (VPH)</i>)	Áreas focales múltiples, papilares o sésiles, de hiperplasia epitelial de las mucosas genital y oral que contienen coilocitos y VPH-6 o VHP-11 y son difíciles de erradicar.
		Papiloma plano (<i>Virus Papiloma Humano</i>)	Hiperplasia epitelial papilar focal, frecuente en la parte posterior de la cavidad oral, que contiene células

		coilocíticas, así como VPH-6 o VHP-11. Se presentan a cualquier edad y frecuentemente como lesión única.
	Bacteriana	<p>Impétigo (<i>Streptococcus pyogenes</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>)</p> <p>Erupciones pustulosas agudas de la piel peribucal que comienzan como pápulas rojas y en las cuales <i>Streptococcus pyogenes</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> son los patógenos más comunes.</p>
	Fúngica	<p>Candidiasis eritematosa (<i>Cándida albicans</i>)</p> <p>Se puede presentar como erosión superficial o petequias en sus etapas iniciales, o como una zona eritematosa de tejido atrófico en la mucosa oral, generalmente en el paladar y lengua.</p>
		<p>Candidiasis pseudomembranosa (<i>Cándida albicans</i>)</p> <p>Placas blandas, blancas y “cremosas”, fácilmente desprendibles, en varios puntos del interior de la boca. La mucosa subyacente se observa eritematosa y puede presentar sangrado.</p>
		<p>Queilitis angular (<i>Cándida albicans</i>)</p> <p>Inflamación bilateral de las comisuras de la boca, caracterizada por atrofia y fisuras lineales.</p>
		<p>Glositis romboidal media (<i>Cándida albicans</i>)</p> <p>Placa eritematosa, alargada y asintomática de mucosa atrófica de la línea media dorsal de la lengua.</p>
Reaccional o traumática		<p>Fibroma irritativo</p> <p>Lesión exofítica de tejido blando en la mucosa oral, al producirse una hiperplasia focal de tejido conjuntivo fibroso inducido por un traumatismo o irritación crónica.</p>
		<p>Úlcera traumática</p> <p>Lesiones delimitadas con un halo eritematoso, recubierta por una membrana fibrinosa amarillenta y que puede presentar un borde blanco indurado de hiperqueratosis.</p>

	Granuloma piogénico	Proliferación reactiva de crecimiento rápido de las células endoteliales, frecuente en encías, generalmente en respuesta a una irritación crónica.
	Mucocele	Tumefacción tisular formada por mucosidad acumulada tras liberarse del tejido conjuntivo por una ruptura del conducto excretor de una glándula salival menor.
Mediados por procesos inmunes	Úlcera recurrente oral	Úlceras pequeñas y circulares, de bordes definidos y base amarillenta- blanquecina con un halo eritematoso, que causan dolor intenso. Se considera una manifestación de procesos patológicos mediados por el sistema inmune. Puede presentarse en tres formas clínicas: mayor, menor y herpetiforme.
	Pioestomatitis vegetante	Proceso inflamatorio de mucosas y ocasionalmente de la piel, caracterizada por la presencia de pústulas que se rompen diseminando ulceraciones focales.
	Líquen plano	Enfermedad inflamatoria cutánea frecuente en la cavidad oral, donde se manifiesta como lesiones reticulares blancas, placas o lesiones erosivas.
	Granulomatosis orofacial	Presencia de granulomas no caseificantes de diversa etiología.
Pigmentadas	Manchas melánicas	Pequeñas áreas planas de color marrón a negro en la superficie mucosa, causadas por un aumento de la producción de melanina.
	Melanosis del fumador	Pigmentaciones maculares de la mucosa oral, parduzcas y de forma irregular, asociadas a tabaquismo prolongado.

- **Lesiones de mucosa oral en niñas, niños y adolescentes**

En niñas, niños y adolescentes (NNA) los estudios de prevalencia de lesiones de mucosa oral son escasos en comparación con estudios de prevalencia de caries y enfermedades periodontales, y, además, muestran un amplio rango de variación, reportando valores de prevalencia entre 4,1% a 69,5% (Colaci y Sfasciotti, 2013). En África los estudios han descrito una frecuencia de lesiones de mucosa oral de un 32,9% (Arendorf y Van der Ross, 1996), mientras que en Estados Unidos entre 4,1% a 10,26% (Kleinman y cols., 1994; Shulman 2005), en Sudamérica entre 27% y 69,5% (Bessa y cols., 2004; dos Santos y cols., 2004; Vieira-Andrade y cols., 2013) y en Europa de 13,7% a 31,7% (Köse y cols., 2013; Majorana y cols., 2010; Amadori y cols., 2017). Esta variación podría ser resultado de las diferencias sociodemográficas, características de cada población y diferencias en la metodología empleada. En Chile, el estudio de Yáñez (Yáñez y cols., 2016), examinó una muestra de 101 pacientes de 3 a 13 años, describiendo una prevalencia de lesiones de mucosa oral de 37,62%, mientras que dos estudios realizados en una clínica universitaria (Mondaca y cols., 2019; Kong y cols., 2018) describieron una frecuencia relativa de lesiones en mucosa oral de 36,9% y 50% respectivamente.

Una revisión sistemática que incluyó estudios de distintos países reportó que las úlceras recurrentes orales, lesiones por virus herpes simple, lesiones traumáticas, lengua geográfica y candidiasis fueron las lesiones más frecuentemente observadas en los estudios (Hong y cols., 2019). En Chile, úlceras recurrentes orales, fibroma irritativo, erosiones y úlceras traumáticas han sido las lesiones que se han presentado con mayor frecuencia en población pediátrica. (Yáñez y cols, 2016; Mondaca y cols., 2019; Kong y cols., 2018).

Algunas de las lesiones de mucosa oral pueden causar dolor, provocando dificultades para comer, hablar o reír. En pacientes pediátricos, las enfermedades de la cavidad oral pueden provocar también ansiedad y miedo a la atención odontológica, lo que puede repercutir a largo plazo en un deterioro de la salud oral al evitar la atención (De Oliveira y cols., 2015). Además, ha sido reportado que la presencia de lesiones de mucosa oral podría impactar negativamente la calidad de

vida relacionada a salud oral, tanto en niños y niñas como en adolescentes y adultos (De Oliveira y cols., 2015). Por esto, es importante que, durante la atención clínica de NNA, el odontólogo sea capaz de detectar dichas lesiones mediante un examen clínico acucioso y sistemático, realizando un correcto diagnóstico e indicando el tratamiento adecuado (Rioboo-Crespo y cols., 2005).

2.3. Cavidad oral y estado de salud general

Distintas relaciones entre alteraciones de la cavidad oral y condiciones sistémicas han sido reportadas en la literatura, principalmente en pacientes adultos (U.S. Department of Health and Human Services, 2000; Mantegazza y cols., 2018; Chi y cols., 2010).

Se ha descrito que la microbiota presente en la cavidad oral no se encuentra limitada solo a salud oral, sino que puede afectar también las condiciones de salud sistémica. Evidencia epidemiológica y experimental describe que la disbiosis oral está relacionada con enfermedades sistémicas como diabetes, enfermedades cardiovasculares y enfermedad de Alzheimer (Park y cols., 2021). De esta forma, enfermedades de la cavidad oral como caries o periodontitis se han asociado a enfermedades sistémicas crónicas.

La relación entre periodontitis y diabetes ha sido una de las más estudiadas, donde la presencia de periodontitis ha sido asociada con hiperglicemia y un pobre control de la diabetes, y se ha planteado además que esta asociación sería bidireccional, al ser la diabetes un factor de riesgo para periodontitis y a su vez la enfermedad periodontal un posible factor de riesgo para diabetes (Tavares y cols., 2014).

Por otro lado, distintas alteraciones en la cavidad oral pueden revelar información sobre enfermedades sistémicas subyacentes inmunológicas, endocrinas, hematológicas, dermatológicas, desórdenes nutricionales e infecciones sistémicas, además de toxicidad o efectos adversos de fármacos y terapias médicas, tanto en adultos como en pacientes pediátricos.

Ha sido ampliamente descrito en la literatura que ciertas lesiones de mucosa oral pueden constituir manifestaciones orales de enfermedades sistémicas o efectos adversos de terapias médicas (Hong y cols., 2019). En niñas, niños y adolescentes, distintos estudios han reportado una frecuencia de lesiones de mucosa oral mayor en pacientes con enfermedades sistémicas en comparación con sanos (Bessa y cols., 2004; Majorana y cols., 2010; Yáñez y cols., 2016; Amadori y cols., 2017).

2.4. Tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal se define como el tracto alimentario que se extiende desde la boca al ano y los órganos glandulares asociados. Su estructura consiste en un cilindro hueco de paredes formadas por capas de células especializadas que se divide en segmentos funcionales; boca y faringe, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, colon, recto y ano. Las funciones predominantes del tracto gastrointestinal son la digestión y absorción de nutrientes, pero también se llevan a cabo procesos fisiológicos como motilidad, secreción y excreción (Koeppen y Stanton, 2009). Además, considerando que la mayoría de patógenos ingresan al cuerpo humano a través de mucosas, el intestino requiere fuertes respuestas inmunes para proteger este tejido, siendo el sistema inmune intestinal la parte más extensa y compleja del sistema inmune (Mowat, 2003).

2.5. Enfermedades gastrointestinales (EG)

Las EG son aquellas que afectan cualquier segmento del tracto gastrointestinal desde el esófago al recto, constituyendo una amplia variedad de patologías de diversa etiología, que incluyen anomalías congénitas y genéticas, infecciones agudas y crónicas, cáncer, patologías autoinmunes, efectos adversos de fármacos y toxinas y en muchos casos, causas desconocidas. Estas enfermedades pueden limitarse al tracto gastrointestinal, ser parte de un trastorno sistémico o presentarse como una enfermedad sistémica resultante de un proceso patológico gastrointestinal primario (Hammer y McPhee, 2014).

Estas patologías son altamente prevalentes y representan una de las principales causas de consulta médica. En Estados Unidos, un estudio de carga de enfermedades digestivas reportó que, por cada 100 habitantes, 35 recibieron atención ambulatoria con diagnóstico de enfermedad gastrointestinal (Everhart y Ruhl, 2009). En un estudio realizado en hospitales públicos de Hong Kong, la incidencia anual media de hospitalización ajustada por edad para todas las EG fue de 5.539 por 100.000 personas (Chan y cols., 2019). Según el estudio de carga mundial de enfermedades del 2016 (Global Burden Disease 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators, 2018), las enfermedades diarreicas constituyen la octava causa de mortalidad en todas las edades y la quinta causa de muerte en menores de 5 años.

2.6. Enfermedades gastrointestinales y cavidad oral

Anatómica y funcionalmente, la cavidad oral representa el inicio del tracto gastrointestinal. La cavidad oral y el intestino son regiones anatómicamente continuas, relacionadas de forma física y química, ya que la saliva y los alimentos digeridos pasan a través de este (Park y cols., 2021). Muchas enfermedades que afectan el tracto gastrointestinal pueden provocar cambios detectables en la cavidad oral. La cavidad oral se ha asociado a distintas EG, principalmente al revelar signos y síntomas de estas, aunque también se han estudiado posibles asociaciones en la etiología y modulación de las EG, por ejemplo, el rol que podría cumplir la microbiota oral en el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal o distintos cánceres gastrointestinales como cáncer esofágico, colorectal y pancreático (Park y cols., 2021; Zhang y cols., 2019).

Las lesiones en estructuras óseas, dientes, mucosa oral o tejidos periorales pueden constituir manifestaciones de EG. En ocasiones, estos cambios en la cavidad oral que podrían llevar al paciente a buscar atención odontológica pueden representar las primeras manifestaciones clínicas de una EG subyacente (Huber, 2008). Estas lesiones orales pueden manifestarse antes del inicio de la enfermedad, estar presentes durante el proceso de la enfermedad o persistir incluso después de que se haya resuelto. En ocasiones, las lesiones orales son

similares a las gastrointestinales, mientras que, en otras ocasiones, los cambios orales son causados por alteraciones sistémicas secundarias a EG, como las relacionadas con la malabsorción (Daley y Armstrong, 2007).

2.7. Enfermedades gastrointestinales con manifestaciones en mucosa oral

A continuación, se describen las EG en las cuales se han reportado manifestaciones en mucosa oral en NNA, que serán objeto de la presente revisión.

- **Enfermedades inflamatorias intestinales (EII)**

Las EII son patologías mediadas por el sistema inmune donde existe inflamación crónica del tubo digestivo y comprenden principalmente dos tipos de desórdenes intestinales crónicos: enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (González, 2002; Ananthakrishnan, 2015). Aunque su causa es desconocida, se consideran condiciones multifactoriales en las que se combinan factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Existe evidencia que sugiere que las EII son el resultado de una respuesta inflamatoria desmedida por una pérdida de la tolerancia a la microbiota intestinal presente en el lumen intestinal, en personas susceptibles portadoras de determinadas variantes genéticas, lo que se traduce en una activación permanente o recurrente del sistema inmune, que lleva a un estado de inflamación patológica (Abraham y Cho, 2009; Weitz y cols., 2017).

La prevalencia e incidencia de las EII ha incrementado con el tiempo en diferentes regiones del mundo (Molodecky y cols., 2012), siendo más alta en Europa, afectando hasta al 0,5% de la población general. Varios estudios han descrito que las EII se han establecido y van en aumento en las sociedades de países recientemente industrializados, lo que podría deberse a los cambios sociales, económicos, de hábitos y estilos de vida que experimentan (Kaplan, 2015). En el caso de América Latina, una revisión sistemática reportó un incremento de la incidencia y prevalencia de estas enfermedades en los últimos años (Ananthakrishnan, 2015). En Chile no existen estudios de prevalencia o incidencia de EII, sin embargo, existen algunos estudios que sugieren un aumento de los

casos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa a nivel nacional (Figuroa y cols., 2005; Simian y cols., 2014; Simian y cols., 2016; Jaime y cols., 2017).

En población pediátrica, la incidencia de EII va en aumento a nivel mundial, alcanzando valores de 10 por cada 100.000 niños en los Estados Unidos y Canadá, mientras que la prevalencia de esta enfermedad se ha reportado entre 0,1% a 0,2% en niñas y niños de los Estados Unidos (Rosen y cols., 2015). Aproximadamente un 25% de los pacientes presentan la enfermedad antes de los 20 años, con un *peak* en la adolescencia. Los pacientes pediátricos tienden a presentar un fenotipo más severo, con rápida progresión de la enfermedad, especialmente en colitis ulcerosa (Sairenji y cols., 2017; Rosen y cols., 2015).

Estas patologías son consideradas de gran importancia, debido al deterioro severo de la calidad de vida de quienes las padecen y al riesgo de desarrollar cáncer colorrectal que implican (Sepúlveda y cols., 2008).

Un porcentaje significativo de pacientes con EII presenta manifestaciones en la cavidad oral, que pueden estar asociadas con la patología en sí, deficiencias nutricionales o con complicaciones del tratamiento (Katsanos y cols., 2015; Muhvić-Urek y cols., 2016). La prevalencia de lesiones orales ha sido reportada en un rango variable desde 0,7% a 37% en adultos y desde 7,3% a 23% en pacientes pediátricos (Lauritano y cols., 2019). Estas manifestaciones pueden ser específicas o inespecíficas, y son más frecuentes en enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa. La manifestación en mucosa oral de EII más común es la úlcera recurrente oral, que se presenta entre un 0,7% a 20% de los pacientes adultos y entre 3,2% a 41,7% de niñas y niños (Lauritano y cols., 2019).

2.7.1. Enfermedad de Crohn (EC)

La EC es una enfermedad inflamatoria crónica de curso generalmente progresivo, que se caracteriza por presentar lesiones en cualquier parte del tubo digestivo, pudiendo afectar desde la boca hasta el ano, en forma discontinua y transmural con una preferencia por el íleon terminal y el colon ascendente (Weitz y cols., 2017; González, 2002). Esta enfermedad se presenta principalmente en personas

adultas, especialmente hombres en su tercera década de vida (Jajam y cols., 2017), aunque también puede afectar a población pediátrica y adultos mayores. La incidencia y prevalencia en la población general son mayores en países industrializados y población urbana que en países en vías de desarrollo y zonas rurales. La prevalencia es mayor en Europa, donde se ha descrito un valor de 0,32%, similar a lo descrito en Canadá con 0,31% (Weitz y cols., 2017). A nivel latinoamericano, Brasil ha presentado la mayor prevalencia, correspondiente a un 0,02% y Colombia la menor, con un 0,005% (Ananthakrishnan, 2015). El principal factor de riesgo que se ha descrito para EC es el consumo de tabaco, ya que aumenta su incidencia y disminuye la efectividad del tratamiento. Otros factores de riesgo son los fármacos, como antibióticos, antiinflamatorios y anticonceptivos; la dieta, específicamente una disminución en la ingesta de fibras y un aumento de grasas saturadas y el déficit de vitamina D, que sería un factor de riesgo de actividad inflamatoria (Weitz y cols., 2017).

Las manifestaciones orales de la EC presentan una prevalencia variable en un rango entre 20 a 50%, siendo más frecuentes en pacientes hombres jóvenes (Jajam y cols., 2017; Mantegazza y cols., 2018). Las manifestaciones orales pueden ser clasificadas como específicas, cuando macroscópicamente se observan cambios similares a los observados endoscópicamente en el intestino, entre las que se encuentran hinchazón y fisuras labiales, *tags* mucosos, lesiones “en empedrado”, mucogingivitis y úlceras lineales, o inespecíficas, entre las que se han descrito úlcera recurrente oral, glositis, queilitis angular, candidiasis, hipertrofia gingival, pioestomatitis vegetante y liquen plano. Las úlceras orales recurrentes han sido descritas como una de las lesiones más prevalentes en pacientes con EC, siendo reportada en hasta un 27% de los casos, aunque cabe destacar que estas lesiones se encuentran presentes en muchos otros trastornos como Síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad celíaca o Síndrome de Bechet (Muhvić-Urek y cols., 2016). Las lesiones orales en la EC son típicamente persistentes y con períodos de remitencia a través de los años (Daley y Armstrong, 2007). En niñas, niños y adolescentes con EC se ha descrito una alta prevalencia de manifestaciones orales, con un rango entre 10 a 80% (Skrzat y

cols., 2017). Estas lesiones pueden ser la primera manifestación de la EC, siendo de ayuda en su diagnóstico (Jajam y cols., 2017).

2.7.2. Colitis ulcerativa (CU)

Es la condición más frecuente de las EII y se caracteriza por ser una enfermedad con curso crónico o recurrente en la que se desarrolla una inflamación patológica del tubo digestivo circunscrita sólo a la mucosa y que presenta afección rectal (Weitz y cols., 2017). Esta enfermedad afecta a ambos sexos y se puede presentar a cualquier edad, con un predominio de individuos entre los 15 y 45 años, siendo su *peak* de incidencia entre los 15 y 25 años (Mantegazza y cols., 2016). En países desarrollados, la prevalencia de la CU alcanza entre 0,1% a 0,3% de individuos. En Latinoamérica los valores de prevalencia varían entre los diferentes países, siendo Argentina el país con mayor prevalencia de CU, de 0,08%, seguido de Colombia con 0,05%, Puerto Rico con un valor de 0,02% y Brasil con 0,01% (Ananthakrishnan, 2015). En Chile no existen estudios que reporten la prevalencia de CU.

Dentro de las manifestaciones orales de CU se encuentra la pioestomatitis vegetante, una patología crónica mucocutánea poco común que ha sido reportada como un marcador específico de la enfermedad y que consiste en la formación de numerosas pústulas de un contenido amarillo blanquecino con una base edematosa y eritematosa que al romperse dejan un aspecto de “baba de caracol”. Estas lesiones han sido descritas en lengua, labios, paladar duro y blando y mucosa gingival y vestibular (Jajam y cols., 2017). Algunos pacientes pueden presentar otras lesiones, como úlceras recurrentes orales (5% a 10%), glositis, queilitis, estomatitis, liquen plano, úlceras mucosas y pústulas difusas.

2.7.3. Enfermedad celíaca (ECE)

La ECE es una enfermedad autoinmune, sistémica y crónica que ocurre en individuos genéticamente susceptibles que desarrollan una reacción inmune al

gluten (Weitz y cols., 2017; Lebwohl y Rubio-Tapia, 2021). Se caracteriza por anticuerpos típicamente presentes en sangre y cursar con enteropatía del intestino delgado en combinación con una amplia variedad de manifestaciones clínicas intestinales y sistémicas. Esta enfermedad destaca por su amplio espectro clínico de manifestaciones, un amplio rango de edad de inicio y el aumento en su morbilidad y mortalidad que se ha descrito en los últimos años (Lebwohl y cols., 2018). Una revisión sistemática de la prevalencia global de la ECE describió una tasa de seroprevalencia de 1,4%, variando según continente desde 1,1% en África hasta 1,8% en Asia, y una prevalencia de 0,7% de ECE confirmada por biopsia (Singh y cols., 2018). En el caso de Sudamérica el valor de la seroprevalencia fue de 1,3% y en el caso de prevalencia confirmada por biopsia un 0,3% (Singh y cols., 2018). En Chile, la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 mostró una prevalencia serológica en mayores de 15 años de 0,76%. En pacientes pediátricos se describió una prevalencia confirmada por biopsia estimada a nivel global de 0,9%, la que fue significativamente superior al comparar con adultos (0,5%) (Singh y cols., 2018).

Diferentes alteraciones en la cavidad oral han sido relacionadas a ECE, siendo las más frecuentemente asociadas los defectos del esmalte, el retraso en la erupción dentaria y las úlceras orales recurrentes (Villemur y cols., 2021). Estas últimas, según lo descrito por Sedghizadeh (Sedghizadeh y cols., 2002), se presentaron en 41% de los individuos con ECE, aunque no existe consenso respecto a la relación entre ECE y úlceras orales recurrentes. Otras lesiones orales que se han descrito como manifestaciones de ECE son la glositis atrófica, queilitis y liquen plano oral (Mantegazza y cols., 2018). Estas manifestaciones orales son particularmente importantes considerando que el 50% de los pacientes con ECE no presentan síntomas digestivos al momento del diagnóstico (Jajam y cols., 2017).

2.7.4. Síndrome de Peutz – Jeghers (SPJ)

El SPJ es un desorden autosómico dominante poco frecuente, caracterizado por la presencia de pólipos en el tracto gastrointestinal, lesiones pigmentadas mucocutáneas y un riesgo significativamente elevado de neoplasias

gastrointestinales y extragastrointestinales (Nevozinskaya y cols., 2019). Los pólipos de tipo hamartomatoso en el tracto digestivo pueden desarrollarse a cualquier edad, y pueden causar dolor abdominal, sangrado crónico, anemia y obstrucción intestinal. La prevalencia del síndrome de Peutz Jeghers ha sido estimada entre 0,0005% y 0,002% (Tacheci y cols., 2021). En Chile no existen estudios de prevalencia, pero se han reportado algunos casos clínicos en la literatura (Ferreiro y cols., 2000; Grez y cols., 2008; Donoso y Carvajal, 2010). En la mayoría de los pacientes, las lesiones pigmentadas aparecen durante la infancia entre el primer y segundo año de vida, generalmente en mucosa oral y labios, y son de gran importancia diagnóstica ya que pueden presentarse y persistir aún en ausencia de pólipos en el tracto digestivo (Nevozinskaya y cols., 2019; Sandru y cols., 2021). Estas suelen observarse como pigmentaciones de color marrón, planos e indoloros de la mucosa bucal, la lengua o la mucosa labial (Daley y Armstrong, 2007).

2.8. Estudios previos y relevancia del estudio

Aunque se han publicado revisiones de la literatura respecto a manifestaciones orales de EG en los últimos años (Al-Zahrani y cols., 2021; Jajam y cols., 2017; Mejia, 2017; Muhvić-Urek y cols., 2016; Jurge y cols., 2014), estas han sido principalmente de carácter narrativo y no han definido explícitamente la metodología empleada en la búsqueda y selección de los estudios incluidos. Además, se han enfocado principalmente en población adulta, sin distinguir las particularidades de NNA dentro del espectro de manifestaciones orales.

