

# Colonización de *Cándida Albicans* en Granulomas Piogénicos de Lengua

## Colonization of *Candida Albicans* in Pyogenic Granuloma of the Tongue

M. Espinoza(1), B. Martínez(2), C. Peñafiel(3)

(1) Cirujano Dentista en práctica privada.

(2) Profesor Asociado, Instituto de Referencia de Patología Oral hasta 1998, actualmente Universidad Mayor.

(3) Instructor, Instituto de Referencia de Patología Oral, Facultad de Odontología, Universidad de Chile

Trabajo presentado parcialmente por M. Espinoza como trabajo de investigación en la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile, como requisito para recibir el título de Cirujano Dentista

### Abstract

*Candida Albicans* an opportunist microorganism that affects the human being has the ability to produce different types of oral lesions and to colonize secondarily lesions present in the mouth. Our objective was to determine the occurrence of *Candida* in Pyogenic Granulomas located in the dorsum of the tongue. We selected 31 cases of Pyogenic Granulomas registered in the Reference Institute of Oral Pathology, 16 were located in the tongue, 10 in the cheek and 5 in the gums. The histological aspects were evaluated with the H&E, and to determine *Candida* presence samples were stained with P.A.S. We found the presence *Candida's* hifa in 61.3% of pyogenic granulomas evaluated, but those located in tongue 93.75% had *Candida*. The pyogenic granuloma located in the tongue has a high rate of *Candida* colonization and it should be determined what species of *Candida* are present and antimicotic treatment is useful to reduce the size of the lesion, and also it seems important to control associated infection present in these patients.

**Key Words:** *Candida Albicans* - Colonization - Pyogenic Granuloma

### Introducción

Las lesiones reaccionales son una de las más frecuentes en la mucosa de la cavidad oral. Se definen como lesiones de tipo conjuntivo epitelial, que constituyen una respuesta exagerada ante una noxa crónica. Son respuestas a estímulos relativamente conocidos, al punto que si se suprime el estímulo la lesión se soluciona, o al menos deje de crecer. Es difícil que desaparezca una vez eliminada su causa(8).

Entre las lesiones reaccionales de la cavidad bucal una de las más frecuentes es el granuloma piogénico, que corresponde a una respuesta

hiperplásica inflamatoria localizada frente a un estímulo de baja intensidad, frecuente en encía, mejilla, labios y lengua(6).

Clínicamente se caracteriza por ser de color rojizo, pedunculado y muy sangrante, generalmente ulcerado, con malla grisácea en su superficie. Histológicamente es una lesión altamente vascularizada, con elementos inflamatorios entre los muchos vasos sanguíneos, de diferente calibre y recubierta por una membrana piógena con neutrófilos, de superficie ulcerada(2, 5).

Por otra parte, la *Cándida Albicans* es un comensal normal en el ser humano, que se ubica principalmente en la cavidad bucal, piel, tracto gastrointestinal,

esputo, tracto genital femenino y a veces en la orina. Es considerado un microorganismo oportunista debido a que la infección por este hongo se produce cuando existe una alteración de los mecanismos defensivos, como la ruptura de barreras mucosas, y los mecanismos de defensa del individuo normal bastan para prevenir la invasión y proliferación de este hongo(3, 4).

Existen varios factores que pueden predisponer a la infección por *Cándida*, ya sean locales o sistémicos, y la lesión que se desarrolla puede tener diferentes presentaciones clínicas, dependiendo generalmente del estado sistémico del paciente y de sus hábitos.

Es posible que los granulomas piogénicos ubicados en el dorso de la lengua sean colonizados por *Cándida Albicans* en un porcentaje mayor a los granulomas piogénicos ubicados en otras zonas de la cavidad bucal, debido a que se ha demostrado que el dorso de la lengua es un reservorio natural para este hongo oportunista(7, 9).

Nuestro objetivo fue determinar la colonización de *Cándida Albicans* en granulomas piogénicos ubicados en el dorso de la lengua y determinar cambios histológicos que produce *Cándida Albicans* en los granulomas piogénicos intraorales, e igualmente determinar presencia de factores predisponentes a la colonización de *Cándida Albicans* en los granulomas piogénicos ubicados en el dorso de la lengua.

## Material y Método

Para la realización de este estudio se evaluaron los cortes histológicos de granuloma piogénico del Instituto de Referencia de Patología Oral (IREPO), de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile. Se seleccionaron 16 muestras de granulomas piogénicos ubicados en la cara dorsal o bordes de la lengua, los cuales fueron comparados con 15 muestras de granuloma piogénico de mejilla y encía (10 y 5, respectivamente).

La información clínica de estas lesiones se obtuvo analizando las fichas registradas en el IREPO. Todas las muestras histológicas presentaban tinción H&E, y además fueron sometidas a tinción de P.A.S. para la identificación de *Cándida Albicans*.

Los datos clínicos e histológicos de interés para el presente trabajo fueron recopilados mediante el formulario adjunto (Anexo 1).

## Resultados

Del total de muestras observadas, 16 (51,61%) correspondían a granulomas piogénicos ubicados en lengua, 10 (32,25%) a granulomas piogénicos ubicados en mejilla, y 5 (16,12%) a granulomas piogénicos ubicados en encía (Tabla 1).

**Tabla 1**  
Distribución de 31 casos de granulomas piogénicos

Ubicación	Nº	%
Lengua	16	51,61
Mejilla	10	32,25
Encía	5	16,12

De estas muestras, 20 (64,5%) pertenecían a pacientes de sexo femenino y 11 (35,5%) a pacientes de sexo masculino.

El promedio de edad de los pacientes fue de 45,6 años (DS: 20,7), siendo la edad mínima de 5 años y la máxima de 78 años.

De todos los casos evaluados, 12 (38,7%) tenían un diagnóstico clínico de granuloma piogénico, 11 (35,5%) de fibroma irritativo, 3 (9,7%) de granuloma periférico de células gigantes (G.P.C.G.), y 5 (16,1%) de otra lesión tal como papiloma (Tabla 2).

**Tabla 2**  
Diagnósticos clínicos realizados en 31 casos de granulomas piogénicos

Nº	%	Diagnóstico Clínico
12	38,7	Granuloma Piogénico
3	9,7	G.P.C.G.
11	35,5	