En población pediátrica, existen algunas revisiones que abordan las manifestaciones orales de EG específicas. Respecto a las EII, Skrzat en 2017 (Skrzat y cols, 2017) publicó una revisión sistemática de las manifestaciones orales de la EC en niñas y niños que incluyó 28 artículos, sin abordar CU. Lemberg y Day (Lemberg y Day, 2014) estudiaron las manifestaciones orales de EC y CU en una revisión narrativa, sin embargo, esta no describe la metodología empleada para la búsqueda y selección de los artículos. Dos revisiones abordaron las manifestaciones orales de la ECE en pacientes pediátricos (Karlin y cols.,

2016; Ferraz y cols., 2012), siendo estas de carácter narrativo. Mantegazza, en 2016, publicó una serie de cuatro revisiones narrativas (Mantegazza y cols, 2016) que abordan manifestaciones orales de EG en población pediátrica, incluyendo EII, ECE y reflujo gastroesofágico. Ninguna revisión abordó las manifestaciones orales del SPJ en niñas, niños y adolescentes.

El aumento de la esperanza de vida de la población, los nuevos avances médicos y los hábitos y estilos de vida actuales, hacen cada vez más probable recibir durante la atención odontológica a pacientes con enfermedades sistémicas o antecedentes médicos, lo que sucede también en la población infantil y adolescente (Rioboo-Crespo y cols., 2005). Muchas de estas enfermedades sistémicas presentan manifestaciones a nivel oral, por lo que también se hace probable observar con más frecuencia condiciones y lesiones de mucosa oral durante la atención odontológica de pacientes (Chi y cols, 2010).

El espectro de manifestaciones orales de EG es amplio, especialmente en población pediátrica, y pueden constituir el primer signo de la enfermedad, por lo que se hace importante para el odontólogo contar con los conocimientos necesarios para poder detectar, identificar y diagnosticar las condiciones y lesiones de mucosa oral que puedan presentarse en estas enfermedades, ya que la derivación a la atención médica de pacientes con EG realizada por el odontólogo puede reducir la mortalidad y morbilidad de estas patologías (Jajam y cols., 2017; Karthik y cols., 2012). En pacientes con enfermedades sistémicas que aún no han sido diagnosticadas, una derivación oportuna para el diagnóstico y tratamiento de su patología puede significar una mejora significativa en la sintomatología y pronóstico de esta, por lo que un mayor conocimiento de las manifestaciones orales de EG por parte del equipo de salud odontológico puede contribuir también a una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes (Armuzzi y cols., 2021).

En población pediátrica, muchas veces la atención odontológica constituye los primeros y/o más frecuentes acercamientos del paciente al equipo de salud, por lo que resulta aún más relevante conocer las manifestaciones orales de EG que se

pueden detectar en estos pacientes, ya que una derivación oportuna puede contribuir a un diagnóstico temprano de estas patologías (Jajam y cols., 2017).

Las personas que han sido diagnosticadas con alguna enfermedad sistémica pueden encontrarse con mayores barreras de acceso a la atención de salud en comparación con pacientes sanos (Okoro y cols., 2018). El desconocimiento del equipo de salud oral respecto a la patología sistémica de los pacientes y las manifestaciones orales que podrían presentarse puede significar una barrera de acceso a la atención odontológica, llevando al paciente a buscar atención odontológica más especializada, lo que podría dificultar el acceso por escasez de estos profesionales o mayor costo económico (Da Rosa y cols., 2020).

Por otra parte, se ha descrito que estas manifestaciones orales no siempre son evaluadas por parte del gastroenterólogo (Mantegazza y cols., 2018), por lo que también es importante considerar que un desconocimiento de las manifestaciones orales que pueden presentarse en pacientes con enfermedades sistémicas por parte del equipo de salud, incluyendo enfermeros, médicos generales y especialistas, puede significar una barrera en el acceso a la atención en salud oral de estos pacientes, al no realizarse las derivaciones necesarias u oportunas al odontólogo.

Por esto, es importante que el equipo de salud cuente con el conocimiento acerca de las lesiones y/o condiciones de mucosa oral que pueden presentarse en pacientes con EG, ya que esto puede contribuir a facilitar el acceso a la atención odontológica de estos pacientes y de esta forma mejorar su estado de salud oral, que ha demostrado ser un componente significativo en la calidad de vida de las personas, con importantes implicancias para su estado de salud general (Spanembergs y cols., 2019).

El manejo y conocimiento de las manifestaciones orales de las EG por parte del personal de salud puede contribuir también a abordar los aspectos médicos y odontológicos de las EG de forma conjunta por el equipo de salud, lo que constituye un facilitador de acceso en la medida que permite una atención con enfoque interdisciplinario, ofreciendo a los pacientes un tratamiento de salud integral (Agudelo-Suárez y cols., 2014).

Esta revisión exploratoria proporcionará una síntesis y caracterización de la evidencia disponible respecto a las manifestaciones orales que pueden presentarse en NNA con EG, contribuyendo al conocimiento y capacitación del equipo de salud, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes al facilitar una derivación y diagnóstico oportuno de la enfermedad sistémica mediante la detección de manifestaciones orales, como también a mejorar su salud oral al disminuir las barreras de acceso en la atención odontológica en pacientes diagnosticados con EG.

Este estudio constituye la primera revisión exploratoria en abordar los aspectos orales de EC, CU, ECE y SPJ en población infantil y adolescente.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

3.1. Pregunta de investigación

¿Qué se conoce en la literatura respecto a las lesiones y/o condiciones de la mucosa oral que se presentan en personas de 0 a 18 años de edad con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jhegers?

3.2 Estructura de la pregunta de Investigación

La pregunta de investigación fue elaborada según la estructura PCC (Población, concepto y contexto), que ha sido recomendada para revisiones de alcance (Aromataris y Munn, 2020) siendo definida por las siguientes variables:

Población: La población de interés para esta revisión fueron niñas, niños y adolescentes, definidos como personas de 18 años de edad o menos, con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jhegers.

Concepto: El concepto objetivo de esta revisión fueron las manifestaciones en mucosa oral, ya sean lesiones o condiciones de mucosa oral, autoreportadas por los pacientes o sus tutores, o diagnosticadas mediante un examen clínico.

Contexto: El contexto de esta revisión incluyó cualquier entorno clínico (médico u odontológico) o comunitario, con niñas, niños o adolescentes con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jhegers, diagnosticados previa o posteriormente a la identificación de lesiones y/o condiciones de mucosa oral.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Describir la evidencia disponible respecto de lesiones y/o condiciones en mucosa oral que se presentan en personas de 0 a 18 años de edad con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jeghers.

4.2 Objetivos específicos

- 1) Describir la cantidad, variedad y características de estudios existentes respecto a lesiones y/o condiciones en mucosa oral que se presentan en personas de 0 a 18 años de edad con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jeghers.
- 2) Describir las lesiones y/o condiciones en mucosa oral que pueden presentarse en personas de 0 a 18 años de edad con enfermedad de Crohn.
- 3) Describir las lesiones y/o condiciones en mucosa oral que pueden presentarse en personas de 0 a 18 años de edad con colitis ulcerativa.
- 4) Describir las lesiones y/o condiciones en mucosa oral que pueden presentarse en personas de 0 a 18 años de edad con enfermedad celíaca.
- 5) Describir las lesiones y/o condiciones en mucosa oral que pueden presentarse en personas de 0 a 18 años de edad con síndrome de Peutz – Jeghers.

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

Se realizó una revisión exploratoria de la literatura (*scoping review*), acorde a la extensión para revisiones exploratorias de las pautas de declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (Tricco y cols., 2018) y al manual para síntesis de la evidencia de Joanna Briggs Institute (Aromataris y Munn, 2020). Se utilizó este diseño de estudio ya que presenta una gran utilidad para sintetizar la evidencia en un campo determinado de investigación, siendo su objetivo identificar y caracterizar la literatura disponible en términos de volumen, rango y naturaleza, además de identificar posibles áreas de investigación futuras. Este tipo de revisiones son particularmente útiles cuando la literatura no ha sido revisada o muestra una naturaleza extensa, compleja o heterogénea, incompatible con una revisión sistemática. También muestran utilidad cuando la pregunta de investigación no se relaciona a efectividad o experiencias de intervenciones, ya que poseen un enfoque más amplio que la revisiones sistemáticas, cuya pregunta de investigación es más acotada y precisa (Peters y cols., 2015).

5.2. Criterios de elegibilidad de estudios

Se definieron criterios de elegibilidad para los estudios, que constituyeron el filtro inicial para evaluar título y resumen y así identificar artículos potencialmente elegibles para su revisión según texto completo, según la estructura de la pregunta de investigación.

Los criterios de elegibilidad fueron los siguientes:

- **Población en estudio:** Estudios realizados en humanos, con pacientes entre 0 a 18 años de edad (inclusive) con diagnóstico de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jeghers.

- **Concepto:** Estudios que describieron la presencia de lesiones y/o condiciones de mucosa oral, autoreportadas por los pacientes o sus tutores, o diagnosticadas mediante un examen clínico.
- **Contexto:** Estudios realizados en contexto clínico en el área médica u odontológica, o en contexto comunitario, de cualquier país.

Además, se definieron criterios de inclusión y exclusión para los estudios, que constituyeron el filtro definitivo para la selección de artículos en la revisión. Se consideró la inclusión del estudio cuando este no presentó ningún criterio de exclusión y cumplió con todos los criterios de inclusión.

5.2.1 Criterios de inclusión

- El estudio entrega información sobre el estado sistémico de pacientes humanos de 0 a 18 años, describiendo al menos un paciente con diagnóstico de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz Jeghers.
- El estudio evalúa y/o describe condiciones y/o lesiones de mucosa oral en pacientes de 0 a 18 años de edad, diferenciando la enfermedad presente en el caso o cohorte incluida.

5.2.2 Criterios de exclusión

- Estudio incluye el mismo caso o cohorte que un artículo ya incluido.
- Estudio se encuentra en idioma distinto a inglés, español o portugués.
- Estudio sin disponibilidad de texto completo.
- El estudio es una revisión narrativa, opinión de experto o carta al editor.
- Estudio describe solo enfermedades periodontales.

5.3. Fuentes de información

La búsqueda fue realizada hasta el día 29 de agosto de 2022 en las bases de datos electrónicas MEDLINE, LILACS, SciELO, Scopus, Epistemonikos y *Web of Science*, sin límites de antigüedad en la fecha de publicación.

5.4. Estrategia de búsqueda

Se desarrolló una estrategia de búsqueda definida inicialmente para la base de datos MEDLINE, estructurada por una combinación entre términos de vocabulario controlado y términos de texto libre para cada uno de los componentes de la pregunta de investigación, descritos en la Tabla 3. La estrategia fue adaptada para cada una de las bases de datos. Además, se realizó una revisión manual de las referencias de los artículos incluidos para identificar estudios que no aparecieron en la búsqueda inicial en bases de datos electrónicas. El detalle de las búsquedas realizada en cada una de las bases de datos se encuentra en el Anexo 1.

Tabla 3. Términos utilizados en la estrategia de búsqueda.

Términos MeSH (<i>Medical Subjects Headings</i>)		
1. <i>Child</i>	10. <i>Gastrointestinal diseases</i>	17. <i>Mouth diseases</i>
2. <i>Adolescent</i>	11. <i>Inflammatory Bowel diseases</i>	18. <i>Oral medicine</i>
3. <i>Infant</i>	12. <i>Crohn disease</i>	19. <i>Oral manifestations</i>
4. <i>Pediatrics</i>	13. <i>Ulcerative colitis</i>	20. <i>Pathology, oral</i>
	14. <i>Celiac disease</i>	21. <i>Mouth mucosa</i>
	15. <i>Peutz-Jeghers Syndrome</i>	22. <i>Dentistry</i>
		23. <i>Oral ulcer</i>
		24. <i>Candidiasis, oral</i>
		25. <i>Orofacial, granulomatosis</i>
		26. <i>Lichen planus, oral</i>
		27. <i>Lip diseases</i>
		28. <i>Tongue diseases</i>
Términos de texto libre		
5. <i>Children</i>	16. <i>Gluten enteropathy</i>	29. <i>Oral mucosal lesions</i>
6. <i>Teenager</i>		
7. <i>Youth</i>		
8. <i>Girl</i>		
9. <i>Boy</i>		

5.5. Proceso de selección de estudios

Las referencias obtenidas en las distintas bases de datos fueron exportadas al programa Zotero 6.0.13, mediante el cual se identificaron y eliminaron los artículos duplicados. Posteriormente, los estudios fueron evaluados de forma independiente por dos autoras (G.P. y M.V.), para determinar si cumplían con los criterios de elegibilidad. Esta evaluación se realizó mediante lectura de título y resumen, utilizando la aplicación web Rayyan QCRI (<https://rayyan.qcri.org>) que permite acelerar la selección inicial de resúmenes y títulos mediante un proceso semiautomático y mantener un enmascaramiento en la selección de artículos (Ouzzani y cols., 2016). Para los artículos que cumplieron con los criterios de elegibilidad y aquellos que no contaban con la información necesaria en el resumen para considerar su inclusión o exclusión, se realizó una segunda instancia de evaluación, con la lectura del artículo completo. En el caso de estudios en los que existió diferencia entre las revisoras, se realizó una reunión de consenso para decidir la inclusión o exclusión del artículo.

5.6. Extracción de datos

De cada artículo seleccionado se registraron datos utilizando formularios preestablecidos realizados en Google Forms en dos formatos, uno para reportes de casos y otro para el resto de los estudios, ya sean estudios de corte transversal, de casos y controles o de cohorte. Las variables para las cuales se registraron datos fueron:

- Autor o autora
- Año de publicación
- País de origen del estudio
- Diseño de estudio
- Campo de investigación (médico, odontológico u otro)
- Caracterización de la población en estudio (número de participantes, género, edad)
- Enfermedad gastrointestinal presente en la población en estudio

- Presencia y frecuencia relativa de condiciones y lesiones en mucosa oral en cada una de las enfermedades, y pacientes sanos (si corresponde)
- Metodología diagnóstica de lesiones y condiciones de mucosa oral
- Relación con la aparición de síntomas y diagnóstico gastrointestinal
- Principales conclusiones del estudio.

Las frecuencias relativas de cada lesión de mucosa oral fueron registradas en una hoja de cálculo de Microsoft Excel. Los datos obtenidos de cada artículo incluido fueron tabulados en Microsoft Excel para cada enfermedad gastrointestinal, para su posterior comparación y síntesis. Además, mediante la lectura de cada artículo se registraron conceptos clave, observaciones relevantes u otras variables que no estuvieran consideradas en el formulario preestablecido.

5.7. Síntesis y presentación de resultados

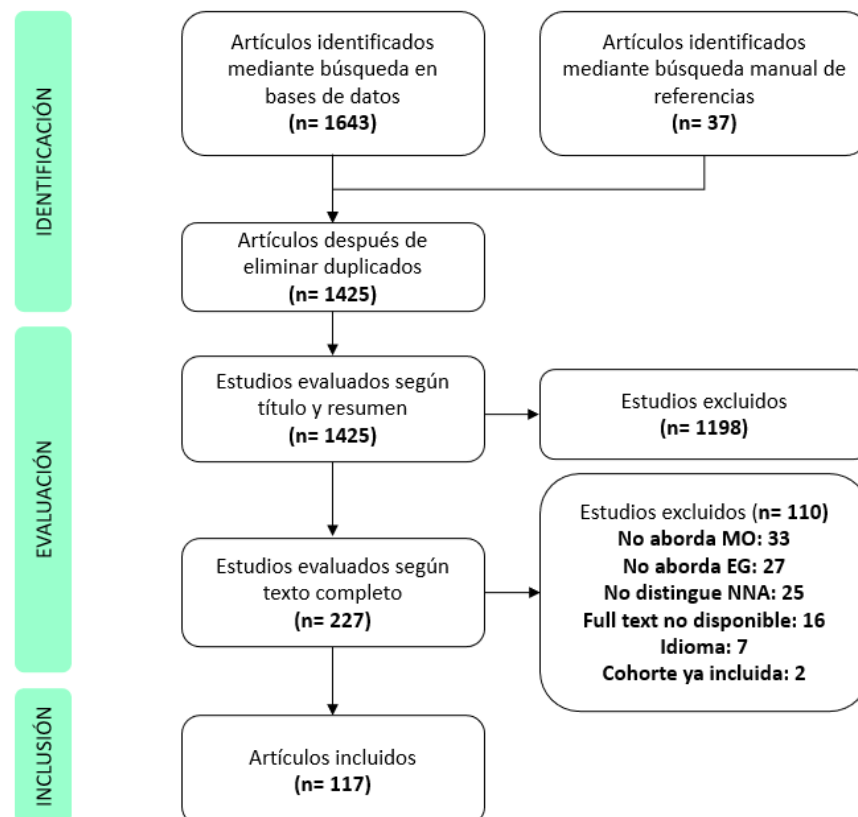
Se realizó un análisis y resumen de las características y datos extraídos de todos los estudios incluidos, y posteriormente fueron agrupados y analizados según cada una de las enfermedades en estudio. Las variables registradas fueron analizadas y sintetizadas en tablas o gráficos, mediante el programa Microsoft Excel. Para la caracterización de la literatura disponible y presentación de los datos obtenidos respecto a la descripción de lesiones y/o condiciones observadas en los estudios, los datos fueron analizados y representados en gráficos y tablas.

6. RESULTADOS

6.1. Selección de estudios

Se identificaron 1.425 artículos mediante la estrategia de búsqueda en bases de datos electrónicas y búsqueda manual de referencias. Al realizar la evaluación de título y resumen se excluyeron 1.198 artículos, por lo que 227 artículos fueron evaluados según texto completo. De estos, 33 fueron excluidos por no evaluar o describir lesiones o condiciones de mucosa oral, 27 por no abordar las enfermedades gastrointestinales incluidas en este estudio, 25 por ser estudios en adultos o no distinguir a NNA, 16 por no presentar disponibilidad de texto completo, 7 por ser publicados en idiomas distintos a los incluidos, y 2 por describir una cohorte ya incluida en otro estudio, por lo que finalmente 117 artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionados para esta revisión (Anexo 2). El detalle de la selección de estudios se muestra en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de selección de estudios. MO= Manifestaciones orales, EG= Enfermedades gastrointestinales, NNA= Niñas, niños y adolescentes.



6.2. Caracterización de los estudios incluidos

Los estudios incluidos abarcaron un rango de publicación de 50 años, entre 1972 y 2022, con una tendencia al aumento a través de los años, donde la mayor cantidad de publicación de estudios se observó en los últimos 10 años (Figura 2). Según el país de origen del estudio, se identificaron artículos de 34 países, donde la mayoría fueron realizados en Estados Unidos (21 estudios) (Figura 3). Al agrupar según continente, se observó que la mayoría fueron publicados en Europa (56 estudios), seguido de América (30 estudios), Asia (28 estudios) y Oceanía (3 estudios), mientras que ningún estudio fue realizado en África.

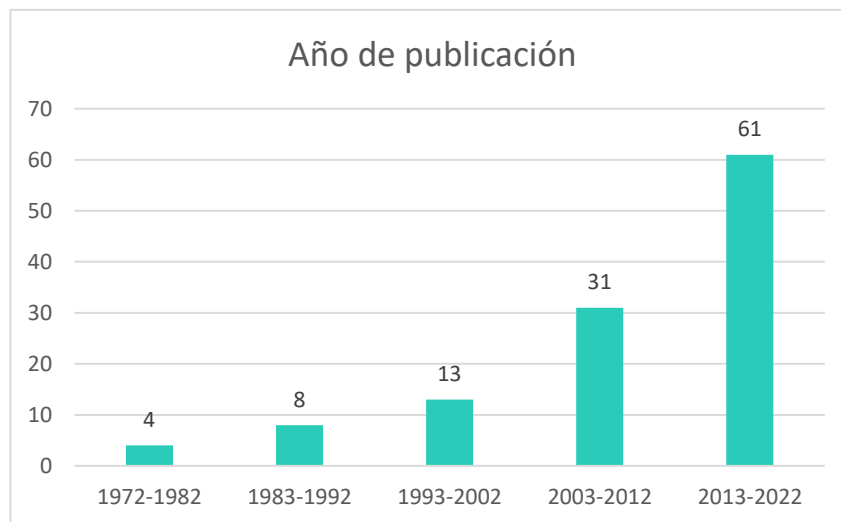


Figura 2. Número de estudios incluidos según año de publicación. El gráfico de barra muestra en el eje vertical la cantidad de estudios, según el intervalo de años en que fueron publicados, señalados en el eje horizontal.

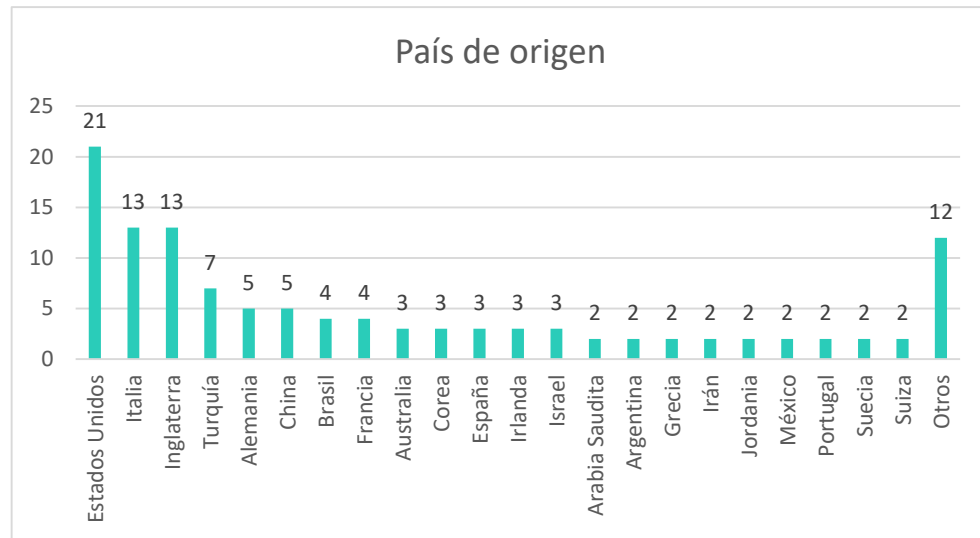


Figura 3. País de origen de estudios incluidos. El gráfico de barras muestra en el eje vertical la cantidad de estudios, según el país de origen señalado en el eje horizontal. La categoría “Otros” incluyó países que contaron con 1 único estudio incluido (Canadá, Dinamarca, Escocia, India, Japón, Países bajos, Polonia, Rumania, Rusia, Serbia, Singapur, Tailandia).

Al agrupar los estudios según enfermedad gastrointestinal que presentó la población en estudio, se obtuvo que 106 estudios abordaron una única enfermedad gastrointestinal, mientras que 11 estudios que incluyeron más de una enfermedad gastrointestinal, de los cuales 10 estudiaron enfermedades inflamatorias intestinales (EC y CU), y un estudio incluyó población con enfermedad de Crohn y población con enfermedad celíaca. La población con enfermedad de Crohn fue la más frecuentemente estudiada, seguida de enfermedad celíaca, colitis ulcerosa y síndrome de Peutz-Jeghers. El número de artículos que abordaron las distintas enfermedades gastrointestinales se muestra en la Figura 4. El diseño de estudio más utilizado en los artículos incluidos fue el reporte de casos con 77 estudios, seguido de estudios de casos y controles con 20 estudios, estudios de cohorte con 17 estudios, y 3 estudios descriptivos de corte transversal (Figura 5).

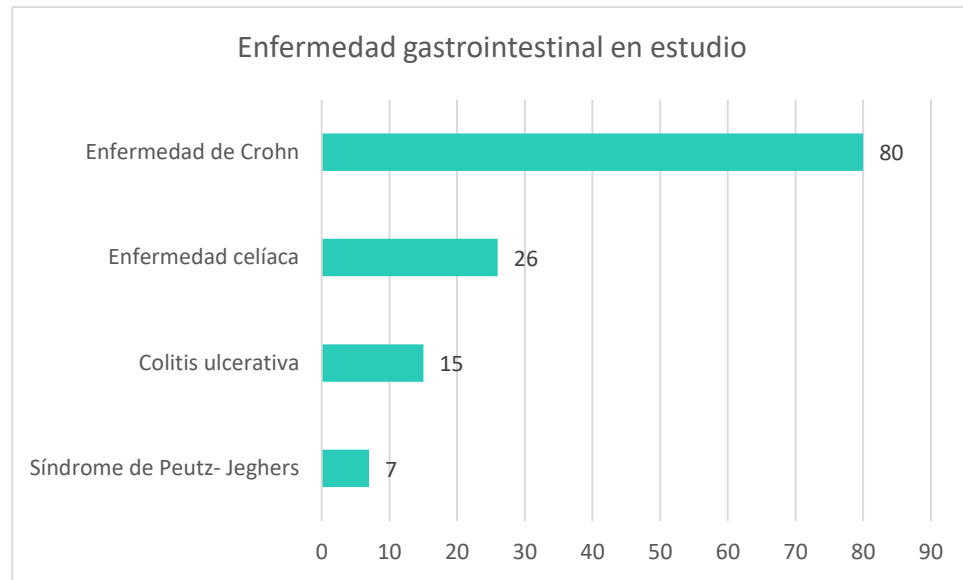


Figura 4. Enfermedad gastrointestinal abordada en los estudios incluidos. El gráfico de barras muestra el número de estudios que abarcaron población con las distintas enfermedades gastrointestinales objeto de esta revisión. Los estudios que incluyeron más de una enfermedad (11) fueron contabilizados en ambas enfermedades.

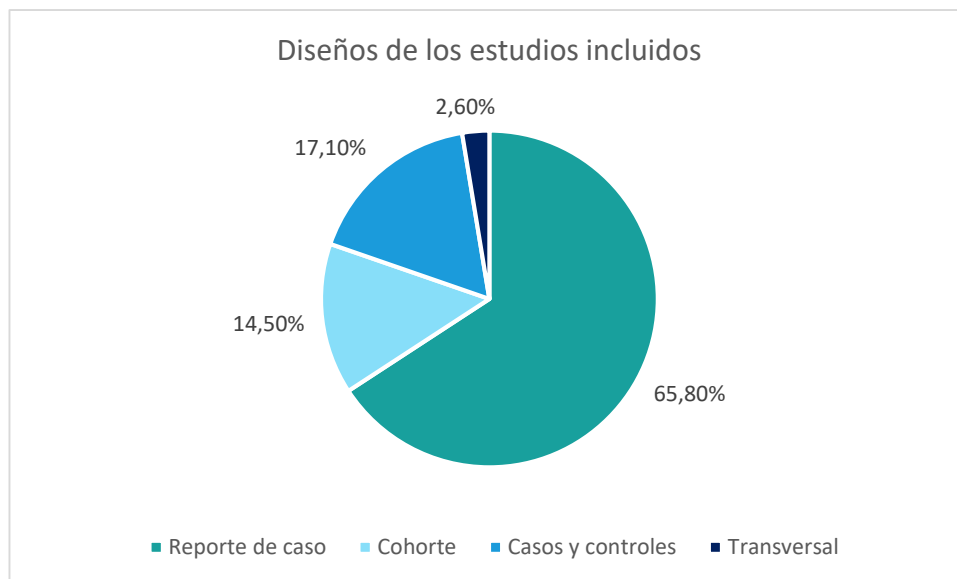


Figura 5. Diseños de los estudios incluidos. El gráfico circular muestra el porcentaje de estudios según el diseño utilizado, del total de estudios incluidos.

Dentro de los estudios de reportes de casos incluidos, 48 (62,3%) fueron realizados principalmente en un contexto médico, sin describir la participación de algún odontólogo u odontóloga en el desarrollo del caso, mientras que 18 estudios (23,4%) describieron exclusivamente el abordaje odontológico, y 11 reportes (14,3%) integraron los aspectos médicos y odontológicos de los casos presentados (Figura 6). Entre los 77 estudios que reportaron casos se describieron un total de 116 pacientes, en un rango etario desde los 0 a 18 años de edad y un promedio de 11,7 años, de los cuales 66 fueron de género masculino (57%) y 39 de género femenino (33%), además de 11 pacientes cuyo género no fue especificado en la descripción del caso. Mayoritariamente se reportaron casos de NNA con enfermedad de Crohn (100 casos reportados en 64 estudios), seguido de pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (8 casos reportados en 7 estudios), colitis ulcerativa (6 casos reportados en 5 estudios) y enfermedad celíaca (2 casos reportados en 2 estudios). Un solo estudio incluyó reportes de casos con más de una enfermedad gastrointestinal, reportando casos de pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. La enfermedad gastrointestinal presente en los casos reportados de los estudios incluidos se muestra en la Figura 7.

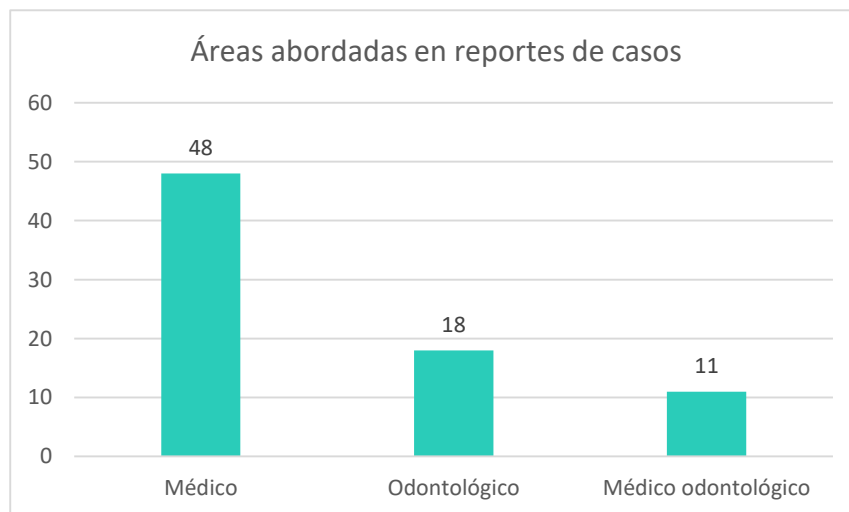


Figura 6. Áreas abordadas en reportes de casos. El gráfico de barras muestra en el eje vertical el número de estudios según las áreas que fueron abordadas en la descripción del caso, señaladas en el eje horizontal.

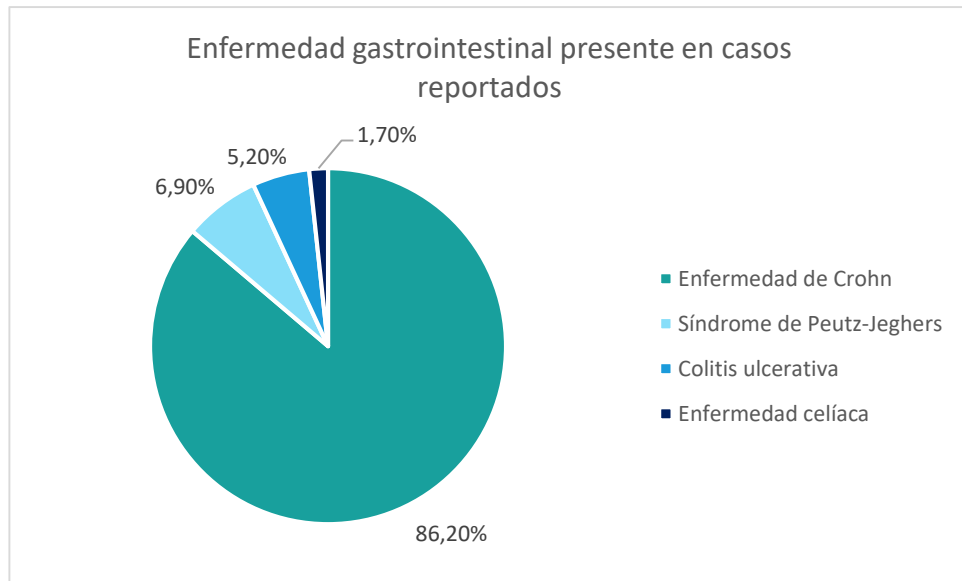


Figura 7. Enfermedad gastrointestinal presente en casos reportados. El gráfico circular muestra el porcentaje de casos reportados que presentaron cada una de las enfermedades gastrointestinales en estudio, del total de casos reportados.

Al agrupar los estudios de corte transversal y estudios analíticos de cohortes y casos y controles, se obtuvo que abordaron población de 0 a 18 años de edad, mayoritariamente con enfermedad celíaca en 23 estudios (57,5%), enfermedad de Crohn en 6 estudios (15%) y colitis ulcerativa en un solo estudio (2,5%). Además, 9 estudios abordaron conjuntamente población con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa (22,5%), y 1 estudio incluyó población con enfermedad de Crohn o enfermedad celíaca (2,5%) (Figura 8). Ninguno de estos estudios describió población con síndrome de Peutz- Jeghers. Respecto al área de investigación de los estudios incluidos, se obtuvo que 14 estudios abordaron manifestaciones extraintestinales, de los cuales 12 evaluaron como lesión o condición de mucosa oral únicamente la ausencia o presencia de úlcera recurrente oral, mientras que entre los 26 artículos que estudiaron específicamente manifestaciones orales, 9 estudios abordaron exclusivamente úlcera recurrente oral y 17 incluyeron la evaluación de otras lesiones y condiciones de mucosa oral. Respecto al diagnóstico de lesiones o condiciones de mucosa oral, este fue realizado mediante examen clínico y/o anamnesis ejecutada por odontólogos en 26 estudios (65%), por médicos en 10 estudios (25%), mediante autoreporte por parte de los

pacientes o sus tutores en 2 estudios (5%) y en 2 estudios (5%) no se especificó la metodología utilizada para diagnosticar lesiones y condiciones de mucosa oral (Figura 9).

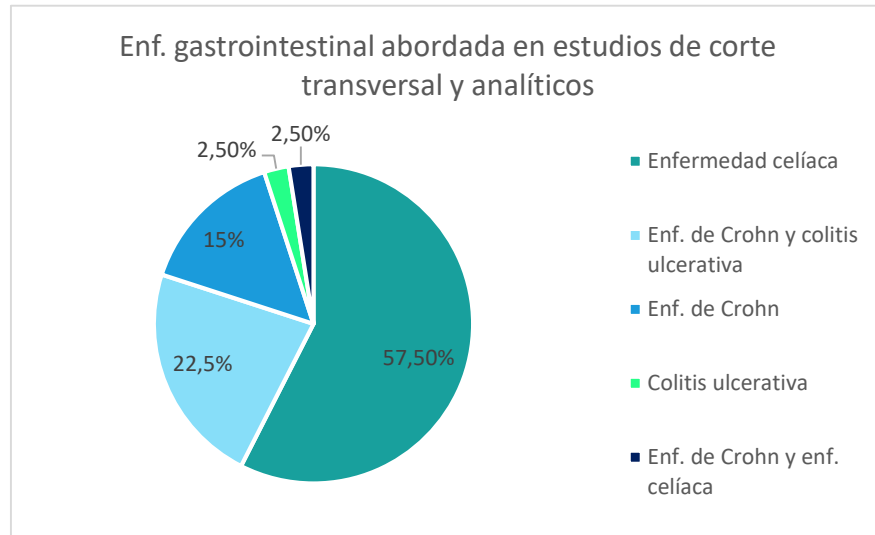


Figura 8. Enfermedad gastrointestinal abordada en estudios analíticos (cohortes y casos y controles) y de corte transversal. El gráfico de barras muestra en el eje horizontal el número de estudios que abordaron las distintas enfermedades gastrointestinales señaladas en el eje horizontal.

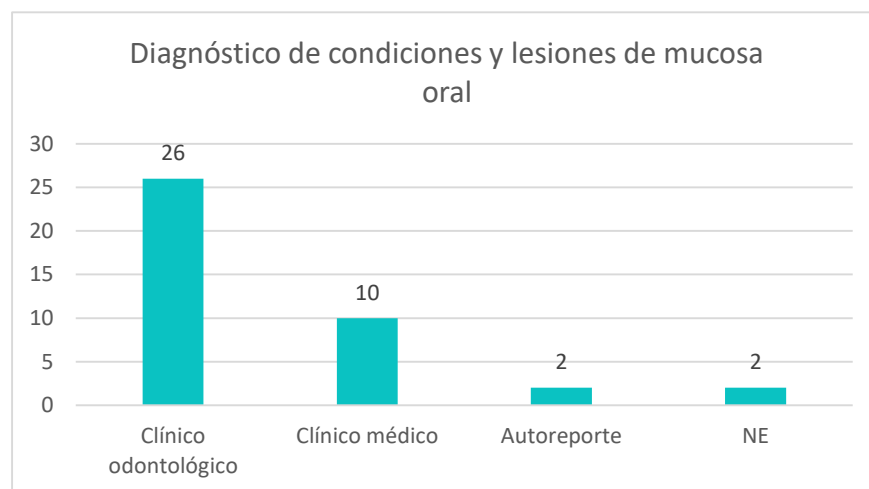


Figura 9. Diagnóstico de condiciones y lesiones de mucosa oral en estudios analíticos y de corte transversal. El gráfico de barras muestra en el eje vertical el número de estudios, según la metodología empleada para diagnosticar condiciones y lesiones de mucosa oral en la población en estudio, señalada en el eje horizontal. NE: No específica metodología.

6.3. Enfermedad de Crohn

Un total de 80 estudios incluyeron población con enfermedad de Crohn, los cuales fueron publicados entre 1972 y 2022, en 26 países distintos, mayoritariamente en Estados Unidos (20 estudios) y Reino Unido (12 estudios). Respecto al diseño de estudio utilizado, 64 estudios correspondieron a reportes de casos, 14 a estudios de cohorte, 1 estudio de casos y controles y 1 estudio de corte transversal.

Los reportes de caso incluyeron un total de 100 niños, niñas y adolescentes entre 0 y 18 años de edad, mayoritariamente de género masculino. La mayoría de los reportes de casos fueron abordados exclusivamente por médicos, sin incluir o especificar el abordaje odontológico en la descripción del caso. Las condiciones o lesiones de mucosa oral más frecuentemente observadas en los pacientes reportados fueron granulomatosis orofacial (72%), úlcera recurrente oral (40%), queilitis angular (21%) y mucosa bucal en empedrado (21%). Otras lesiones y condiciones de mucosa oral que se describieron en los reportes de casos fueron úlceras lineales profundas, *tags* mucosos, lengua fisurada, eritema, pioestomatitis vegetante y lengua geográfica. Respecto a la relación entre aparición de manifestaciones de mucosa oral y diagnóstico gastrointestinal, un 77% de los pacientes presentó condiciones o lesiones orales previo al diagnóstico de enfermedad de Crohn, y la mayoría presentó manifestaciones en mucosa oral antes de la aparición de síntomas gastrointestinales. La caracterización y frecuencia de las lesiones y condiciones de mucosa oral de la población incluida en los reportes de casos se muestran en la Tabla 4.

Reportes de casos de pacientes con enfermedad de Crohn (64 estudios)	
Casos reportados	n = 100
Género	n (%)
Femenino	28 (28%)
Masculino	62 (62%)
N/E	10 (10%)
Edad	n (%)
Promedio	11,4 años
Rango	0-18 años
Lesiones y condiciones de mucosa oral	n (%)
Granulomatosis orofacial	72 (72%)
Úlcera recurrente oral	40 (40%)
Queilitis angular	21 (21%)
Mucosa bucal en empedrado	21 (21%)
Úlcera lineal profunda	13 (13%)
Tags mucosos	10 (10%)
Lengua fisurada	6 (6%)
Eritema	5 (5%)
Pioestomatitis vegetante	2 (2%)
Lengua geográfica	1 (1%)
Aparición de manifestaciones de mucosa oral	n (%)
Previo a diagnóstico gastrointestinal	77 (77%)
Previo a síntomas gastrointestinales	52 (52%)

Tabla 4. Caracterización de población con enfermedad de Crohn, frecuencia relativa de las distintas lesiones y condiciones de mucosa oral y su relación con el diagnóstico y aparición de síntomas, descritos en reportes de casos.

Entre los 16 estudios restantes que incluyeron participantes con enfermedad de Crohn (cohorte, casos y controles y de corte transversal), 9 incorporaron además a participantes con colitis ulcerosa, 1 a participantes con enfermedad celíaca y 6 fueron realizados exclusivamente en población con enfermedad de Crohn. Once estudios abordaron manifestaciones en mucosa oral en el marco de manifestaciones extraintestinales, de los cuales 10 evaluaron únicamente la presencia o ausencia de úlcera recurrente oral, mientras que 5 investigaron específicamente manifestaciones orales, incluyendo distintas lesiones y condiciones de mucosa oral. El diagnóstico de lesiones y condiciones de mucosa oral fue realizado principalmente por médicos gastroenterólogos (8 estudios), seguido de odontólogos (5 estudios), autoreporte por parte de pacientes (1 estudio) y un estudio no especificó la metodología utilizada para el diagnóstico de lesiones y condiciones de mucosa oral.

Los estudios incluyeron pacientes entre 0 y 18 años, sumando entre ellos un total de 2.434 niñas, niños y adolescentes con enfermedad de Crohn, en los cuales la frecuencia relativa de lesiones o condiciones de mucosa oral fue descrita en un rango entre 0,72% a 58% (Tabla 5), sin considerar 3 estudios cuya frecuencia relativa de manifestaciones en mucosa oral fue de 100% debido a que la cohorte fue seleccionada en base a la presencia de lesiones de mucosa oral. Las lesiones descritas en los distintos estudios fueron úlcera recurrente oral, granulomatosis orofacial, queilitis angular, mucosa en empedrado, *tags* mucosos y pioestomatitis vegetante, y las frecuencias con que se observaron en los distintos estudios se muestra en la Tabla 6.

Un estudio de cohorte reportó que pacientes con enfermedad de Crohn presentaron una probabilidad 3 veces mayor de tener úlceras recurrentes orales en comparación con pacientes con colitis ulcerativa (Dotson y cols., 2010), mientras que otro estudio que evaluó la diferencia por género en la presentación de la enfermedad de Crohn, describió que pacientes mujeres presentaron más úlceras recurrentes orales que los hombres (Gupta y cols., 2007). El único estudio de casos y controles que abordó enfermedad de Crohn comparó la condición de la cavidad oral de 49 pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal,

con 60 pacientes sanos y no describió diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Klichowska-Palonka y cols., 2021).

Caracterización y frecuencia relativa de lesiones de mucosa oral de población con enfermedad de Crohn						
Estudio <i>Autor, año</i>	Diseño	n (EC)	Edad <i>Rango</i> <i>(Media)</i>	IF	Variable estudiada	FR
Seo, 1992	C	12	2-14 (8,7)	N/E	URO	58,3%
Pittock, 2001	C	21	8-15 (12,4)	36%	LMO	48%
Harty, 2005	C	48	6-17 (11,9)	47,9%	LMO	41,7%
Gupta, 2007	C	989	0-17 (11,5)	42,7%	URO	2,5%
Dotson, 2010	C	728	0-16 (11,8)	41%	URO	9,9%
Zhou, 2016	C	41	1-17 (10,2)	34,1%	URO	26,8%
Greuter, 2017	C	173	0-16 (12)	39%	URO	10,4%
Jang, 2021	C	137	0-18 (13,9)	N/E	URO	0,7%
Gupta, 2021	C	110	7-16 (12)	34,5%	URO	23,6%
Klichowska-Palonka, 2021	CC	16	6-17 (N/E)	51%*	LMO	37,5%
Rahmani, 2022	CT	33	2-18 (9,6)	54,5%	URO	15,5%

Tabla 5. Caracterización y frecuencia relativa de lesiones de mucosa oral de población con enfermedad de Crohn. No fueron incluidos los estudios con pacientes seleccionados por presencia de lesiones de mucosa oral (3 estudios), ni estudios que no distinguieron la frecuencia relativa de las lesiones de mucosa oral entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (2 estudios). n EC: número de participantes con enfermedad de Crohn. IF: Índice de feminidad. FR: Frecuencia relativa de condiciones y lesiones de mucosa oral en participantes con enfermedad de Crohn. C: Estudio de cohortes. CC: Estudio de casos y controles. CT: Estudio de corte transversal. URO: Úlcera recurrente oral, LMO: Lesiones y condiciones de mucosa oral, N/E: No especificado en el estudio. *Datos de toda la muestra, incluyendo pacientes con colitis ulcerosa, ya que el estudio no especificó estos datos para cada enfermedad por separado.

Frecuencia relativa de lesiones y condiciones de mucosa oral en población con enfermedad de Crohn								
Estudio <i>Autor, año</i>	n	Edad <i>Rango (Media)</i>	Frecuencia relativa LMO					
			URO	GOF	QA	ME	TM	PV
Pittock, 2001	25	8-15 (12,4)		32%		4%	32%	
Harty, 2005	48	6-17 (11,9)	8,3%	6,2%		6,2%	8,3%	2%
Howell, 2012*	24	2-15 (11)	87%	67%	67%	80%	53%	
Gale, 2015*	25	7-18 (13,3)	9%		36,3%	36,3%		
Klichowska- Palonka, 2021	17	6-17 (N/E)	23,5%		11,8%			

Tabla 6. Frecuencia relativa de las distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en población pediátrica con enfermedad de Crohn. n: Número de participantes con enfermedad de Crohn. LMO: Lesiones y condiciones de mucosa oral. URO: Úlcera recurrente oral. GOF: Granulomatosis orofacial. QA: Queilitis angular. ME: Mucosa oral en empedrado. TM: *Tags* mucosos. PV: Pioestomatitis vegetante. N/E: No especificado en el estudio. * Los participantes del estudio fueron seleccionados en base a la presencia de lesiones de mucosa oral.

6.4. Colitis ulcerativa

Del total de estudios incluidos, 15 abordaron manifestaciones en mucosa oral de colitis ulcerativa, incluyendo pacientes en un rango de 0 a 18 años de edad y siendo publicados entre 1992 y 2022, en 11 países distintos. Al agrupar según diseño de estudio utilizado, se observó que los estudios de cohortes fueron los más frecuentes (8 estudios), seguido de los reportes de caso (5 estudios) y finalmente estudios de casos y controles y estudios de corte transversal, con 1 estudio cada uno.

Los reportes de casos describieron un total de 6 niñas, niños o adolescentes con colitis ulcerosa que presentaron lesiones o condiciones de mucosa oral, cuya edad

abarcó desde los 5 hasta los 18 años, con un promedio de 12,8, y de los cuales 3 fueron de género femenino y 3 de género masculino. Solo uno de los estudios de reportes de casos especificó el manejo odontológico del desarrollo del caso, mientras que los 4 restantes solo describieron el abordaje médico del diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Las lesiones de mucosa oral que se observaron con más frecuencia fueron úlceras recurrentes orales y pioestomatitis vegetante. También se observó la presencia de candidiasis oral, mucosa bucal en empedrado y erosiones. En 3 de los 6 pacientes reportados la aparición de lesiones de mucosa oral fue previa al diagnóstico de colitis ulcerativa y precedió a la aparición de síntomas gastrointestinales. La caracterización de los casos reportados y los hallazgos en mucosa oral de los reportes de casos incluidos se describen en la Tabla 7.

Reportes de casos con colitis ulcerativa (5 estudios)							
Estudio <i>Autor, año</i>	Edad	Género	LMO				
			URO	PV	C	ME	E
Chan, 1991	17	F	●	●	-	-	-
Al-Rimawi, 1998	18	M	●	●	-	-	-
Al-Rimawi, 1998	13	F	●	●	-	-	-
Galbraith, 2005	5	M	●	-	-	-	-
Bardasi, 2020	9	F	-	●	●	●	-
Berzin, 2021	15	M	●	-	-	-	●

Tabla 7. Caracterización de población con colitis ulcerativa y presencia de lesiones de mucosa oral, descritos en reportes de casos. LMO: Lesiones y condiciones de mucosa oral. URO: Úlcera recurrente oral. PV: Pioestomatitis vegetante. C: Candidiasis oral. ME: Mucosa oral en empedrado. E: Erosiones. F: Femenino. M: Masculino. ●: Lesión de mucosa oral presente en el caso.

Entre los 10 estudios restantes (cohortes, corte transversal y casos y controles), 9 abordaron colitis ulcerosa en conjunto con enfermedad de Crohn y solo uno estudió exclusivamente una cohorte con colitis ulcerosa. En su mayoría, los estudios abordaron lesiones de mucosa oral en el marco de manifestaciones extraintestinales, evaluando únicamente la úlcera recurrente oral (9 estudios), cuyo diagnóstico fue realizado por médicos en 8 de ellos, mientras que el otro estudio no especificó la metodología diagnóstica. La población incluida en los distintos estudios sumó un total de 573 NNA con colitis ulcerativa entre los 0 y 18 años de edad. La frecuencia relativa de lesiones y condiciones de mucosa oral se observó en un rango entre 3,2% a 18,7%, y en 3 estudios no se observaron condiciones ni lesiones de mucosa oral, sin incluir la frecuencia relativa de una muestra que incluyó solo pacientes con presencia de manifestaciones extraintestinales. La caracterización de la población y la frecuencia relativa de lesiones de mucosa oral descritas los estudios de población con colitis ulcerativa se muestra en la Tabla 8.

Un único estudio evaluó distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en 32 pacientes con colitis ulcerativa, describiendo una frecuencia relativa de 3,1% de herpes, 6,3% de úlcera recurrente oral y 12,5% de queilitis angular. Además, este estudio de casos y controles comparó la condición de la cavidad oral de pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal con pacientes sanos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Klichowska-Palonka y cols., 2021).

Caracterización y frecuencia relativa de lesiones de mucosa oral en población con colitis ulcerativa						
Estudio <i>Autor, año</i>	Diseño	N CU	Edad <i>Rango (Media)</i>	IF	Variable estudiada	FR
Seo, 1992	C	10	2-14 (8,7)*	N/E	URO	0%
Dotson, 2010	C	281	0-16 (11,6)*	46%	URO	3,2%
Malaty, 2013	C	115	N/E (10,6)	54,7%	URO	17%
Zhou, 2016	C	8	7-17 (10,4)	62,5%	URO	12,5%
Greuter, 2017	C	12**	2-15 (9,5)	50%	URO	41,7%
Jang, 2021	C	35	0-18 (13,9)*	N/E	URO	0%
Klichowska-Palonka, 2021	CC	32	6-17 (N/E)	54,5%*	LMO	18,7%
Rahmani, 2022	CT	40	2-15 (9,1)	47,5%	URO	0%

Tabla 8. Caracterización y frecuencia relativa de lesiones de mucosa oral en población con colitis ulcerativa. No fueron incluidos los estudios que no distinguieron la frecuencia relativa de las lesiones de mucosa oral entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (2 estudios). n CU: número de participantes con colitis ulcerativa. IF: Índice de feminidad. FR: Frecuencia relativa de condiciones y lesiones de mucosa oral. URO: Úlcera recurrente oral. C: Estudio de cohortes. CC: Estudio de casos y controles. CT: Estudio de corte transversal. N/E: No especificado en el estudio. *Datos de toda la muestra, incluyendo pacientes con enfermedad de Crohn, ya que el estudio no especificó estos datos para cada enfermedad por separado. **Se incluyó la información solo de 12 participantes con colitis ulcerosa que presentaron al menos una manifestación extraintestinal, ya que la caracterización de la muestra y frecuencia de URO del total de la muestra con colitis ulcerosa no se distinguía de colitis indeterminada.

6.5. Enfermedad Celíaca

Del total de estudios incluidos, 26 incluyeron niñas, niños y adolescentes con enfermedad celíaca, los cuales fueron publicados entre 1996 y 2021, en 13 países distintos, siendo Italia (7 estudios) y Turquía (6 estudios) los países donde más estudios fueron realizados. El diseño más utilizado fue el de casos y controles con 19 estudios, seguido de estudios de cohorte con 3 estudios, y reportes de casos y estudios de corte transversal con 2 estudios cada uno. Con excepción de un estudio que incluyó también a población con enfermedad de Crohn, todos los estudios restantes fueron realizados exclusivamente en población con enfermedad celíaca.

De los 19 estudios de casos y controles incluidos que abordaron lesiones y condiciones de mucosa oral en NNA con enfermedad celíaca, 11 evaluaron únicamente úlcera recurrente oral. En 18 estudios el diagnóstico de lesiones y condiciones de mucosa oral fue realizado por un odontólogo o especialista en medicina oral y en un estudio no se especificó la metodología del diagnóstico. En 18 estudios el grupo de casos estuvo conformado por pacientes con enfermedad celíaca, mientras que en un estudio el grupo de casos estuvo definido por la presencia de úlcera recurrente oral, y una de las variables a evaluar fue la presencia enfermedad celíaca.

Las muestras de los estudios sumaron un total de 3.587 pacientes, mayoritariamente de género femenino, entre 0 y 18 años de edad, de los cuales 1.516 presentaron enfermedad celíaca. La prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral fue descrita entre 8% y 69% en población con enfermedad celíaca, y entre 2% y 43% en población de grupos controles, aunque en 4 estudios no se observó la presencia de lesiones o condiciones de mucosa oral en pacientes con enfermedad celíaca, al igual que en 4 estudios en pacientes del grupo control.

En 13 estudios se describió una frecuencia de lesiones y condiciones de mucosa oral significativamente mayor en pacientes con enfermedad celíaca en comparación con sanos. Al analizar específicamente cada lesión o condición de mucosa oral, solo la frecuencia de úlcera recurrente oral mostró diferencias significativas entre grupos casos y control, mientras que lengua geográfica,

queilitis angular, glositis atrófica, y glositis romboidal media no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. La caracterización de la población incluida en estudios de casos y controles, y la prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral se muestra en la Tabla 9. La prevalencia de las distintas lesiones y condiciones de mucosa oral se muestra en la Tabla 10.

Caracterización y frecuencia relativa de lesiones de mucosa oral de población en estudios de casos y controles						
Estudio	n	n	Edad	Variable	FR	FR
<i>Autor, año</i>	ECE	C	(Rango)	estudiada	ECE	C
Bolgül, 2009	82	110	3-16	URO	0%	0%
Ouda, 2010	50	50	10-18	LMO*	32%**	6%
Costacurta, 2010	300	300	4-13	LMO*	8%**	3%
Mina, 2011	25	25	4-12	URO	0%	0%
Ertekin, 2012	81	20	2-17	URO	48,1%**	5%
De Carvalho, 2015	52	52	2-15	URO	40,3%**	17,3%
Cantekin, 2015	25	25	4-16	URO	44%**	0%
Saraceno, 2016	83	83	2-17	LMO*	69%**	43%
Dane, 2016	35	35	5-15	URO	31,4%**	0%
Biçak, 2018	30	30	3-16	LMO	0%	16,6%
Shahraki, 2019	65	60	3-16	URO	17%	13%
Macho, 2019	80	80	6-18	LMO	56,3%**	20%
Zoumpoulakis, 2019	45	45	2-18	LMO*	40%**	4,4%
Alsadat, 2021	104	104	6-14	URO	42,3%**	15,4%
Villemur, 2021	28	59	1-12	URO	50%**	21,8%
Campisi, 2007	107	233	2-17	LMO	45%**	2%
Mina, 2008	52	23	4-12	URO	0%	0%
Campisi, 2008	269	575	3-17	URO	22,7%**	7,1%

Tabla 9. Caracterización y frecuencia relativa de lesiones de mucosa oral de participantes de estudios de casos y controles. No fue incluido un estudio cuyo grupo de “casos” no estuvo definido por la presencia de enfermedad celíaca. n: Número de participantes. ECE: Grupo de casos, es decir, con enfermedad celíaca. C: Grupo control.

FR: Frecuencia relativa de lesiones y condiciones de mucosa oral. URO: Úlcera recurrente oral. LMO: Lesiones y condiciones de mucosa oral. *: Aunque el estudio evaluó más de una lesión o condición de mucosa oral, no especificó la frecuencia relativa total de todas las LMO, por lo que se muestra la frecuencia relativa para URO. **: Diferencia entre grupos casos y controles definida por el estudio como estadísticamente significativa.

Frecuencia relativa de lesiones y condiciones de mucosa oral							
Estudio <i>Autor, año</i>	Edad <i>Rango</i> <i>Media</i>	n <i>ECE</i> <i>C</i>	Frecuencia relativa LMO				
			URO	LG	QA	GA	GRM
Campisi, 2007*	2-17	ECE: 107 C: 233	17% 1%				
Costacurta, 2010	4-13	ECE: 300 C: 300	8,3% 3%			3,3% 4%	
Ouda, 2010	10-18	ECE: 50 C: 50	32% 6%		12% 4%		8% 2%
Bramanti, 2014	2-16	ECE: 50 C: 54	52% 7,4%	10% 3,7%	6% 3,7%	14% 1,9%	
Saraceno, 2016	2-17	ECE: 83 C: 83	69% 43%	0% 0%		0% 0%	
Biçak, 2018	3-16	ECE: 30 C: 30	0% 16,6%	0% 0%	0% 0%	0% 0%	
Macho, 2019	6-18	ECE: 80 C: 80	56,3% 20%	7,5% 1,3%	6,3% 0%	6,3% 0%	
Zoumpoulakis, 2019	2-18	ECE: 45 C: 45	40% 4,4%	6,6% 0%		0% 0%	0% 0%

Tabla 10. Frecuencia relativa de las distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en población pediátrica con enfermedad celíaca y pacientes sanos, descrita en estudios descriptivos y de casos y controles. n: Número de participantes. ECE: pacientes con enfermedad celíaca. C: pacientes de grupos control, sanos. LMO: Lesiones y condiciones de mucosa oral. URO: Úlcera recurrente oral. LG: Lengua geográfica. QA: Queilitis angular. GA: Glositis atrófica. GRM: Glositis romboidal media. *Si bien el estudio

abordó más de una lesión o condición de mucosa oral, los valores de prevalencia no se distinguieron entre adultos y pacientes pediátricos para lesiones distintas a URO.

Los 2 estudios de corte transversal que incluyeron población pediátrica con enfermedad celíaca contaron con metodologías y objetivos distintos. Un estudio tuvo como objetivo identificar una posible relación entre signos orales y distintos haplotipos DQ2 en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca. Se realizó un examen oral de tejidos blandos para evaluar la presencia de úlcera recurrente oral en 44 pacientes (promedio de edad 9,9 años), entre los cuales 8 pacientes (18,2%) la presentaron (Erriu y cols., 2013). Otro estudio investigó manifestaciones orales en un grupo de 50 niñas, niños y adolescentes con enfermedad celíaca (promedio de edad 7,5 años), 21 pacientes potencialmente celíacos y 54 controles sanos, donde se encontró una frecuencia relativa de úlcera recurrente oral de 52%, 66,7% y 7,4% respectivamente. En la evaluación de lengua geográfica, glositis atrófica y queilitis angular la frecuencia relativa también fue mayor en pacientes potencialmente celíacos, seguido del grupo con enfermedad celíaca y finalmente el grupo control (Bramanti y cols., 2014).

De los 3 estudios de cohorte incluidos, el estudio de Rawashdeh (Rawashdeh y cols., 1996) tuvo por objetivo establecer la incidencia y presentación clínica de enfermedad celíaca en niñas y niños de Jordania, donde se describieron 34 niños con enfermedad celíaca entre 0 y 16 años, de los cuales 2 (6%) presentaron úlceras orales como síntoma inicial y 4 (12%) presentaron úlceras orales al momento de su diagnóstico, mientras que el estudio de Saalman (Saalman y cols., 2009) evaluó una cohorte de 8 pacientes pediátricos con granulomatosis orofacial, donde 1 paciente fue diagnosticado con enfermedad celíaca 6 meses después del diagnóstico de granulomatosis orofacial. El estudio de Beniwal (Beniwal y cols., 2017) evaluó la prevalencia y características clínicas de enfermedad celíaca en 104 niñas y niños con malnutrición aguda severa, de los cuales 15 fueron diagnosticados con enfermedad celíaca y entre ellos 3 (20%) presentaron úlcera recurrente oral, mostrando una frecuencia relativa mayor que el grupo de pacientes sin enfermedad celíaca (7,9%).

Los 2 reportes de casos incluidos describieron manifestaciones orales como la primera y única manifestación de enfermedad celíaca en dos adolescentes. En el primer caso una adolescente de 17 años fue diagnosticada con enfermedad celíaca debido a la detección de glositis atrófica en una examinación odontológica de rutina (Erriu y cols., 2012), mientras que el segundo reporte describe el caso de un adolescente de 15 años con obesidad, que presentaba úlceras recurrentes orales de 5 meses de evolución, por lo cual se realizaron distintos exámenes y finalmente se diagnosticó enfermedad celíaca (Mandic y cols., 2020).

6.6. Síndrome de Peutz – Jeghers

Siete estudios abordaron manifestaciones de mucosa oral en niñas, niños o adolescentes con Síndrome de Peutz-Jeghers, los cuales fueron publicados entre los años 1983 y 2019, en 6 países distintos: México, con 2 estudios, y Rumania, Rusia, Brasil, España y China, con 1 estudio cada uno. La totalidad de estudios correspondieron a reportes de casos, los cuales presentaron un abordaje mayoritariamente médico, donde solo 1 estudio integró los aspectos odontológicos y médicos del caso, y otro estudio abordó únicamente el diagnóstico y tratamiento odontológico. Se reportaron un total de 8 pacientes, los cuales presentaron una edad entre los 6 y 18 años, y de los cuales 7 fueron de género femenino y en un caso no se especificó el género del paciente. La única condición de mucosa oral descrita en los reportes de casos incluidos fueron manchas o máculas melánicas, que estuvo presente en todos los casos, y que en el 100% fueron detectadas previas al diagnóstico de Síndrome de Peutz- Jeghers. Los estudios no especificaron si se realizó una evaluación de otras lesiones de mucosa oral que pudieran estar presentes en las niñas, niños y adolescentes con Síndrome de Peutz- Jeghers. La caracterización de los casos reportados se muestra en la Tabla 11.

Reportes de casos con Síndrome de Peutz- Jeghers (7 estudios)			
Estudio	Edad	Género	LMO
<i>Autor, año</i>			MM
Tovar, 1983	6	F	•
Tovar, 1983	9	F	•
Gómez, 2007	18	N/E	•
Georgescu, 2008	18	F	•
Pereira, 2018	14	F	•
Ugalde-Resano, 2018	13	F	•
Zhao, 2018	11	F	•
Nevozinskaya, 2019	7	F	•

Tabla 11. Caracterización de pacientes con Síndrome de Peutz Jeghers y presencia de lesiones de mucosa oral, descritos en reportes de casos. LMO: Lesiones y condiciones de mucosa oral. MM: Manchas melánicas.

7. DISCUSIÓN

Esta revisión exploratoria incluyó 117 estudios que investigaron la presencia de lesiones y condiciones de mucosa oral en población infantil y adolescente con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca o síndrome de Peutz-Jeghers, revelando información sobre la cantidad y variedad de la literatura disponible actualmente.

Los resultados de esta revisión indican que la evidencia respecto a manifestaciones de mucosa oral en pacientes pediátricos con enfermedades gastrointestinales es limitada, ya que estuvo enfocada mayoritariamente en úlcera recurrente oral y pocos estudios abordaron otras lesiones y condiciones de mucosa oral, y además se concentró principalmente en enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca.

Los estudios incluidos describieron una alta prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral en niñas, niños y adolescentes con enfermedad de Crohn, entre 0,7% a 58%, colitis ulcerativa, entre 3,2% a 18,7% y enfermedad celíaca, entre 8% a 69%, siendo la lesión de mucosa oral más frecuente en estas enfermedades gastrointestinales la úlcera recurrente oral.

Otras lesiones y condiciones que se presentaron en población infantil y adolescente con enfermedad de Crohn fueron granulomatosis orofacial, queilitis angular, mucosa en empedrado, tags mucosos, pioestomatitis vegetante, úlcera lineal profunda, lengua geográfica, pioestomatitis vegetante, queilitis angular, lengua fisurada y eritema.

En pacientes pediátricos con colitis ulcerativa se describió la presencia de pioestomatitis vegetante, candidiasis, mucosa en empedrado, erosiones y lesiones por herpes.

Los pacientes con enfermedad celíaca de los estudios incluidos presentaron lengua geográfica, queilitis angular y glositis romboidal media.

En niñas, niños y adolescentes con síndrome de Peutz-Jeghers solo se describió la presencia de manchas melánicas en labios y mucosa oral.

Aunque existe diversidad en el país de origen de los estudios, se observó una gran concentración de artículos en pocos países, donde solo 5 países agruparon más del 50% del total de los estudios (Estados Unidos, Italia, Inglaterra, Turquía y Alemania). Al analizar según continente de origen también se observó una concentración de estudios, donde estudios realizados en Europa y América constituyeron el 73% de los artículos incluidos, aunque cabe mencionar que, si bien 30 estudios fueron realizados en América, solo 8 de ellos fueron realizados en Latinoamérica, incluyendo estudios de solo 3 países, de los cuales ninguno fue desarrollado en Chile. Por otra parte, ninguno de los estudios incluidos fue realizado en países de África. Esta concentración de estudios en pocos países, y mayoritariamente en Europa se condice con la relación entre investigación y progreso económico que ha sido descrita ampliamente en la literatura (Jaffe y cols., 2020), y también podría explicarse por la mayor prevalencia que han presentado las enfermedades gastrointestinales en estudio en países desarrollados (Ananthakrishnan y cols., 2015; Weitz y cols., 2017).

A pesar de que los estudios publicados respecto a este tema han aumentado en los últimos años, la evidencia sigue siendo limitada, ya que está conformada principalmente por reportes de casos, que en su mayoría no integran el abordaje odontológico o de medicina oral en el desarrollo caso. Si bien los reportes de casos permiten describir enfermedades poco frecuentes, conforman un nivel muy bajo de evidencia, y no permiten realizar asociaciones estadísticas al no tener un grupo de comparación (Pineda- Leguizamo y cols., 2018). Además, el no integrar la perspectiva del equipo odontológico o de un especialista en medicina oral en el desarrollo de los casos podría llevar a una subestimación de las condiciones y lesiones de mucosa oral presentes en los casos reportados, ya que se ha descrito que los médicos no siempre examinan la mucosa oral y, por lo tanto, en ocasiones no diagnostican ni tratan dichas alteraciones (Mantegazza y cols., 2018). Por otra parte, los estudios de cohorte y casos y controles incluidos estuvieron enfocados principalmente en enfermedad celíaca, por lo que existe escasa evidencia analítica que permita establecer una asociación entre la presencia de las otras enfermedades gastrointestinales en estudio y la frecuencia de manifestaciones en mucosa oral en población infantil y adolescente. Además, se observó una gran

diferencia en la cantidad de evidencia entre las distintas enfermedades gastrointestinales, donde el número de estudios que abordó la enfermedad de Crohn triplicó al de estudios que incluyeron pacientes con enfermedad celíaca, la segunda enfermedad más estudiada, y fue más de diez veces mayor que los estudios que abordaron pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers, la enfermedad con menor cantidad de estudios.

Estas diferencias en la cantidad y calidad de la evidencia podrían explicarse por la prevalencia de las distintas enfermedades, de las cuales la enfermedad celíaca ha mostrado una mayor prevalencia, que además se ha mostrado al aumento en los últimos años (Singh y cols., 2018), lo que ha permitido realizar estudios con diseños que requieren una muestra más numerosa, como estudios analíticos. En el caso de la enfermedad de Crohn, aunque ha mostrado una menor prevalencia que enfermedad celíaca y colitis ulcerativa, se ha asociado más frecuentemente al desarrollo de lesiones en mucosa oral, lo que favorecería la cantidad de reportes de caso que describen este tipo de manifestaciones. El síndrome de Peutz-Jeghers es una enfermedad rara, con la menor prevalencia de las abordadas en esta revisión, lo que se condice con la baja cantidad de estudios incluidos y que la totalidad de ellos correspondan a reportes de casos.

Entre los estudios de corte transversal y analíticos, el diagnóstico de lesiones y condiciones de mucosa oral fue realizado principalmente por odontólogos, y la condición o lesión de mucosa oral más evaluada fue la úlcera recurrente oral. Más de la mitad de los estudios evaluaron únicamente esta variable como manifestación de mucosa oral, por lo que otras condiciones y lesiones de mucosa oral presentes en pacientes con enfermedades gastrointestinales podrían no haber sido evaluadas y por lo tanto su frecuencia estar subestimada.

La úlcera recurrente oral es una lesión inflamatoria de la mucosa oral, cuya etiología no se conoce exactamente, aunque se ha considerado como una lesión multifactorial, donde factores genéticos, inmunológicos y bacterianos podrían jugar un rol en su desarrollo, y se puede clasificar en 3 presentaciones clínicas: mayor, menor y herpetiforme (Sánchez-Bernal y cols., 2020). La mayoría de los estudios incluidos no especificaron la forma clínica en que se presentó la lesión, por lo que

los resultados indicaron la presencia de úlceras recurrentes orales en cualquiera de sus formas, sin embargo, un análisis según la presentación clínica sería útil para establecer si alguna de las formas se observa con más frecuencia en población pediátrica con las distintas enfermedades gastrointestinales y así caracterizar más específicamente las lesiones y condiciones de mucosa oral que se presentan en esta población.

7.1 Enfermedad inflamatoria intestinal

7.1.1. Enfermedad de Crohn

Los estudios que incluyeron niñas, niños y adolescentes con enfermedad de Crohn fueron mayoritariamente reportes de caso, en los cuales se reportó una alta frecuencia de lesiones y condiciones de mucosa oral, principalmente granulomatosis orofacial y úlcera recurrente oral. Sin embargo, estos resultados no permiten establecer una frecuencia relativa de lesiones y condiciones de mucosa oral extrapolable a la población pediátrica con enfermedad de Crohn, ya que los reportes de casos son estudios no controlados, donde la metodología es variable entre estudios y los cuales, además, se realizan para dar cuenta de situaciones poco frecuentes, por lo que la presencia de lesiones y condiciones de mucosa oral puede estar sobreestimada por la selección de casos (Pineda-Leguízamo y cols., 2018).

Las manifestaciones de mucosa oral en pacientes con enfermedad de Crohn pueden aparecer antes, al mismo tiempo o después de la aparición de síntomas gastrointestinales, incluso en ausencia de estos (Katz y cols., 2003). Un aspecto relevante que se observó en los reportes de casos incluidos fue la relación entre la aparición de lesiones y condiciones de mucosa oral y la aparición de síntomas gastrointestinales y el diagnóstico de enfermedad de Crohn, ya que en un 52% de los casos las manifestaciones de mucosa oral se presentaron antes de la aparición de síntomas gastrointestinales, y en un 77% de los casos reportados se presentaron previo al diagnóstico de enfermedad de Crohn. En concordancia a lo anterior, Greuter en su estudio de una cohorte pediátrica suiza (Greuter y cols., 2017), describió que un 27,6% de todas las manifestaciones extraintestinales aparecieron previas al diagnóstico gastrointestinal de enfermedad inflamatoria

intestinal. Estudios realizados en adultos también han reportado un alto porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn que han presentado manifestaciones orales antes de ser diagnosticados, como el estudio de Campbell, que reportó un 42,5% (Campbell y cols., 2011) o el estudio de Plauth que reportó un 60% (Plauth y cols., 1991). Esta relación entre la aparición de manifestaciones orales y el diagnóstico de enfermedad de Crohn deja en evidencia la importancia que puede tomar el rol del odontólogo en el examen de mucosa oral y la pesquisa de estas lesiones en NNA para el diagnóstico precoz de enfermedad de Crohn.

Entre los estudios de corte transversal y analíticos se describieron prevalencias de lesiones y condiciones de mucosa oral en niñas, niños y adolescentes con enfermedad de Crohn ampliamente variables, en un amplio rango entre 0,7% y 58,3%, mostrando valores mayores que lo descrito en adultos con enfermedad de Crohn, en los cuales se ha descrito un rango de prevalencia de manifestaciones orales entre 0,7% y 37% (Lauritano y cols., 2019). Estudios en población general pediátrica también han mostrado una amplia diferencia en la prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral entre estudios, siendo descrita en valores entre 4,1% y 69,5% (Colaci y Sfasciotti, 2013).

La amplia diferencia observada en los distintos estudios incluidos en esta revisión puede producirse debido a las diferencias metodológicas entre los estudios, tanto en la selección y número de participantes, como también en el diagnóstico de lesiones y condiciones de mucosa oral, donde la mayoría de estudios solo evaluaron la presencia de úlcera recurrente oral, mientras otros evaluaron la presencia de cualquier condición o lesión de mucosa oral, además de ser realizado por distintos profesionales de la salud en los diferentes estudios, los cuales no siempre presentan experiencia o capacitación especial para realizar el diagnóstico de lesiones y condiciones de mucosa oral. Otro factor que podría explicar estas diferencias en la prevalencia de manifestaciones orales es la variación respecto a si las cohortes de los distintos estudios estaban recibiendo tratamiento o no al momento de ser evaluados, lo que podría tener un efecto en la presentación de estas manifestaciones (Tan y cols., 2016).

Los estudios que describieron una mayor frecuencia relativa de condiciones y lesiones de mucosa oral fueron los estudios de Seo (Seo y cols., 1992) que describió una frecuencia relativa del 58,3%, seguido del estudio de Pittock (Pittock y cols., 2001), con un 48% y el estudio de Harty (Harty y cols., 2005) con un 41,7%, los cuales presentaron un tamaño muestral de 12, 21 y 48 participantes con enfermedad de Crohn respectivamente. Por otro lado, los estudios que mostraron menores frecuencias relativas de condiciones y lesiones de mucosa oral fueron los estudios de Jang (Jang y cols., 2021) con un 0,7%, Gupta (Gupta y cols., 2007) con 2,5% y Dotson (Dotson y cols., 2010) con 9,9%, los cuales presentaron muestras más numerosas, de 137, 989 y 728 pacientes con enfermedad de Crohn respectivamente. Se observó que los estudios con muestras más pequeñas presentaron mayores frecuencias relativas en comparación con los estudios que incluyeron más participantes, por lo que una revisión sistemática que realizara un análisis de riesgo de sesgo de los distintos estudios sería útil para considerar los posibles sesgos en los resultados de prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral en niñas, niños y adolescentes con enfermedad de Crohn.

El único estudio incluido de casos y controles que abarcó frecuencia de lesiones y condiciones de mucosa oral en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa en comparación con pacientes sanos, no describió diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Klichowska-Palonka y cols., 2021), contrario a lo descrito por otros autores en pacientes adultos, donde se ha observado una incidencia significativamente mayor en pacientes con enfermedad de Crohn, en comparación con pacientes sanos (Asquith y cols., 1975; Lisciandrano y cols., 1996; Zerou y cols., 2004). Se requieren más estudios de casos y controles para poder establecer con más certeza si existe o no diferencia en la prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral entre pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y pacientes sanos.

La úlcera recurrente oral fue la lesión más frecuentemente descrita en los estudios analíticos y de corte transversal, describiéndose una prevalencia entre 0,7% y 58,3%, superior a lo reportado en estudios en adultos con enfermedad de Crohn,

que han mostrado una prevalencia entre 0,7% a 20% (Lauritano y cols., 2019) y a lo descrito en población general, con una prevalencia descrita entre 5% y 20% (Sánchez-Bernal y cols., 2020), aunque el estudio de casos y controles de Klichowska-Palonka no mostró diferencias significativas en la frecuencia de úlcera recurrente oral entre pacientes con enfermedad de Crohn y pacientes sanos (Klichowska-Palonka y cols., 2021).

La frecuencia relativa de granulomatosis orofacial en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn fue descrita entre 6,2% a 32%, y en una muestra de pacientes con manifestaciones orales, el 67% presentó esta patología de mucosa oral. La granulomatosis orofacial se observa como un aumento de volumen que afecta labios o mejillas, con la característica histopatológica de presencia de granulomas no necrosantes subepiteliales (Al-Hamad y cols., 2015), y existe controversia en la literatura respecto a su relación con enfermedad de Crohn, ya que mientras algunos autores plantean que es una manifestación oral de enfermedad de Crohn, parte de la enfermedad misma o incluso un subtipo de esta (Lazzerini y cols., 2014; Gale y cols., 2016), otros la consideran como una entidad clínica distinta (Sanderson y cols., 2005; Zbar y cols., 2012; Campbell y cols., 2011). Aunque esta relación permanece difusa, se debe tener en consideración la asociación entre ambas patologías, donde un alto porcentaje de pacientes que han presentado granulomatosis orofacial han sido diagnosticados con enfermedad de Crohn, por lo que se ha sugerido mantener en observación a pacientes con granulomatosis orofacial, ante la posibilidad de presentar enfermedad de Crohn (Sanderson y cols., 2005; Lazzerini y cols., 2014; Gavioli y cols., 2021).

Otras lesiones observadas en población infantil y adolescente con enfermedad de Crohn fueron la queilitis angular, con una frecuencia entre 11,8% a 67%, mucosa en empedrado entre un 4% a 80%, tags mucosos entre 8,3% a 52% y pioestomatitis vegetante en un 2%, valores mayores a lo reportado en población adulta con enfermedad de Crohn (Zerou y cols., 2004; Szczeklik y cols., 2017; Lisciandrano y cols., 1996). Algunas lesiones que han sido descritas en adultos no se observaron en los estudios incluidos en esta revisión, como lo son candidiasis, liquen plano oral y leucoplasias (Zerou y cols., 2004; Szczeklik y cols., 2017;

Lisciandrano y cols., 1996). Sin embargo, fueron pocos los estudios que abarcaron distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en población pediátrica con enfermedad de Crohn ya que la mayoría evaluó únicamente úlcera recurrente oral, por lo que se requerirían más estudios para establecer la presencia y prevalencia de las distintas manifestaciones de mucosa oral en pacientes pediátricos y las diferencias que presentan estos con población adulta con enfermedad de Crohn.

Un solo estudio evaluó las diferencias en lesiones y condiciones de mucosa oral entre géneros, describiendo que mujeres presentaron una frecuencia significativamente mayor de úlcera recurrente oral que los hombres (Gupta y cols, 2007). Un estudio en población pediátrica con enfermedad inflamatoria intestinal reportó que la frecuencia de manifestaciones extraintestinales no presentó diferencias entre hombres y mujeres, aunque el estudio no incluyó manifestaciones orales (Herzog y cols., 2014). En adultos, la literatura al respecto también es escasa y aunque distintos estudios han descrito una frecuencia significativamente mayor de manifestaciones extraintestinales en mujeres adultas en comparación a hombres (Wagtmans y cols., 2001; Bandyopadhyay y cols., 2015; Liu y cols., 2022), no se ha reportado una diferencia significativa en la frecuencia de manifestaciones orales.

7.1.2. Colitis ulcerativa

A pesar de que la colitis ulcerativa es la enfermedad inflamatoria intestinal más prevalente (Molodecky y cols., 2012), los estudios incluidos que abordaron pacientes con esta enfermedad fueron escasos en comparación con los que abordaron enfermedad de Crohn. Esto podría explicarse debido a que en enfermedad de Crohn las manifestaciones en mucosa oral han presentado una mayor prevalencia (Katz y cols., 2003; Dotson y cols., 2010). Los cinco reportes de casos de pacientes con colitis ulcerativa fueron mayoritariamente adolescentes, en los cuales se observó principalmente la presencia de úlcera recurrente oral, y pioestomatitis vegetante, aunque también se reportó la presencia de candidiasis oral, mucosa en empedrado y erosiones, con 1 caso cada una, lesiones que también se han descrito en población adulta con colitis ulcerativa (Zervou y cols., 2004; Lisciandrano y cols., 1996). La prevalencia de lesiones y condiciones de

mucosa oral en pacientes con colitis ulcerativa fue descrita entre 3,2% a 41,7%, sin embargo, este último valor corresponde a una muestra de 12 pacientes que presentaban manifestaciones extraintestinales (Greuter, 2017) y su valor fue más alto en relación con el resto de los estudios, entre los que la prevalencia fue descrita entre 3,2% y 18,7%. En 3 estudios no se observaron lesiones o condiciones de mucosa oral en los pacientes incluidos. Estos valores son similares a los descritos en estudios en población adulta con colitis ulcerativa, en los que se ha reportado una prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral entre 8% y 27% (Laranjeira y cols., 2015; Muhvić-Urek y cols., 2016; Oviedo y cols., 2017).

La úlcera recurrente oral fue la lesión de mucosa oral más frecuente en NNA con colitis ulcerativa, siendo descrita en un rango entre 3,2% y 18,7%. Similares resultados se han reportado en estudios de población adulta con colitis ulcerativa, los cuales han descrito prevalencias entre 5,8% a 25% (Zervou y cols., 2004; Lisciandrano y cols., 1996; Katz y cols., 2003; Elahi y cols., 2012).

Un único estudio evaluó distintas lesiones de mucosa oral en 25 pacientes con colitis ulcerativa, describiendo una frecuencia relativa de 12,5% de queilitis angular y 3,1% de herpes (Klichowska-Palonka y cols., 2021). La prevalencia de queilitis angular fue menor a lo reportado en un estudio realizado en 15 adultos con colitis ulcerativa, que describió una prevalencia de 27% (Zervou y cols., 2004). Pocos reportes de casos han descrito la presencia de herpes oral en pacientes con colitis ulcerativa (Prendiville y cols., 1994; Phadke y cols., 2016; Jansen y cols., 2016), aunque se ha planteado que la terapia inmunosupresora aumentaría el riesgo de infecciones por virus herpes y predispondría a formas más severas de la infección en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Long y cols., 2013). Se deben realizar más estudios que aborden distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en pacientes con colitis ulcerativa para conocer con mayor certeza la frecuencia con la que se presentan estas alteraciones.

La patogénesis de las manifestaciones orales en enfermedades inflamatorias intestinales aún se desconoce, sin embargo, se ha descrito que la presencia de estas manifestaciones orales podría estar relacionada con lesiones correspondientes a la enfermedad misma, con deficiencias nutricionales secundarias a una malabsorción o con complicaciones del tratamiento farmacológico (Klichowska-Palonka y cols., 2021). Un estudio reciente en pacientes adultos muestra diferencias en la microbiota de pacientes con enfermedad de Crohn en comparación con pacientes sanos, y ha descrito que su composición podría estar asociada a la aparición de manifestaciones orales (Hu y cols., 2022).

7.2. Enfermedad celíaca

A diferencia de las otras enfermedades gastrointestinales incluidas en este estudio, los estudios que abordaron lesiones y condiciones de mucosa oral en población infantil y adolescente con enfermedad celíaca fueron mayoritariamente analíticos, lo que permite investigar y establecer asociaciones en relación con la presencia de lesiones y condiciones de mucosa oral. La realización de este tipo de estudios que requieren una mayor muestra se podría ver favorecida debido a la mayor prevalencia de enfermedad celíaca respecto de las otras enfermedades, la cual se ha estimado en un 1,4% a nivel global, y se ha observado al aumento en diferentes regiones del mundo (Singh y cols., 2018). Además, estudios de cohortes han descrito que la mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los 10 años de edad (Liu y cols., 2017; Aronsson y cols., 2019), lo que también contribuiría a la posibilidad de incluir una mayor población infantil y adolescente en los distintos estudios. Los estudios que abordaron población celíaca estuvieron enfocados principalmente en úlcera recurrente oral y el diagnóstico de lesiones y condiciones de mucosa oral fue realizado mayoritariamente por odontólogos.

Los 2 reportes de casos incluidos describieron la presencia de lesiones orales en pacientes adolescentes detectadas en la atención odontológica, que conllevaron al diagnóstico de enfermedad celíaca, constituyendo la única manifestación de esta patología (Erriu y cols., 2012; Mandic y cols., 2020), destacando la importancia

que puede tomar el examen de la cavidad oral para detectar estas manifestaciones y contribuir al diagnóstico de la enfermedad celíaca en adolescentes, incluso en ausencia de síntomas gastrointestinales.

La prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral en niñas, niños y adolescentes con enfermedad celíaca fue descrita entre 8% y 69%, y en 4 estudios no se observó la presencia de lesiones de mucosa oral. En adultos con enfermedad celíaca los estudios que abarcan manifestaciones orales son escasos en comparación a los estudios realizados en niños y adolescentes, y se ha descrito una prevalencia de lesiones y condiciones de mucosa oral entre 19,8% y 37,3% (Sood y cols., 2003; Nieri y cols., 2017; Ahmed y cols., 2021).

Al igual que en enfermedades inflamatorias intestinales, la prevalencia de manifestaciones orales presentó valores ampliamente variables entre los distintos estudios, lo que podría producirse por diferencias metodológicas, tanto en el diagnóstico de lesiones, donde algunos estudios solo consideraron el examen clínico mientras algunos incluyeron también datos recopilados en la anamnesis para el diagnóstico, como también en la selección de participantes, en los cuales el efecto de una dieta libre de gluten podría causar diferencias en la prevalencia de manifestaciones orales, aunque la evidencia al respecto no ha sido concluyente (Wray, 1981; Hunter y cols., 1993, Shakeri y cols., 2009).

De los 19 estudios de casos y controles incluidos, 13 encontraron que la frecuencia de lesiones y condiciones en mucosa oral fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad celíaca en comparación con el grupo control, lo que refuerza la hipótesis de una asociación entre lesiones de mucosa oral y enfermedad celíaca. Sin embargo, estudios que han investigado cohortes de pacientes que presentaron úlceras recurrentes orales han descrito que de un 1,2% a 5% de ellos fueron diagnosticados enfermedad celíaca y han sugerido que, en ausencia de otros síntomas, el examen de mucosa oral tiene un valor clínico limitado en la detección de enfermedad celíaca, aunque estos estudios han sido realizados principalmente en adultos (Ferguson y cols., 1980; Yaşar y cols., 2012). También, se debe considerar que las lesiones y condiciones de mucosa oral se

han asociado a otras enfermedades sistémicas, por lo que esta asociación no puede considerarse como específica (Campisi y cols., 2008).

La lesión de mucosa oral más frecuente en pacientes con enfermedad celíaca fue la úlcera recurrente oral, cuya prevalencia varió de 8% a 69% en los distintos estudios y mostró una prevalencia significativamente mayor respecto a pacientes sanos en 4 estudios (Campisi y cols., 2007; Costacurta y cols., 2010; Ouda y cols., 2010; Macho y cols., 2019). Los estudios incluidos sugieren una mayor prevalencia de úlcera recurrente oral en pacientes con enfermedad celíaca respecto a pacientes sanos, por lo que la detección temprana de esta lesión en niños y adolescentes y su derivación al pediatra o gastroenterólogo podría contribuir al diagnóstico precoz de enfermedad celíaca (Ertekin y cols., 2012; De Carvalho y cols., 2015; Dane y cols., 2016).

Otra de las lesiones y condiciones de mucosa observadas en población infantil y adolescente con enfermedad celíaca fue glositis atrófica, con una prevalencia descrita entre 3,3% y 14% en los distintos estudios, pero sin reportar diferencias significativas en comparación al grupo de pacientes sanos (Costacurta y cols., 2010; Bramanti y cols., 2014; Macho y cols., 2019). En población adulta un caso clínico reportó una asociación entre glositis atrófica y enfermedad celíaca (Pastore y cols., 2017), y un estudio de casos y controles que incluyó pacientes de 3 a 86 años describió una prevalencia de 3,9% en pacientes con enfermedad celíaca, sin diferencias significativas con el grupo control (Lähteenoja y cols., 1998).

La prevalencia de quelitis angular fue descrita con una prevalencia entre 6% y 12% en niñas, niños y adolescentes con enfermedad celíaca, pero tampoco reportó diferencias significativas respecto al grupo control (Ouda y cols., 2010; Bramanti y cols., 2014; Macho y cols., 2019). En adultos, esta asociación no ha sido abordada en la literatura.

La frecuencia relativa de lengua geográfica en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca fue descrita entre 6,6% y 10% en los estudios incluidos, aunque ningún estudio describió una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lengua geográfica y enfermedad celíaca (Bramanti y cols., 2014; Macho y cols., 2019; Zoumpoulakis y cols., 2019). Un estudio realizado en

adultos con lengua geográfica sin historia de enfermedad celíaca describió un 15% de incidencia de enfermedad celíaca confirmada por biopsia de duodeno en estos pacientes, sugiriendo que el examen clínico oral y específicamente la detección de lengua geográfica puede contribuir a un diagnóstico temprano de enfermedad celíaca, especialmente en pacientes con formas atípicas o silentes de la enfermedad (Cigic y cols., 2016).

La glositis romboidal media fue descrita en un solo estudio, observándose un prevalencia de 8% en pacientes con enfermedad celíaca, sin diferencias significativas respecto al grupo control (Ouda y cols., 2010).

Se requieren más estudios que aborden distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca para establecer con más certeza la frecuencia con que se observan estas patologías en esta población.

La etiología de las lesiones de mucosa oral en pacientes con enfermedad celíaca no se ha establecido con certeza, pero se ha planteado que podrían ser una manifestación directa de la enfermedad o bien, un efecto indirecto debido a malabsorción (Krzywicka y cols., 2014). Aunque la porción proximal de la mucosa intestinal es la principal involucrada en la enfermedad celíaca, la activación de las células T impulsada por el gluten puede presentarse también en cualquier otra parte del tracto gastrointestinal, incluyendo la boca, lo que podría explicar la presencia de lesiones de mucosa oral como manifestación directa de la enfermedad celíaca (Cigic y cols., 2016). Por otra parte, en pacientes con enfermedad celíaca la absorción de hierro se ve reducida debido a que este proceso se desarrolla principalmente en el duodeno proximal, porción que generalmente se ve afectada en esta enfermedad. Esta deficiencia de hierro se ha planteado como una posible causa de lesiones de mucosa oral en pacientes con enfermedad celíaca, ya que se ha asociado a una atrofia de la mucosa oral, debido a que este elemento es esencial para la función de las células epiteliales orales, lo que podría asociarse a manifestaciones orales como úlcera recurrente oral, glositis atrófica y lengua geográfica (Talarico y cols., 2021). También, se ha

planteado que factores inmunológicos y genéticos estarían involucrados en la etiología de lesiones de mucosa oral (Pastore y cols., 2008).

Considerando los hallazgos de esta revisión, donde se observó una alta prevalencia de manifestaciones orales en niñas, niños y adolescentes con enfermedad celíaca, con diferencia significativas respecto a pacientes sanos, las lesiones y condiciones pueden constituir un marcador potencial de la enfermedad, por lo que su detección en el examen de mucosa oral puede contribuir y ser una herramienta para el diagnóstico temprano de pacientes con enfermedad celíaca. Aunque la evidencia es insuficiente para recomendar exámenes para la detección de enfermedad celíaca de forma rutinaria en todos los pacientes con condiciones y lesiones de mucosa oral, se debe considerar la enfermedad celíaca como parte del diagnóstico diferencial cuando se observan estas lesiones y condiciones de mucosa oral en pacientes pediátricos (Pastore y cols., 2008). Además, se ha descrito que casi un 50% de los pacientes no presentan síntomas gastrointestinales al momento del diagnóstico de enfermedad celíaca, por lo que se ha sugerido que el examen de mucosa oral puede ser una herramienta diagnóstica especialmente relevante en estos casos (Carroccio y cols., 1998; Costacurta y cols., 2010).

7.3 Síndrome de Peutz Jeghers

El síndrome de Peutz – Jeghers es un síndrome de poliposis poco frecuente, cuya prevalencia se ha estimado entre 0,0005% y 0,002% (Tacheci y cols., 2021), lo que se condice con la escasa literatura que abarcó manifestaciones orales en pacientes con esta enfermedad. Solo 7 de los estudios incluidos en esta revisión abarcaron este síndrome, y la totalidad de ellos fueron reportes de casos que describieron la presencia de pigmentaciones en mucosa oral. Una de las características clínicas para el diagnóstico del Síndrome de Peutz – Jeghers son las pigmentaciones mucocutáneas, que usualmente aparecen en la infancia y constituyen la primera manifestación de la enfermedad (Nevozinskaya y cols., 2019). Estas pigmentaciones aparecen como manchas planas, grisáceas o marrones de hasta 4 milímetros de tamaño en labios y mucosa oral con más

frecuencia, pero también pueden aparecer en nariz, manos, pies y en la región genital (Pereira y cols., 2005). En el 100% de los estudios incluidos, el diagnóstico de síndrome de Peutz- Jeghers fue realizado posterior al hallazgo de pigmentaciones en mucosa oral, y en un 75% estas se presentaron en ausencia de síntomas gastrointestinales. Aunque el síndrome de Peutz- Jeghers tiene un prevalencia muy baja, la detección de pigmentaciones en mucosa oral durante la atención odontológica, en conjunto con una buena historia clínica que recopile antecedentes familiares y/o síntomas gastrointestinales, puede contribuir al diagnóstico temprano del síndrome y una derivación oportuna de los pacientes pediátricos. La evidencia de manifestaciones orales en pacientes con síndrome de Peutz- Jeghers es limitada, y solo se enfocó en la presencia de manchas melánicas, por lo que sería útil que estudios futuros investigaran otras lesiones y condiciones de mucosa oral que puedan presentarse en NNA con este síndrome.

7.4. Limitaciones del estudio

En este estudio la búsqueda estuvo limitada a las bases de datos electrónicas MEDLINE, Scopus, Web of science, SciELO, LILACS y Epistemonikos, por lo tanto, es posible que no se hayan identificado todos los estudios realizados en este campo, especialmente los artículos publicados en revistas locales no indexadas. Además, el idioma de los estudios incluidos estuvo restringido a inglés, portugués y español, por lo que artículos en idiomas distintos fueron excluidos de esta revisión.

Otra limitación de este estudio fue la variabilidad metodológica de los estudios incluidos, que, aunque permitió incluir una mayor cantidad de evidencia, al ser muy amplia dificultó la comparación y síntesis de resultados para establecer conclusiones respecto al tema. Por último, debido a la metodología exploratoria de esta revisión, no se realizó una evaluación del riesgo de sesgo de cada artículo, lo que podría limitar la validez de los resultados presentados.

8. CONCLUSIONES

La evidencia disponible respecto a manifestaciones en mucosa oral de niñas, niños y adolescentes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca y síndrome de Peutz- Jeghers fue mayoritariamente descriptiva, concentrada en enfermedad de Crohn y enfermedad celíaca y evaluó principalmente úlcera recurrente oral.

Los estudios incluidos describieron una prevalencia de condiciones y lesiones de mucosa oral de 0,7% a 58% en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn.

En pacientes pediátricos con colitis ulcerativa se describió una prevalencia de condiciones y lesiones de mucosa oral entre 3,2% y 18,7%.

La prevalencia de condiciones y lesiones de mucosa oral en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca se describió entre 8% y 69%, y fue significativamente mayor en este grupo en comparación a pacientes sanos.

Según los estudios incluidos, la lesión de mucosa oral más prevalente en niños con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y enfermedad celíaca fue la úlcera recurrente oral.

La única condición de mucosa oral descrita en población infantil y adolescente con síndrome de Peutz- Jeghers fueron las manchas melánicas.

Esta revisión exploratoria sugiere que lesiones y condiciones de mucosa oral pueden constituir manifestaciones de enfermedades gastrointestinales en niñas, niños y adolescentes, y su detección durante la atención odontológica podría contribuir al diagnóstico temprano de enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca y síndrome de Peutz Jeghers, considerando la historia clínica de cada paciente y la presencia de síntomas gastrointestinales.

Se requieren estudios de mayor nivel de evidencia que evalúen las distintas lesiones y condiciones de mucosa oral en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad celíaca y síndrome de Peutz- Jeghers, para conocer con mayor certeza la frecuencia de manifestaciones de mucosa oral en esta población y la posible asociación con las enfermedades gastrointestinales.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Inflammatory bowel disease. *The New England journal of medicine*, 361(21), 2066–2078
- Ahmad, I., & Owens, D. (2001) Granulomatous cheilitis and Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*, 15(4), 273-275.
- Ahmed, A., Singh, A., Kajal, S., Chauhan, A., Rajput, M. S., Banyal, V., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2021). Dental enamel defects and oral cavity manifestations in Asian patients with celiac disease. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 40(4), 402–409.
- Al-Hamad, A., Porter, S., & Fedele, S. (2015). Orofacial Granulomatosis. *Dermatologic clinics*, 33(3), 433–446.
- Al-Hussaini, A. A., Machida, H. M., & Butzner, J. D. (2003). Crohn's disease and cheilitis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 17(7), 445–447.
- Al-Rimawi, H. S., Hammad, M. M., Raweily, E. A., & Hammad, H. M. (1998). Pyostomatitis vegetans in childhood. *European journal of pediatrics*, 157(5), 402–405.
- Alsadat, F. A., Alamoudi, N. M., El-Housseiny, A. A., Felemban, O. M., Dardeer, F. M., & Saadah, O. I. (2021). Oral and dental manifestations of celiac disease in children: a case-control study. *BMC oral health*, 21(1), 669.
- Amadori, F., Bardellini, E., Conti, G., & Majorana, A. (2017). Oral mucosal lesions in teenagers: a cross-sectional study. *Italian journal of pediatrics*, 43(1), 50.
- Ananthakrishnan A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(4), 205–217.
- Antunes, H., Patraquim, C., Baptista, V., & Silva Monteiro, L. (2015). Oral manifestations of Crohn's disease. *BMJ case reports*, 2015, bcr2015212300.

Arendorf, T. M., & van der Ross, R. (1996). Oral soft tissue lesions in a black pre-school South African population. *Community dentistry and oral epidemiology*, 24(4), 296–297.

Arksey, H. y O'Malley L. (2007). Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol* 8(1) 19-31.

Aromataris E, Munn Z (2020). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI

Avery, J. y Chiego, D. (2007). *Principios de histología y embriología bucal con orientación clínica*. (3a ed.). Editorial Elsevier Mosby.

Bandyopadhyay, D., Bandyopadhyay, S., Ghosh, P., De, A., Bhattacharya, A., Dhali, G. K., & Das, K. (2015). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: Prevalence and predictors in Indian patients. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 34(5), 387–394.

Bardasi, G., Romagnoli, A., Foschini, M. P., Mantovani, A., & Alvisi, P. (2020). Pyostomatitis vegetans in a pediatric patient with ulcerative colitis: case report of a rare pediatric inflammatory bowel disease extraintestinal manifestation and review of the literature. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 32(7), 889–892.

Beniwal, N., Ameta, G., & Chahar, C. K. (2017). Celiac Disease in Children with Severe Acute Malnutrition (SAM): A Hospital Based Study. *Indian journal of pediatrics*, 84(5), 339–343.

Bernstein, M. L., & McDonald, J. S. (1978). Oral lesions in Crohn's disease: report of two cases and update of the literature. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 46(2), 234–245.

Berzin, D., Lahad, A., Weiss, B., Barzilai, A., & Greenberger, S. (2021). Inflammatory bowel disease presenting with pyodermitis-pyostomatitis vegetans in a pediatric patient: A case report and review of the literature. *Pediatric dermatology*, 38(4), 868–871.

Bessa, C. F., Santos, P. J., Aguiar, M. C., & do Carmo, M. A. (2004). Prevalence of oral mucosal alterations in children from 0 to 12 years old. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 33(1), 17–22.

Bıçak, D. A., Urgancı, N., Akyüz, S., Usta, M., Kızılkın, N. U., Alev, B., & Yarat, A. (2018). Clinical evaluation of dental enamel defects and oral findings in coeliac children. *European oral research*, 52(3), 150–156.

Birgitte A., & Deleuran, M. (2014). Orofacial granulomatosis in children can be the initial manifestation of systemic disease: a presentation of two cases. *Dermatology Reports*, 6, 5039.

Bogenrieder, T., Rogler, G., Vogt, T., Landthaler, M., & Stolz, W. (2003). Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 206(3), 273–278.

Bolgül, B., Arslanoğlu, Z., Tümen, E., Yavuz, I., Çelenk, S., Atakuk, F. (2009). Significance of Oral Symptoms in Early Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences* 29(3), 599-604.

Bramanti, E., Cicciù, M., Matakana, G., Costa, S., & Magazzù, G. (2014). Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study. *Gastroenterology research and practice*, 2014, 934159.

Brook, I. M., King, D. J., & Miller, I. D. (1983). Chronic granulomatous cheilitis and its relationship to Crohn's disease. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 56(4), 405–408.

Bruscino, N., Arunachalam, M., Galeone, M., Scarfi, F., Maio, V., & Difonzo, E. M. (2012). Lip swelling as initial manifestation of Crohn's disease. *Archives of disease in childhood*, 97(7), 647.

Campbell, H., Escudier, M., Patel, P., Nunes, C., Elliott, T. R., Barnard, K., Shirlaw, P., Poate, T., Cook, R., Milligan, P., Brostoff, J., Mentzer, A., Lomer, M. C.,

Challacombe, S. J., & Sanderson, J. D. (2011). Distinguishing orofacial granulomatosis from crohn's disease: two separate disease entities?. *Inflammatory bowel diseases*, 17(10), 2109–2115.

Campisi, G., Di Liberto, C., Carroccio, A., Compilato, D., Iacono, G., Procaccini, M., Di Fede, G., Lo Muzio, L., Craxi, A., Catassi, C., & Scully, C. (2008). Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 40(2), 104–107.

Campisi, G., Di Liberto, C., Iacono, G., Compilato, D., Di Prima, L., Calvino, F., Di Marco, V., Lo Muzio, L., Sferrazza, C., Scalici, C., Craxì, A., & Carroccio, A. (2007). Oral pathology in untreated coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(11-12), 1529–1536.

Cantekin, K., Arslan, D., & Delikan, E. (2015). Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease. *Pakistan journal of medical sciences*, 31(3), 606–609.

Capodiferro, S., Maiorano, E., Limongelli, L., Tempesta, A., & Favia, G. (2019). Cheilitis and gingivitis as first signs of Crohn's disease in a pediatric patient. *Clinical case reports*, 7(2), 387–388.

Carr D. (1974). Granulomatous cheilitis in Crohn's disease. *British medical journal*, 4(5945), 636.

Carroccio, A., Iannitto, E., Cavataio, F., Montalto, G., Tumminello, M., Campagna, P., Lipari, M. G., Notarbartolo, A., & Iacono, G. (1998). Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Digestive diseases and sciences*, 43(3), 673–678.

Castillo-Contreras, Ofelia, & Flores-Flores, Claudio. (2019). Mortalidad por enfermedades digestivas no neoplásicas en la población adulta del Perú, 2010 - 2015. *Anales de la Facultad de Medicina*, 80(1), 39-44.

- Chan, J., Chao, A., Cheung, V., Wong, S., Tang, W., Wu, J., Chan, H., Chan, F., Sung, J., & Ng, S. C. (2019). Gastrointestinal disease burden and mortality: A public hospital-based study from 2005 to 2014. *Journal of gastroenterology and hepatology*, *34*(1), 124–131.
- Chan, S. W., Scully, C., Prime, S. S., & Eveson, J. (1991). Pyostomatitis vegetans: oral manifestation of ulcerative colitis. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, *72*(6), 689–692.
- Chang, J., Li, C. C., Ahtari, M., & Stoufi, E. (2019). Crohn's disease initiated with extraintestinal features. *BMJ case reports*, *12*(4), e229916.
- Chen, K. L., Diiorio, D. A., Chiu, Y. E., & Sokumbi, O. (2020). Pediatric patients with orofacial granulomatosis likely to subsequently develop intestinal Crohn's disease: Brief Report. *Pediatric dermatology*, *37*(6), 1162–1164.
- Cheng, J., Malahias, T., Brar, P., Minaya, M. T., & Green, P. H. (2010). The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *Journal of clinical gastroenterology*, *44*(3), 191–194.
- Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. W., & Gonsalves, W. C. (2010). Oral manifestations of systemic disease. *American family physician*, *82*(11), 1381–1388.
- Chu, H. P., Logarajah, V., Tan, N., & Phua, K. B. (2013). Paediatric inflammatory bowel disease in a multiracial Asian country. *Singapore medical journal*, *54*(4), 201–205.
- Cigic, L., Galic, T., Kero, D., Simunic, M., Medvedec Mikic, I., Kalibovic Govorko, D., & Biocina Lukenda, D. (2016). The prevalence of celiac disease in patients with geographic tongue. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, *45*(10), 791–796.

Cohen, S., Padlipsky, J., & Yerushalmy-Feler, A. (2020). Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease. *European journal of clinical nutrition*, 74(5), 691–697.

Colaci R, Sfasciotti G. (2013) Most common oral mucosal lesions in children: Prevalence and differential diagnosis. *WebmedCentral Dentistry* 4(12): WMC004483.

Costacurta, M., Maturo, P., Bartolino, M., & Docimo, R. (2010). Oral manifestations of coeliac disease.: A clinical-statistic study. *ORAL & implantology*, 3(1), 12–19.

Crippa, R., Zuccotti, G. V., & Mantegazza, C. (2016). Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 2: Crohn's disease. *European journal of paediatric dentistry*, 17(2), 164–166.

Daley, T. D., & Armstrong, J. E. (2007). Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Canadian journal of gastroenterology*, 21(4), 241–244.

Dane, A., & Gürbüz, T. (2016). Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish paediatric patients. *European journal of paediatric dentistry*, 17(1), 53–56.

de Carvalho, F. K., de Queiroz, A. M., Bezerra da Silva, R. A., Sawamura, R., Bachmann, L., Bezerra da Silva, L. A., & Nelson-Filho, P. (2015). Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 119(6), 636–643.

de Castro López, M. J., Illade Quinteiro, L., Martínón Torres, F., & Cutrín Prieto, J. M. (2013). Read my lips: oral manifestations of systemic diseases. *The Journal of pediatrics*, 163(6), 1784–1785.

de Oliveira, L. J., Torriani, D. D., Correa, M. B., Peres, M. A., Peres, K. G., Matijasevich, A., Dos Santos, I., Barros, A. J., Demarco, F. F., & Tarquinio, S. B. (2015). Oral mucosal lesions' impact on oral health-related quality of life in preschool children. *Community dentistry and oral epidemiology*, 43(6), 578–585.

- dos Santos, P. J., Bessa, C. F., de Aguiar, M. C., & do Carmo, M. A. (2004). Cross-sectional study of oral mucosal conditions among a central Amazonian Indian community, Brazil. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 33(1), 7–12.
- Dotson, J. L., Hyams, J. S., Markowitz, J., LeLeiko, N. S., Mack, D. R., Evans, J. S., Pfefferkorn, M. D., Griffiths, A. M., Otley, A. R., Bousvaros, A., Kugathasan, S., Rosh, J. R., Keljo, D., Carvalho, R. S., Tomer, G., Mamula, P., Kay, M. H., Kerzner, B., Oliva-Hemker, M., Langton, C. R., & Crandall, W. (2010). Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease and their relation to disease type and severity. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 51(2), 140–145.
- Dummer, W., Lurz, C., Jeschke, R., Meissner, M., Rose, C., & Bröcker, EB. (1999). Granulomatosis Cheilitis and Crohn's disease in a 3-year-old boy. *Pediatric Dermatology* 16(1), 39-42.
- Dunlap, C. L., Friesen, C. A., & Shultz, R. (1997). Chronic stomatitis: an early sign of Crohn's disease. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 128(3), 347–348.
- Dupuy, A., Cosnes, J., Revuz, J., Delchier, J. C., Gendre, J. P., & Cosnes, A. (1999). Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Archives of dermatology*, 135(4), 439–442.
- Eckel, A., Lee, D., Deutsch, G., Maxin, A., & Oda, D. (2017). Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(7), e934–e938.
- Ejeil, A. L., Thomas, A., Mercier, S., & Moreau, N. (2014). Unusual gingival swelling in a 4-year-old child. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 118(6), 627–631.

- Elahi, M., Telkabadi, M., Samadi, V., & Vakili, H. (2012). Association of oral manifestations with ulcerative colitis. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 5(3), 155–160.
- Erriu, M., Abbate, G. M., Pili, F. M., Novara, F., Orrù, G., Montaldo, C., Piras, V., & Levrini, L. (2013). Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study. *Autoimmune diseases*, 2013, 389590.
- Erriu, M., Canargiu, F., Orrù, G., Garau, V., & Montaldo, C. (2012). Idiopathic atrophic glossitis as the only clinical sign for celiac disease diagnosis: a case report. *Journal of medical case reports*, 6, 185.
- Ertekin, V., Sümbüllü, M., Tosun, M., Selimoğlu, M., Kara, M., and Kilic, N. (2012). Oral findings in children with celiac disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 42(4), 613-617.
- Everhart, J. E., & Ruhl, C. E. (2009). Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 136(2), 376–386.
- Favia, G., Limongelli, L., Tempesta, A., Maiorano, E., & Capodiferro, S. (2020). Oral lesions as first clinical manifestations of Crohn's disease in paediatric patients: a report on 8 cases. *European journal of paediatric dentistry*, 21(1), 66–69.
- Ferraz, E. G., Campos, E.deJ., Sarmiento, V. A., & Silva, L. R. (2012). The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. *Pediatric dentistry*, 34(7), 485–488.
- Field, E. A., & Tyldesley, W. R. (1989). Oral Crohn's disease revisited--a 10-year-review. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, 27(2), 114–123.
- Figuroa C, C., Quera P, R., Valenzuela E, J., & Jensen B, C. (2005). Enfermedades inflamatorias intestinales: experiencia de dos centros chilenos [Inflammatory bowel disease: experience of two Chilean centers]. *Revista médica de Chile*, 133(11), 1295–1304.

- Gagoh, O. K., Qureshi, R. M., & Hendrickse, M. T. (1999). Recurrent buccal space abscesses: a complication of Crohn's disease. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 88(1), 33–36.
- Galbraith, S. S., Drolet, B. A., Kugathasan, S., Paller, A. S., & Esterly, N. B. (2005). Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. *Pediatrics*, 116(3), e439–e444.
- Gale, G., Östman, S., Rekabdar, E., Torinsson Naluai, Å., Högkil, K., Hasséus, B., Saalman, R., & Jontell, M. (2015). Characterisation of a Swedish cohort with orofacial granulomatosis with or without Crohn's disease. *Oral diseases*, 21(1), e98–e104.
- Gale, G., Sigurdsson, G. V., Östman, S., Malmborg, P., Högkil, K., Hasséus, B., Jontell, M., & Saalman, R. (2016). Does Crohn's Disease with Concomitant Orofacial Granulomatosis Represent a Distinctive Disease Subtype?. *Inflammatory bowel diseases*, 22(5), 1071–1077.
- Galvin, S., Flint, S. R., Toner, M. E., Healy, C. M., & Ekanayake, K. (2018). Oral lymphangiectasias and Crohn's disease: two case reports. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 126(1), e31–e34.
- Gavioli, C. F. B., Florezi, G. P., Dabronzo, M. L. D., Jiménez, M. R., Nico, M. M. S., & Lourenço, S. V. (2021). Orofacial Granulomatosis and Crohn Disease: Coincidence or Pattern? A Systematic Review. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 237(4), 635–640.
- GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Infectious diseases*, 18(11), 1211–1228.
- Georgescu, E. F., Stănescu, L., Simionescu, C., Georgescu, I., Ionescu, R., & Florescu, G. (2008). Peutz-Jeghers syndrome: case report and literature review. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*, 49(2), 241–245.

- Georgeses, C., Huang, J., Avarbock, A., Harp, J., & Magro, C. (2018). Orofacial granulomatosis and erythema multiforme in an adolescent with Crohn's disease. *Pediatric dermatology*, 35(5), e294–e297.
- Ghandour, K., & Issa, M. (1991). Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 72(5), 565–567.
- Giaccaglia, F., Tomasin, M., Angelini, A., & Bacci, C. (2021). Gingival manifestation of Crohn's disease in a paediatric patient: A case report. *Oral Sur*, 00,1–4.
- Gibson, J., Wray, D., & Bagg, J. (2000). Oral staphylococcal mucositis: A new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 89(2), 171–176.
- Girlich, C., Bogenrieder, T., Palitzsch, K. D., Schölmerich, J., & Lock, G. (2002). Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 14(8), 873–876.
- Gómez, J., & Calleja, E. (2007) Consecuencias dentales después del tratamiento quirúrgico en un paciente con síndrome de Peutz-Jeghers. *Revista ADM* 64(5), 208-210.
- Gómez, M.E. y Campos, A. (2009). *Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental*. (3ª ed.). Editorial médica Panamericana.
- González M. (2002). Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). *Revista chilena de pediatría*, 73(5), 508-510.
- Grant, MJ., Booth A. (2009). A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J* 26, 91- 108.
- Greninger, D. A., Yoon, M. K., Bloomer, M. M., Keyser, R., & Kersten, R. C. (2012). Extraintestinal Crohn disease causing bilateral nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 28(2), e55–e56.

Greuter, T., Bertoldo, F., Rechner, R., Straumann, A., Biedermann, L., Zeitz, J., Misselwitz, B., Scharl, M., Rogler, G., Safroneeva, E., Ali, R. A. R., Braegger, C., Heyland, K., Mueller, P., Nydegger, A., Petit, L. M., Schibli, S., Furlano, R. I., Spalinger, J., Schäppi, M., & Swiss IBD Cohort Study Group (2017). Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Prevalence, Presentation, and Anti-TNF Treatment. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *65*(2), 200–206.

Gupta, N., Bostrom, A. G., Kirschner, B. S., Ferry, G. D., Winter, H. S., Baldassano, R. N., Gold, B. D., Abramson, O., Smith, T., Cohen, S. A., & Heyman, M. B. (2007). Gender differences in presentation and course of disease in pediatric patients with Crohn disease. *Pediatrics*, *120*(6), e1418–e1425.

Gupta, N., Lustig, R. H., Andrews, H., Gokhale, R., Goyal, A., Patel, A. S., Guthery, S., Sylvester, F., Siebold, L., & Leu, C. S. (2021). Clinical Variables Associated With Statural Growth in Pediatric Crohn's Disease Differ by Sex (The Growth Study). *Inflammatory bowel diseases*, *27*(6), 751–759.

Gútierrez, R. & Alberto, H. (2003). Enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, *18*(1), 24-41

Hammer, G. & McPhee, S. (2014). *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine*. (7a ed.). McGraw-Hill Education.

Harty, S., Fleming, P., Rowland, M., Crushell, E., McDermott, M., Drumm, B., & Bourke, B. (2005). A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, *3*(9), 886–891.

Hoekman, D. R., Roelofs, J. J., van Schuppen, J., Schonenberg-Meinema, D., D'Haens, G. R., & Benninga, M. A. (2016). Case report of cheilitis granulomatosa and joint complaints as presentation of Crohn's disease. *Clinical journal of gastroenterology*, *9*(2), 73–78.

Hong, C., Dean, D. R., Hull, K., Hu, S. J., Sim, Y. F., Nadeau, C., Gonçalves, S., Lodi, G., & Hodgson, T. A. (2019). World Workshop on Oral Medicine VII: Relative

frequency of oral mucosal lesions in children, a scoping review. *Oral diseases*, 25 Suppl 1, 193–203.

Howell, J. L., Bussell, R. M., Hegarty, A. M., & Zaitoun, H. (2012). Service evaluation of patients with orofacial granulomatosis and patients with oral Crohn's disease attending a paediatric oral medicine clinic. *European archives of paediatric dentistry: official journal of the European Academy of Paediatric Dentistry*, 13(4), 191–196.

Hu, S., Mok, J., Gowans, M., Ong, D. E. H., Hartono, J. L., & Lee, J. W. J. (2022). Oral Microbiome of Crohn's Disease Patients With and Without Oral Manifestations. *Journal of Crohn's & colitis*, 16(10), 1628–1636.

Huang, M. L., Wu, Y. Q., & Ruan, W. H. (2020). A rare case of pediatric Crohn's disease and alveolar bone loss: a report and review. *Translational pediatrics*, 9(5), 720–725.

Huber M. A. (2008). Gastrointestinal illnesses and their effects on the oral cavity. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 20(4), 625–634.

Hung, H. H., Lee, H. C., Yeung, C. Y., Wang, N. L., Tang, T. Y., Winter, H. S., Kelsen, J. R., & Jiang, C. B. (2021). Importance of early detection of infantile inflammatory bowel disease with defective IL-10 pathway: A case report. *Medicine*, 100(21), e25868.

Hunter, I. P., Ferguson, M. M., Scully, C., Galloway, A. R., Main, A. N., & Russell, R. I. (1993). Effects of dietary gluten elimination in patients with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 75(5), 595–598.

Jaffe, K., Ter Horst, E., Gunn, L. H., Zambrano, J. D., & Molina, G. (2020). A network analysis of research productivity by country, discipline, and wealth. *PLoS one*, 15(5), e0232458.

Jaime F, Riutort MC, Alvarez-Lobos M, Hoyos-Bachiloglu R, Camargo CA, Borzutzky A. (2017) Solar radiation is inversely associated with inflammatory bowel disease admissions. *Scand J Gastroenterol*; 52(6e7):730e7.

Jajam, M., Bozzolo, P., & Niklander, S. (2017). Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 9(10), e1242–e1248.

Jang, H. J., Suh, H. R., Choi, S., Hong, S. J., Cho, S. M., Choi, K. H., Choe, B. H., Kang, B., & Crohn's and Colitis Association in Daegu-Gyeongbuk (CCAiD) (2021). Severe Disease Activity Based on the Paris Classification Is Associated with the Development of Extraintestinal Manifestations in Korean Children and Adolescents with Ulcerative Colitis. *Journal of Korean medical science*, 36(44), e278.

Jansen, L., Vos, X. G., & Löwenberg, M. (2016). Herpes simplex induced necrotizing tonsillitis in an immunocompromised patient with ulcerative colitis. *World journal of clinical cases*, 4(2), 60–62.

Jennings, V. C., Williams, L., & Henson, S. (2015). Orofacial granulomatosis as a presenting feature of Crohn's disease. *BMJ case reports*, 2015, bcr2013203005.

Jose, F. A., Garnett, E. A., Vittinghoff, E., Ferry, G. D., Winter, H. S., Baldassano, R. N., Kirschner, B. S., Cohen, S. A., Gold, B. D., Abramson, O., & Heyman, M. B. (2009). Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 15(1), 63–68.

Kalach, N., Vicent, G., Ginisty, D., Barbet, P., Cosnes, J., & Dupont, C. (2001). Isolated bipolar presentation of Crohn's disease in a child. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 32(1), 86–88.

Kaplan G. G. (2015). The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 12(12), 720–727

Karakoyun, M., Taşci, E., Sezak, M., Yaşar, B., & Çetin, F. (2019). Orofacial Crohn's Disease: A Case Report. *J Pediatr Res*, 6(4), 353-5.

Karlin, S., Karlin, E., Meiller, T., & Bashirelahi, N. (2016). Dental and Oral Considerations in Pediatric Celiac Disease. *Journal of dentistry for children (Chicago, Ill.)*, 83(2), 67–70.

Karthik, R., Karthik, K. S., David, C., Ameerunnisa, & Keerthi, G. (2012). Oral adverse effects of gastrointestinal drugs and considerations for dental management in patients with gastrointestinal disorders. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4(Suppl 2), S239–S241.

Katsanos, K. H., Roda, G., McBride, R. B., Cohen, B., & Colombel, J. F. (2016). Increased Risk of Oral Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 14(3), 413–420.

Katsanos, K. H., Torres, J., Roda, G., Brygo, A., Delaporte, E., & Colombel, J. F. (2015). Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(1), 40–60.

Katz, J., Shenkman, A., Stavropoulos, F., & Melzer, E. (2003). Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease. *Oral diseases*, 9(1), 34–40.

Keiler, S., Tyson, P., & Tamburro, J. (2009). Metastatic cutaneous Crohn's disease in children: case report and review of the literature. *Pediatric dermatology*, 26(5), 604–609.

Khoury, J. M., Bohane, T. D., & Day, A. S. (2005). Is orofacial granulomatosis in children a feature of Crohn's disease?. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 94(4), 501–504.

Kleinman, D. V., Swango, P. A., & Pindborg, J. J. (1994). Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community dentistry and oral epidemiology*, 22(4), 243–253.

Klichowska-Palonka, M., Komsta, A., & Pac-Kożuchowska, E. (2021). The condition of the oral cavity at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease in pediatric patients. *Scientific reports*, 11(1), 21898.

Koeppen, B. & Stanton, B. (2009). *Berne & Levy Physiology*. (6a ed.). Elsevier.

Kong, V. (2018). *Prevalencia de lesiones de mucosa oral en niños atendidos en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile*. [Tesis de grado]. Universidad de Chile.

Köse, O., Güven, G., Özmen, I., Akgün, Ö. M., & Altun, C. (2013). The oral mucosal lesions in pre-school and school age Turkish children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, 27(1), e136–e137.

Kotze, P. G., Underwood, F. E., Damião, A., Ferraz, J., Saad-Hossne, R., Toro, M., Iade, B., Bosques-Padilla, F., Teixeira, F. V., Juliao-Banos, F., Simian, D., Ghosh, S., Panaccione, R., Ng, S. C., & Kaplan, G. G. (2020). Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(2), 304–312.

Krebs K. T. (2011). Case study: aphthous ulcers in a 14-year-old girl. *Pediatric nursing*, 37(3), 115–119.

Krzywicka, B., Herman, K., Kowalczyk-Zajac, M., & Pytrus, T. (2014). Celiac disease and its impact on the oral health status - review of the literature. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 23(5), 675–681.

Kumar. G (2015). *Orban's Oral Histology and Embryology*. (14a ed.). Editorial Elsevier.

Lähteenoja, H., Toivanen, A., Viander, M., Mäki, M., Irjala, K., Rähä, I., & Syrjänen, S. (1998). Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *European journal of oral sciences*, 106(5), 899–906.

Laranjeira, N., Fonseca, J., Meira, T., Freitas, J., Valido, S., & Leitão, J. (2015). Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de gastroenterologia*, *52*(2), 105–110.

Latarjet, M. y Ruiz Liard, A. (2012) *Anatomía Humana Tomo II*. (4a ed.). Editorial Médica panamericana.

Lauritano, D., Boccalari, E., Di Stasio, D., Della Vella, F., Carinci, F., Lucchese, A., & Petruzzi, M. (2019). Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, *9*(3), 77.

Lazzerini, M., Martelossi, S., Cont, G., Bersanini, C., Ventura, G., Fontana, M., Zuin, G., Ventura, A., & Taddio, A. (2015). Orofacial granulomatosis in children: think about Crohn's disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *47*(4), 338–341.

Lebwohl, B., & Rubio-Tapia, A. (2021). Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*, *160*(1), 63–75.

Lebwohl, B., Sanders, D. S., & Green, P. (2018). Coeliac disease. *Lancet (London, England)*, *391*(10115), 70–81.

Lee, Y. J., Kim, Y. J., Won, C. H., Chang, S. E., Lee, M. W., & Choi, J. H. (2017). Nomalike Necrotizing Stomatitis in a Child with Crohn's Disease. *Pediatric dermatology*, *34*(5), e275–e276.

Lisciandrano, D., Ranzi, T., Carrassi, A., Sardella, A., Campanini, M. C., Velio, P., & Bianchi, P. A. (1996). Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, *91*(1), 7–10.

Liu, E., Dong, F., Barón, A. E., Taki, I., Norris, J. M., Frohnert, B. I., & Rewers, M. (2017). High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes. *Gastroenterology*, *152*(6), 1329-1336.

Liu, Z., Bai, X., Zhang, H., Wang, Z., Yang, H., & Qian, J. (2022). Sex-specific comparison of clinical characteristics and prognosis in Crohn's disease: A retrospective cohort study of 611 patients in China. *Frontiers in physiology*, *13*, 972038.

Long, M. D., Martin, C., Sandler, R. S., & Kappelman, M. D. (2013). Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *37*(4), 420–429.

Lourenço, S. V., Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, A. M., & Nico, M. M. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*, *24*(2), 204–207.

Lowe, J.S y Anderson P.G (2015). *Stevens & Lowe's Human Histology*. (4a ed.). Editorial Elsevier Mosby.

Lv, H., Qiao, B., Fang, L., Yang, L., Wang, Q., Wu, S., Ren, P., & Li, L. (2019). Neonatal Crohn's disease with Oral ulcer as the first symptom caused by a compound heterozygote mutation in IL-10RA: a case report. *Hereditas*, *156*, 38.

Macho, V., Manso, M., Silva, D., & Andrade, D. (2019) Does the introduction of gluten-free diet influence the prevalence of oral soft tissue lesions in celiac disease?. *Journal of International Oral Health* *11*(6), 347-352.

Mahadevan, U., & Sandborn, W. J. (2001). Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, *7*(1), 38–42.

Majorana, A., Bardellini, E., Flocchini, P., Amadori, F., Conti, G., & Campus, G. (2010). Oral mucosal lesions in children from 0 to 12 years old: ten years' experience. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, *110*(1), e13–e18.

Malaty, H. M., Abraham, B. P., Mehta, S., Garnett, E. A., & Ferry, G. D. (2013). The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up

population-based cohort study. *Clinical and experimental gastroenterology*, 6, 77–83.

Mandić, J., Radlović, N., Leković, Z., Radlović, V., Dučić, S., Nikolić, D., & Jovičić, O. (2020). Recurrent aphthous stomatitis as the only clinical sign of celiac disease in an obese adolescent – case report and literature review. *Srp Arh Celok Lek*, 148(9-10), 594-596

Mantegazza C., Angiero F., Crippa R., Paglia M. & Zuccotti GV. (2018). An overview on oral manifestations of gastrointestinal disease. *Italian Journal of Dental Medicine*, 3(4), 74-80

Mantegazza, C., Angiero, F., & Zuccotti, G. V. (2016). Oral manifestations of gastrointestinal diseases in children. Part 3: Ulcerative colitis and gastro-oesophageal reflux disease. *European journal of paediatric dentistry*, 17(3), 248–250.

Mina, S. S., Azcurra, A. I., Dorronsoro, S., & Brunotto, M. N. (2008). Alterations of the oral ecosystem in children with celiac disease. *Acta odontologica latinoamericana: AOL*, 21(2), 121–126.

Mina, S., Riga, C., Azcurra, A. I., & Brunotto, M. (2012). Oral ecosystem alterations in celiac children: a follow-up study. *Archives of oral biology*, 57(2), 154–160.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097.

Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H. W., & Kaplan, G. G. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46–e30.

Mondaca, P. (2019). *Caracterización de condiciones y lesiones de mucosa oral en población pediátrica atendida en la Clínica Odontológica de la Universidad de Chile*. [Tesis de Grado]. Universidad de Chile.

Mowat A. M. (2003). Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature reviews. Immunology*, 3(4), 331–341.

Muhvić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., & Mijandrušić-Sinčić, B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 22(25), 5655–5667.

Nanci, A. (2016) *Tens Cate's Oral Histology*. (9a ed.). Editorial Elsevier.

Nevozinskaya, Z., Korsunskaya, I., Sakaniya, L., Perlamutrov, Y., & Sobolev, V. (2019). Peutz-Jeghers syndrome in dermatology. *Acta dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica*, 28(3), 135–137.

Nieri, M., Tofani, E., Defraia, E., Giuntini, V., & Franchi, L. (2017). Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Journal of dentistry*, 65, 1–10.

Ouda, S., Saadah, O., El Meligy, O., & Alaki, S. (2010). Genetic and dental study of patients with celiac disease. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 35(2), 217–223.

Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z. y Elmagarmid, A. (2016) Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* 5 (210).

Oviedo, C, Yañez, M, & Pennacchiotti, V. (2017). Frequency of Oral Manifestation in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Chile. *International journal of odontostomatology*, 11(3), 267-271.

Park, S. Y., Hwang, B. O., Lim, M., Ok, S. H., Lee, S. K., Chun, K. S., Park, K. K., Hu, Y., Chung, W. Y., & Song, N. Y. (2021). Oral-Gut Microbiome Axis in Gastrointestinal Disease and Cancer. *Cancers*, 13(9), 2124.

Pastore, L., Lo Muzio, L., & Serpico, R. (2007). Atrophic glossitis leading to the diagnosis of celiac disease. *The New England journal of medicine*, 356(24), 2547.

Paulsen, F. y Waschke J. (2012) *Sobotta. Atlas de anatomía humana*. (23a ed.). Editorial Elsevier.

- Pereira, C. M., Coletta, R. D., Jorge, J., & Lopes, M. A. (2005). Peutz-Jeghers syndrome in a 14-year-old boy: case report and review of the literature. *International journal of paediatric dentistry*, 15(3), 224–228.
- Pereira, M. S., & Munerato, M. C. (2016). Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases: Two Case Reports. *Clinical medicine & research*, 14(1), 46–52.
- Peters, M. D., Godfrey, C. M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D., & Soares, C. B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *International journal of evidence-based healthcare*, 13(3), 141–146.
- Phadke, V. K., Friedman-Moraco, R. J., Quigley, B. C., Farris, A. B., & Norvell, J. P. (2016). Concomitant herpes simplex virus colitis and hepatitis in a man with ulcerative colitis: Case report and review of the literature. *Medicine*, 95(42), e5082.
- Pineda-Leguízamo, R., Miranda-Novales, G., & Villasís-Keever, M. (2018). La importancia de los reportes de casos clínicos en la investigación. *Revista alergia México*, 65(1), 92-98.
- Pittock, S., Drumm, B., Fleming, P., McDermott, M., Imrie, C., Flint, S., & Bourke, B. (2001). The oral cavity in Crohn's disease. *The Journal of pediatrics*, 138(5), 767–771.
- Plauth, M., Jenss, H., & Meyle, J. (1991). Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *Journal of clinical gastroenterology*, 13(1), 29–37.
- Portela Romero, M., Ventura Victoria, M. A., Iglesias Otero, M., do Muiño Joga, M., & Bugarín González, R. (2013). Macroquelia, queilitis granulomatosa y enfermedad de Crohn [Macrocheilia, granulomatous cheilitis and Crohn's disease]. *Semergen*, 39(8), 450–452.
- Prendiville, J. S., Israel, D. M., Wood, W. S., & Dimmick, J. E. (1994). Oral pemphigus vulgaris associated with inflammatory bowel disease and herpetic gingivostomatitis in an 11-year-old girl. *Pediatric dermatology*, 11(2), 145–150.

- Rahmani, P., Rasti, G., Gorgi, M., Motamed, F., & Sharifi, P. (2022). Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients. *Annals of medicine and surgery (2012)*, *75*, 103363.
- Rajah, K., Oliver, M. R., McLeod, L., Orchard, D., & Leal, M. (2014). Unusual manifestations of a common gastrointestinal disorder. *Journal of paediatrics and child health*, *50*(2), 158–160.
- Rawashdeh, M. O., Khalil, B., & Raweily, E. (1996). Celiac disease in Arabs. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, *23*(4), 415–418.
- Reichart P. A. (2000). Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans. *Community dentistry and oral epidemiology*, *28*(5), 390–398.
- Rioboo-Crespo, M., Planells-del Pozo, P., & Rioboo-García, R. (2005). Epidemiology of the most common oral mucosal diseases in children. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, *10*(5), 376–387.
- Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2015). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA pediatrics*, *169*(11), 1053–1060.
- Saalman, R., Mattsson, U., & Jontell, M. (2009). Orofacial granulomatosis in childhood—a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, *98*(7), 1162–1167.
- Sairenji, T., Collins, K. L., & Evans, D. V. (2017). An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, *44*(4), 673–692.
- Saitoh, I., Kurosawa, M., Nagai, H., Fujii, T., Aoyagi, Y., Nakakura-Ohshima, K., Iwase, Y., Hayasaki, H., & Shirakawa, T. (2018). A Case of Very Early-Onset Crohn's Disease Presenting With Intractable Stomatitis and Cheilitis as Its Major Signs. *Clinical Advances in Periodontics*, *8*(2), 67-71.
- Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., & Conejero, R. (2020). Recurrent Aphthous Stomatitis. Aftosis oral recidivante. *Actas dermo-sifiliograficas*, *111*(6), 471–480.

- Sapp, J., Eversole, L. y Wysocki, G. (2005). *Patología oral y maxilofacial: contemporánea*. (2a ed.). Editorial Elsevier.
- Saraceno, R., Perugia, C., Ventura, A., LORè, B., Chimenti, S., & Docimo, R. (2016). Aphthous, celiac disease and other dental disorders in childhood. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 151(3), 239–243.
- Sarra, A., Nikitakis, N. G., Daskalopoulos, A., Chouliaras, G., Sklavounou-Andrikopoulou, A., & Athanasaki, K. (2016). Orofacial granulomatosis as early manifestation of Crohn's disease: report of a case in a paediatric patient. *European journal of paediatric dentistry*, 17(4), 318–321.
- Schmitz, B. A., & Unkel, J. H. (2018). Symptomatic Oral Crohn's Disease in an Adolescent. *Journal of dentistry for children (Chicago, Ill.)*, 85(2), 66–69.
- Sedghizadeh, P. P., Shuler, C. F., Allen, C. M., Beck, F. M., & Kalmar, J. R. (2002). Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 94(4), 474–478.
- Sehgal, V. N., Syed, N. H., Aggarwal, A., & Sehgal, S. (2016). Oral Mucosal Lesions: Miscellaneous-Part III. *Skinmed*, 14(3), 193–201.
- Seo, J. K., Yeon, K. M., & Chi, J. G. (1992). Inflammatory bowel disease in children--clinical, endoscopic, radiologic and histopathologic investigation. *Journal of Korean medical science*, 7(3), 221–235.
- Sepúlveda, S., Beltrán, C., Peralta, A., Rivas, P., Rojas, N., Figueroa, C., Quera, R., & Hermoso, M. (2008). Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Revista médica de Chile*, 136(3), 367-375
- Shahraki T., Omrani Mehr S., Hill I D., & Shahraki M. (2019) Comparison of the Prevalence of Dental Enamel Defects and Other Oral Findings in Children with and without Celiac Disease. *Iran J Pediatr*, 29(1), e64353.

Shakeri, R., Zamani, F., Sotoudehmanesh, R., Amiri, A., Mohamadnejad, M., Davatchi, F., Karakani, A. M., Malekzadeh, R., & Shahram, F. (2009). Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC gastroenterology*, 9, 44.

Shulman J. D. (2005). Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *International journal of paediatric dentistry*, 15(2), 89–97.

Sigusch B. W. (2004). Periodontitis as manifestation of Crohn's disease in primary dentition: a case report. *Journal of dentistry for children (Chicago, Ill.)*, 71(3), 193–196.

Simian, D., Estay, C., Lubascher, J., Acuña, R., Kronberg, U., Figueroa, C., Brahm, J., Silva, G., López-Köstner, F., Wainstein, C., Larach, A., Larach, J., & Quera, R. (2014). Enfermedad inflamatoria intestinal a partir de una experiencia local [Inflammatory bowel disease. Experience in 316 patients]. *Revista médica de Chile*, 142(8), 1006–1013.

Simian, D., Fluxá, D., Flores, L., Lubascher, J., Ibáñez, P., Figueroa, C., Kronberg, U., Acuña, R., Moreno, M., & Quera, R. (2016). Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World journal of gastroenterology*, 22(22), 5267–5275.

Singh, P., Arora, A., Strand, T. A., Leffler, D. A., Catassi, C., Green, P. H., Kelly, C. P., Ahuja, V., & Makharia, G. K. (2018). Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 16(6), 823–836.e2.

Smith, V. M., & Murphy, R. (2013). Orofacial granulomatosis: three case reports illustrating the spectrum of disease and overlap with Crohn's disease. *Clinical and experimental dermatology*, 38(1), 33–35.

Somech, R., Harel, A., Rotshtein, M. S., Brazowski, E., & Reif, S. (2001). Granulomatosis cheilitis and Crohn disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 32(3), 339–341.

Sood, A., Midha, V., Sood, N., & Malhotra, V. (2003). Adult celiac disease in northern India. *Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 22(4), 124–126.

Stavropoulos, F., Katz, J., Guelmann, M., & Bimstein, E. (2004). Oral ulcerations as a sign of Crohn's disease in a pediatric patient: a case report. *Pediatric dentistry*, 26(4), 355–358.

Stricker, T., & Braegger, C. P. (2000). Images in clinical medicine. Oral manifestations of Crohn's disease. *The New England journal of medicine*, 342(22), 1644.

Sutton, A. M., Lawrence, H. S., & Canty, K. M. (2013). Crohn's disease presenting as a neutrophilic dermatosis in a 5-month-old boy. *Pediatric dermatology*, 30(5), 619–620.

Szczeklik, K., Pytko-Polończyk, J., Cibor, D., Owczarek, D., & Mach, T. (2017). Oral mucosa lesions in patients with active Crohn's disease - a prospective study. *Przegląd lekarski*, 74(2), 57–61.

Tacheci, I., Kopacova, M., & Bures, J. (2021). Peutz-Jeghers syndrome. *Current opinion in gastroenterology*, 37(3), 245–254.

Talarico, V., Giancotti, L., Mazza, G. A., Miniero, R., & Bertini, M. (2021). Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*, 13(5), 1695.

Tan, C. X., Brand, H. S., de Boer, N. K., & Forouzanfar, T. (2016). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *British dental journal*, 221(12), 794–799.

Tan, C. X., Brand, H. S., de Boer, N. K., & Forouzanfar, T. (2017). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *British dental journal*, 222(1), 53–57.

Tatnall, F. M., Dodd, H. J., & Sarkany, I. (1987). Crohn's disease with metastatic cutaneous involvement and granulomatous cheilitis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 80(1), 49–51.

Tavares, M., Lindefjeld Calabi, K. A., & San Martin, L. (2014). Systemic diseases and oral health. *Dental clinics of North America*, 58(4), 797–814.

Taylor, V. E., & Smith, C. J. (1975). Oral manifestations of Crohn's disease without demonstrable gastrointestinal lesions. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 39(1), 58–66.

Tovar, J. A., Eizaguirre, I., Albert, A., & Jimenez, J. (1983). Peutz-Jeghers syndrome in children: report of two cases and review of the literature. *Journal of pediatric surgery*, 18(1), 1–6.

Treepongkaruna, S., Pienvichit, P., Sornmayura, P., Pornkul, R., Wisedopas, N., & Phuapradit, P. (2006). Inflammatory bowel disease in Thai children: presentations and outcomes of treatment. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*, 24(1), 73–79.

Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D. J., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S., Akl, E. A., Chang, C., McGowan, J., Stewart, L., Hartling, L., Aldcroft, A., Wilson, M. G., Garritty, C., Lewin, S., ... Straus, S. E. (2018). PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Annals of internal medicine*, 169(7), 467–473.

Tuxen, A. J., & Orchard, D. (2010). Childhood and adolescent orofacial granulomatosis is strongly associated with Crohn's disease and responds to intralesional corticosteroids. *The Australasian journal of dermatology*, 51(2), 124–127.

Ugalde-Resano, R., Bercholc-Urinowsky, I., Escalona-Ramírez, L., Blanco-Torres, J., Paz-Muñoz, M., Escamilla-Roque, R., & Bailón-Uriarte, O. (2018). Tratamiento quirúrgico conservador en un paciente con invaginación yeyuno-yeyunal secundaria a síndrome de Peutz-Jeghers. Reporte de un caso. *Acta pediátrica de México*, 39(3), 244-249.

US Department of Health and Human Services (2000) Oral Health in America: A Report of the Surgeon General—Executive Summary. *National Institute of Dental and Craniofacial Research* 2000.

Varley E. W. (1972). Crohn's disease of the mouth. Report of three cases. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*, 33(4), 570–578.

Vieira-Andrade, R. G., Martins-Júnior, P. A., Corrêa-Faria, P., Stella, P. E., Marinho, S. A., Marques, L. S., & Ramos-Jorge, M. L. (2013). Oral mucosal conditions in preschool children of low socioeconomic status: prevalence and determinant factors. *European journal of pediatrics*, 172(5), 675–681.

Villemur Moreau, L., Dicky, O., Mas, E., Noirrit, E., Marty, M., Vaysse, F., & Olives, J. P. (2021). Oral manifestations of celiac disease in French children. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 28(2), 105–110.

Wagtmans, M. J., Verspaget, H. W., Lamers, C. B., & van Hogezaand, R. A. (2001). Gender-related differences in the clinical course of Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*, 96(5), 1541–1546.

Wang, J. F., Melnick, L. E., Penn, L. A., Brinster, N. K., & OzaMD, V. S. (2018). Cutaneous Crohn disease without gastrointestinal involvement in a 9-year-old boy. *Dermatology online journal*, 24(8), 13030/qt5028s12w.

Weitz J., Berger Z., Sabah, S., Silva, H. & Riquelme, A. (2017) *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Sociedad Chilena de gastroenterología. Santiago, Chile.* Editorial Iku.

- William, T., Marsch, W. C., Schmidt, F., & Kreft, B. (2007). Early oral presentation of Crohn's disease. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG*, 5(8), 678–679.
- Winning, T. A. y Townsend, G. C. (2000). Oral mucosal embryology and histology. *Clinics in Dermatology*, 18(5), 499–511.
- Woo V. L. (2015). Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Case reports in dentistry*, 2015, 830472.
- Wray D. (1981). Gluten-sensitive recurrent aphthous stomatitis. *Digestive diseases and sciences*, 26(8), 737–740.
- Yamada, T., Alpers, D., Kalloo, A., Kaplowitz, N., Owyang, C. & Powell, D. (2009) *Textbook of Gastroenterology* (5a ed.). Editorial Wiley- Blackwell.
- Yáñez, M, Escobar, E, Oviedo, C, Stillfried, A, & Pennacchiotti, G. (2016). Prevalence of Oral Mucosal Lesions in Children. *International journal of odontostomatology*, 10(3), 463-468.
- Yaşar, S., Yaşar, B., Abut, E., & Aşiran Serdar, Z. (2012). Clinical importance of celiac disease in patients with recurrent aphthous stomatitis. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 23(1), 14–18.
- Yılmaz, S., Tuna Kırsaçlıoğlu, C., & Şaylı, T. R. (2020). Celiac disease and hematological abnormalities in children with recurrent aphthous stomatitis. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society*, 62(6), 705–710.
- Zaladonis, C. A., Safeer, L. Z., Smith, D., Hafeez, F., Huang, L., Errickson, C. V., & Krakowski, A. C. (2022). Intralesional corticosteroid injections to treat lip swelling associated with oral Crohn's disease in a child. *Pediatric dermatology*, 39(3), 506–508.

Zbar, A. P., Ben-Horin, S., Beer-Gabel, M., & Eliakim, R. (2012). Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *Journal of Crohn's & colitis*, 6(2), 135–142.

Zervou F., Gikas A., Merikas E., Peros G., Sklavaina M., Loukopoulos J., & Triantafillidis J.K. (2004). Oral manifestations of patients with inflammatory bowel disease. *Annals of gastroenterology* 17(4), 395-401.

Zhang, Y., Niu, Q., Fan, W., Huang, F., & He, H. (2019). Oral microbiota and gastrointestinal cancer. *OncoTargets and therapy*, 12, 4721–4728.

Zhao, Z. Y., Jiang, Y. L., Li, B. R., Li, J., Jin, X. W., Yu, E. D., & Ning, S. B. (2018). Close and regular surveillance is key to prevent severe complications for Peutz-Jeghers syndrome patients without gastrointestinal polyps: case report of a novel STK11 mutation (c.471_472delCT) in a Chinese girl. *BMC surgery*, 18(1), 24.

Zhou, Y., & Huang, Y. (2016). Inflammatory bowel disease in Chinese children: A retrospective analysis of 49 cases. *Experimental and therapeutic medicine*, 12(5), 3363–3368.

Zoumpoulakis, M., Fotoulaki, M., Topitsoglou, V., Lazidou, P., Zouloumis, L., & Kotsanos, N. (2019). Prevalence of Dental Enamel Defects, Aphthous-Like Ulcers and Other Oral Manifestations in Celiac Children and Adolescents: A Comparative Study. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 43(4), 274–280.

10. ANEXOS

ANEXO 1. Detalle de la estrategia de búsqueda para cada base de datos.

MEDLINE - PubMed

((((((((((Child) OR (adolescent)) OR (infant)) OR (pediatrics)) OR (teenager)) OR (youth)) OR (boy)) OR (girl)) AND (((((((gastrointestinal diseases) OR (inflammatory bowel diseases)) OR (crohn disease)) OR (ulcerative colitis)) OR (celiac disease)) OR (Peutz-Jeghers syndrome)) OR (gluten enteropathy))) AND (((((((((((((((Mouth diseases[Title/Abstract]) OR (oral medicine[Title/Abstract])) OR (oral manifestations[Title/Abstract])) OR (pathology, oral[Title/Abstract])) OR (mouth mucosa[Title/Abstract])) OR (dentistry[Title/Abstract])) OR (oral ulcer[Title/Abstract])) OR (candidiasis, oral[Title/Abstract])) OR (orofacial, granulomatosis[Title/Abstract])) OR (lichen planus, oral[Title/Abstract])) OR (lip diseases[Title/Abstract])) OR (tongue diseases[Title/Abstract])) OR (cheilitis[Title/Abstract])) OR (stomatitis[Title/Abstract]))

Web of science

((((((((((ALL=(child)) OR ALL=(adolescent)) OR ALL=(infant)) OR ALL=(pediatrics)) OR ALL=(children)) OR ALL=(teenager)) OR ALL=(youth)) OR ALL=(boy)) OR ALL=(girl)) AND (((((((ALL=(gastrointestinal diseases)) OR ALL=(inflammatory bowel diseases)) OR ALL=(crohn disease)) OR ALL=(ulcerative colitis)) OR ALL=(celiac disease)) OR ALL=(Peutz- Jeghers syndrome)) OR ALL=(gluten enteropathy)) AND (((((((((((((((TS=(mouth diseases)) OR TS=(oral medicine)) OR TS=(oral manifestations)) OR TS=(pathology, oral)) OR TS=(mouth mucosa)) OR TS=(dentistry)) OR TS=(oral ulcer)) OR TS=(candidiasis, oral)) OR TS=(orofacial, granulomatosis)) OR TS=(lichen planus, oral)) OR TS=(lip diseases)) OR TS=(tongue diseases)) OR TS=(cheilitis)) OR TS=(stomatitis))

SciELO

((((((((((((((((((TS=(child)) OR TS=(adolescent)) OR TS=(infant)) OR TS=(pediatrics)) OR TS=(teenager)) OR TS=(youth)) OR TS=(boy)) OR TS=(girl)) OR TS=(niños)) OR TS=(adolescentes)) OR TS=(infante)) OR TS=(paciente pediátrico)) OR TS=(jóvenes)) OR TS=(niña)) OR TS=(niño)) AND (((((((((((((((TS=(gastrointestinal diseases)) OR TS=(inflammatory bowel diseases)) OR TS=(crohn disease)) OR TS=(ulcerative colitis)) OR TS=(celiac disease)) OR TS=(peutz-jeghers syndrome)) OR TS=(gluten enteropathy)) OR TS=(enfermedades gastrointestinales)) OR TS=(enfermedad inflamatoria intestinal)) OR TS=(enfermedad de crohn)) OR TS=(colitis ulcerativa)) OR TS=(colitis ulcerosa)) OR TS=(enfermedad celíaca)) AND (((((((((((((((((((TS=(mouth diseases)) OR TS=(oral medicine)) OR TS=(oral

manifestations)) OR TS=(pathology, oral)) OR TS=(mouth mucosa)) OR TS=(dentistry)) OR TS=(oral ulcer)) OR TS=(candidiasis, oral)) OR TS=(orofacial, granulomatosis)) OR TS=(lichen planus, oral)) OR TS=(lip diseases)) OR TS=(tongue diseases)) OR TS=(cheilitis)) OR TS=(stomatitis)) OR TS=(enfermedades orales)) OR TS=(manifestaciones orales)) OR TS=(patología oral)) OR TS=(mucosa oral)) OR TS=(odontología)) OR TS=(úlceras oral)) OR TS=(liquen plano oral)) OR TS=(queilitis)) OR TS=(estomatitis))

Scopus

(((((TITLE-ABS-KEY (child) OR TITLE-ABS-KEY (adolescent)) OR TITLE-ABS-KEY (infant)) OR TITLE-ABS-KEY (pediatrics)) OR TITLE-ABS-KEY (pediatric)) OR TITLE-ABS-KEY (children)) OR TITLE-ABS-KEY (teenager)) OR TITLE-ABS-KEY (youth)) OR TITLE-ABS-KEY (boy)) OR TITLE-ABS-KEY (girl)) AND ((((TITLE-ABS-KEY (gastrointestinal AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (inflammatory AND bowel AND diseases)) OR TITLE-ABS-KEY (crohn AND disease)) OR TITLE-ABS-KEY (ulcerative AND colitis)) OR TITLE-ABS-KEY (celiac AND disease)) OR TITLE-ABS-KEY (peutz-jeghers AND syndrome)) OR TITLE-ABS-KEY (gluten AND enteropathy)) OR TITLE-ABS-KEY (gluten AND enteropathies)) OR TITLE-ABS-KEY (peutz AND jeghers AND syndrome)) OR TITLE-ABS-KEY (peutz-jegher's AND syndrome)) OR TITLE-ABS-KEY (peutz AND jegher's AND syndrome)) OR TITLE-ABS-KEY (peutz-jegher AND syndrome)) OR TITLE-ABS-KEY (peutz AND jeghers AND polyposis)) OR TITLE-ABS-KEY (peutz-jeghers AND polyposis)) AND ((((TITLE-ABS-KEY (mouth AND diseases) OR TITLE-ABS-KEY (oral AND medicine)) OR TITLE-ABS-KEY (oral AND manifestations)) OR TITLE-ABS-KEY (pathology, AND oral)) OR TITLE-ABS-KEY (mouth AND mucosa)) OR TITLE-ABS-KEY (dentistry)) OR TITLE-ABS-KEY (oral AND ulcer)) OR TITLE-ABS-KEY (candidiasis, AND oral)) OR TITLE-ABS-KEY (orofacial, AND granulomatosis)) OR TITLE-ABS-KEY (lichen AND planus, AND oral)) OR TITLE-ABS-KEY (lip AND diseases))) OR TITLE-ABS-KEY (tongue AND diseases)) OR TITLE-ABS-KEY (cheilitis)) OR TITLE-ABS-KEY (stomatitis)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA , "DENT"))

LILACS

(((((Child) OR (adolescent)) OR (infant)) OR (pediatrics)) OR (teenager)) OR (youth)) OR (boy)) OR (girl)) AND (((((gastrointestinal diseases) OR (inflammatory bowel diseases)) OR (crohn disease)) OR (ulcerative colitis)) OR (celiac disease)) OR (Peutz-Jeghers syndrome)) OR (gluten enteropathy))) AND (((((((((((Mouth diseases) OR (oral medicine)) OR (oral manifestations)) OR (pathology, oral)) OR (mouth mucosa)) OR (dentistry)) OR (oral ulcer)) OR

(candidiasis, oral)) OR (orofacial, granulomatosis)) OR (lichen planus, oral)) OR (lip diseases)) OR (tongue diseases)) OR (cheilitis)) OR (stomatitis))

Epistemonikos

(((((((((Child) OR (adolescent)) OR (infant)) OR (pediatrics)) OR (teenager)) OR (youth)) OR (boy)) OR (girl)) AND (((((((gastrointestinal diseases) OR (inflammatory bowel diseases)) OR (crohn disease)) OR (ulcerative colitis)) OR (celiac disease)) OR (Peutz-Jeghers syndrome)) OR (gluten enteropathy))) AND (((((((Mouth diseases) OR (oral medicine)) OR (oral manifestations)) OR (pathology, oral)) OR (mouth mucosa)) OR (dentistry))

ANEXO 2. Estudios incluidos en la revisión exploratoria

Título	Autor	Año	País	D	EGI
Granulomatous cheilitis and Crohn's disease	Ahmad, I	2001	Inglaterra	RC	EC
Crohn's disease and cheilitis	Al-Hussaini	2003	Canadá	RC	EC
Pyostomatitis vegetans in childhood	Al-Rimawi, H	1998	Jordania	RC	CU
Oral manifestations of Crohn's disease	Antunes, H	2015	Portugal	RC	EC
Pyostomatitis vegetans in a pediatric patient with ulcerative colitis: case report of a rare pediatric inflammatory bowel disease extraintestinal manifestation and review of the literature	Bardasi, G	2020	Italia	RC	CU
Oral lesions .in Crohn's disease: Report of two cases and update of the literature	Bernstein, M	1978	Estados Unidos	RC	EC
Inflammatory bowel disease presenting with pyodermitis-pyostomatitis vegetans in a pediatric patient: A case report and review of the literature	Berzin, D	2021	Israel	RC	CU
Orofacial granulomatosis in children can be the initial manifestation of systemic disease: a presentation of two cases	Birgitte, A	2014	Dinamarca	RC	EC
Orofacial Granulomatosis as the Initial Presentation of Crohn's Disease in an Adolescent	Bogenrieder, T	2003	Alemania	RC	EC
Chronic granulomatous cheilitis and its relationship to Crohn's disease	Brook, I	1983	Escocia	RC	EC
Lip swelling as initial manifestation of Crohn's disease	Bruscino, N	2012	Italia	RC	EC
Cheilitis and gingivitis as first signs of Crohn's disease in a pediatric patient	Capodiferro, S	2019	Italia	RC	EC
Granulomatous Cheilitis in Crohn's Disease	Carr, D	1974	Inglaterra	RC	EC
Pyostomatitis vegetans: Oral manifestation of ulcerative colitis	Chan, S	1991	Inglaterra	RC	CU
Crohn's disease initiated with extraintestinal features	Chang, J	2019	Estados Unidos	RC	EC
Pediatric patients with orofacial granulomatosis likely to subsequently develop intestinal Crohn's disease: Brief Report	Chen, K	2020	Estados Unidos	RC	EC
Read My Lips: Oral Manifestations of Systemic Diseases	De Castro, M	2013	España	RC	EC
Granulomatosis Cheilitis and Crohn's disease in a 3-year-old boy	Dummer, W	1991	Alemania	RC	EC
Chronic stomatitis: An early sign of crohn's disease	Dunlap, C	1997	Estados Unidos	RC	EC
Oral Crohn Disease clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases	Dupuy, A	1999	Francia	RC	EC
Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient	Eckel, A	2017	Estados Unidos	RC	EC
Unusual gingival swelling in a 4-year-old child	Ejeil, A	2014	Francia	RC	EC

Idiopathic atrophic glossitis as the only clinical sign for celiac disease diagnosis: a case report	Erriu, M	2012	Italia	RC	ECE
Oral lesions as first clinical manifestations of Crohn's disease in paediatric patients: a report on 8 cases	Favia, G	2020	Italia	RC	EC
Oral Crohn's disease revisited - A 10-year-review	Field, E	1989	Inglaterra	RC	EC
Recurrent buccal space abscesses A complication of Crohn's disease	Gagoh, O	1999	Inglaterra	RC	EC
Asymptomatic Inflammatory Bowel Disease Presenting With Mucocutaneous Findings	Galbratih, S	2005	Estados Unidos	RC	EC y CU
Oral lymphangiectasias and Crohn's disease: two case reports	Galvin, S	2017	Irlanda	RC	EC
Peutz-Jeghers syndrome: case report and literature review	Georgescu, E	2008	Rumania	RC	SPJ
Orofacial granulomatosis and erythema multiforme in an adolescent with Crohn's disease	Georgesesen, C	2018	Estados Unidos	RC	EC
Oral Crohn's disease with late intestinal manifestations	Ghandour, K	1991	Inglaterra	RC	EC
Gingival manifestation of Crohn's disease in a paediatric patient: A case report	Giaccaglia, F	2021	Italia	RC	EC
Oral staphylococcal mucositis A new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease	Gibson, J	2000	Inglaterra	RC	EC
Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases	Girlich, C	2002	Alemania	RC	EC
Consecuencias dentales después del tratamiento quirúrgico en un paciente con síndrome de Peutz-Jeghers	Gómez, J	2007	México	RC	SPJ
Extraintestinal Crohn Disease Causing Bilateral Nasolacrimal Duct Obstruction	Greninger, D	2012	Estados Unidos	RC	EC
Case report of cheilitis granulomatosa and joint complaints as presentation of Crohn's disease	Hoekman, D	2016	Países Bajos	RC	EC
A rare case of pediatric Crohn's disease and alveolar bone loss: a report and review	Huang, M	2020	China	RC	EC
Importance of early detection of infantile inflammatory bowel disease with defective IL-10 pathway A case report	Hung, H	2021	China	RC	EC
Orofacial granulomatosis as a presenting feature of Crohn's disease	Jennings, V	2014	Inglaterra	RC	EC
Isolated Bipolar Presentation of Crohn's Disease in a Child	Kalach, N	2001	Francia	RC	EC
Orofacial Crohn's Disease: A Case Report	Karakoyun, M	2019	Turquía	RC	EC
Metastatic Cutaneous Crohn's Disease in Children: Case Report and Review of the Literature	Keiler, S	2009	Estados Unidos	RC	EC
Is orofacial granulomatosis in children a feature of Crohn's disease?	Khoury, J	2005	Australia	RC	EC
Case Study: Aphthous Ulcers in a 14-Year-Old Girl	Krebs, K	2011	Estados Unidos	RC	EC

Orofacial granulomatosis in children: Think about Crohn's disease	Lazzerini, M	2015	Italia	RC	EC
Nomalike Necrotizing Stomatitis in a Child with Crohn's Disease	Lee, Y	2017	Corea	RC	EC
Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases	Lourenço, S	2010	Brasil	RC	EC
Neonatal Crohn's disease with Oral ulcer as the first symptom caused by a compound heterozygote mutation in IL-10RA: a case report	Lv, H	2019	China	RC	EC
Infliximab for the Treatment of Orofacial Crohn's Disease	Mahadevan, U	2001	Estados Unidos	RC	EC
Recurrent aphthous stomatitis as the only clinical sign of celiac disease in an obese adolescent – case report and literature review	Mandić, J	2020	Serbia	RC	ECe
Peutz–Jeghers syndrome in dermatology	Nevozinskaya, Z	2019	Rusia	RC	SPJ
Peutz–Jeghers syndrome in a 14-year-old boy: case report and review of the literature	Pereira, C	2018	Brasil	RC	SPJ
Macroquelia, queilitis granulomatosa y enfermedad de Crohn	Portela, M	2013	España	RC	EC
Unusual manifestations of a common gastrointestinal disorder	Rajah, K	2013	Australia	RC	EC
A Case of Very Early-Onset Crohn's Disease Presenting With Intractable Stomatitis and Cheilitis as Its Major Signs	Saitoh, I	2018	Japón	RC	EC
Orofacial granulomatosis as early manifestation of Crohn's disease: report of a case in a paediatric patient	Sarra, A	2016	Grecia	RC	EC
Symptomatic Oral Crohn's Disease in an Adolescent	Schmitz, B	2018	Estados Unidos	RC	EC
Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases: Two Case Reports	Seadi, M	2016	Brasil	RC	EC
Periodontitis as Manifestation of Crohn's Disease in Primary Dentition: A Case Report	Sigusch, B	2004	Alemania	RC	EC
Orofacial granulomatosis: three case reports illustrating the spectrum of disease and overlap with Crohn's disease	Smith, V	2012	Inglaterra	RC	EC
Granulomatosis Cheilitis and Crohn Disease *	Somech, R	2001	Israel	RC	EC
Oral Ulcerations as a Sign of Crohn's Disease in a Pediatric Patient: A Case Report	Stavropoulos, F	2004	Estados Unidos	RC	EC
Oral Manifestations of Crohn's Disease	Stricker, T	2000	Suiza	RC	EC
Crohn's Disease Presenting as a Neutrophilic Dermatitis in a 5-Month-Old Boy	Sutton, A	2013	Estados Unidos	RC	EC
Crohn's disease with metastatic cutaneous involvement and granulomatous cheilitis	Tatnall, F	1985	Inglaterra	RC	EC
Oral manifestations of Crohn's disease without demonstrable gastrointestinal lesions	Taylor, V	1975	Inglaterra	RC	EC
Peutz-Jeghers Syndrome in Children: Report of Two Cases and Review of the Literature	Tovar, J	1983	España	RC	SPJ
Inflammatory Bowel Disease in Thai Children: Presentations and Outcomes of	Treepongkaruna, S	2006	Tailandia	RC	EC

Treatment					
Childhood and adolescent orofacial granulomatosis is strongly associated with Crohn's disease and responds to intralesional corticosteroids	Tuxen, A	2010	Australia	RC	EC
Tratamiento quirúrgico conservador en un paciente con invaginación yeyuno-yeyunal secundaria a síndrome de Peutz-Jeghers. Reporte de un caso	Ugalde-Resano, R	2018	México	RC	SPJ
Crohn's disease of the mouth	Varley, E	1972	Inglaterra	RC	EC
Cutaneous Crohn disease without gastrointestinal involvement in a 9-year-old boy	Wang, J	2018	Estados Unidos	RC	EC
Early oral presentation of Crohn's disease	William, T	2007	Alemania	RC	EC
Oral Manifestations of Crohn's Disease: A Case Report and Review of the Literature	Woo, V	2015	Estados Unidos	RC	EC
Intralesional corticosteroid injections to treat lip swelling associated with oral Crohn's disease in a child	Zaladonis, C	2022	Estados Unidos	RC	EC
Close and regular surveillance is key to prevent severe complications for Peutz-Jeghers syndrome patients without gastrointestinal polyps: case report of a novel STK11 mutation (c.471_472delCT) in a Chinese girl	Zhao, Z	2018	China	RC	SPJ EC, CU
Inflammatory bowel disease in children	Seo, J	1992	Corea	C	CU
Celiac disease in Arabs	Rawashdeh, M	1996	Jordania	C	ECE
The oral cavity in Crohn's disease	Pittock, S	2001	Irlanda	C	EC
A Prospective Study of the Oral Manifestations of Crohn's Disease	Harty, S	2005	Irlanda	C	EC
Oral pathology in untreated coeliac disease	Campisi, G	2007	Italia	CC	ECE
Gender Differences in Presentation and Course of Disease in Pediatric Patients With Crohn Disease	Gupta, N	2007	Estados Unidos	C	EC
Coeliac disease: Oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children	Campisi, G	2008	Italia	CC	ECE
ALTERATIONS OF THE ORAL ECOSYSTEM IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE	Mina, S	2008	Argentina	CC	ECE
Significance of Oral Symptoms in Early Diagnosis and Treatment of Celiac Disease	Bolgül, B	2009	Turquía	CC	ECE
Orofacial granulomatosis in childhood—a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy	Saalman, R	2009	Suecia	C	EC, ECE
Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Their Relation to Disease Type and Severity	Dotson, J	2010	Estados Unidos y Canadá	C	EC, CU
ORAL MANIFESTATIONS OF COELIAC DISEASE. A CLINICAL-STATISTIC STUDY	Costacurta, M	2010	Italia	CC	ECE
Genetic and Dental Study of Patients with Celiac Disease	Ouda, S	2010	Arabia Saudita	CC	ECE
Oral ecosystem alterations in celiac children:	Mina, S	2011	Argentina	CC	ECE

A follow-up study					
Service evaluation of patients with orofacial granulomatosis and patients with oral Crohn's disease attending a paediatric oral medicine clinic	Howell, J	2012	Inglaterra	C	EC
Oral findings in children with celiac disease	Ertekin, V	2012	Turquía	CC	ECE
Paediatric inflammatory bowel disease in a multiracial Asian country	Chu, H	2013	Singapur	C	EC, CU
Oral Signs and HLA-DQB1*02 Haplotypes in the Celiac Paediatric Patient: A Preliminary Study	Erriu, M	2013	Italia	CT	ECE
The natural history of ulcerative colitis in a pediatric population: a follow-up population-based cohort study	Malaty, H	2013	Estados Unidos	C	CU
Clinical Evaluation of Specific Oral Manifestations in Pediatric Patients with Ascertained versus Potential Coeliac Disease: A Cross-Sectional Study	Bramanti, E	2014	Italia	CT	ECE
Characterisation of a Swedish cohort with orofacial granulomatosis with or without Crohn's disease	Gale, G	2015	Suecia	C	EC
Presence and distribution of dental enamel defects, recurrent aphthous lesions and dental caries in children with celiac disease	Cantekin, K	2015	Turquía	CC	ECE
Oral aspects in celiac disease children: clinical and dental enamel chemical evaluation	De Carvalho, F	2015	Brasil	CC	ECE
Clinical evaluation of specific oral and salivary findings of coeliac disease in eastern Turkish paediatric patients	Dane, A	2016	Turquía	CC	ECE
Aphthous, coeliac disease and other dental disorders in childhood	Saraceno, R	2016	Italia	CC	ECE
Inflammatory bowel disease in Chinese children: A retrospective analysis of 49 cases	Zhou, Y	2016	China	C	EC, CU
Extraintestinal manifestations of pediatric inflammatory bowel disease: prevalence, presentation and anti-TNF treatment	Greuter, T	2017	Suiza	C	EC, CU
Celiac Disease in Children with Severe Acute Malnutrition (SAM): A Hospital Based Study	Beniwal, N	2017	India	C	ECE
Clinical evaluation of dental enamel defects and oral findings in coeliac children	Bıçak, D	2018	Turquía	CC	ECE
Risk factors associated with extraintestinal manifestations in children with inflammatory bowel disease	Cohen, S	2019	Israel	C	EC, CU
Does the Introduction of Gluten-free Diet Influence the Prevalence of Oral Soft Tissue Lesions in Celiac Disease?	Macho, V	2019	Portugal	CC	ECE
A Comparison of the Prevalence of Dental Enamel Defects and Other Oral Findings in Children with and without Celiac Disease	Shahraki, T	2019	Irán	CC	ECE
Prevalence of Dental Enamel Defects, Aphthous-Like Ulcers and Other Oral Manifestations in Celiac Children and Adolescents: A Comparative Study	Zoumpoulakis, M	2019	Grecia	CC	ECE

Celiac disease and hematological abnormalities in children with recurrent aphthous stomatitis	Yilmaz, S	2020	Turquía	CC	ECE
Oral and dental manifestations of celiac disease in children: a case-control study	Alsadat, F	2021	Arabia Saudita	CC	ECE
Clinical Variables Associated With Statural Growth in Pediatric Crohn's Disease Differ by Sex (The Growth Study)	Gupta, N	2021	Estados Unidos	C	EC
Severe Disease Activity Based on the Paris Classification Is Associated with the Development of Extraintestinal Manifestations in Korean Children and Adolescents with Ulcerative Colitis	Jang, H	2021	Corea	C	EC, CU
Oral manifestations of celiac disease in French children	Villemur, L	2021	Francia	CC	ECE
The condition of the oral cavity at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease in pediatric patients	Klichowska-Palonka, M	2021	Polonia	CC	EC, CU
Extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease and associated factors in pediatric patients	Rahmani, P	2022	Irán	CT	EC, CU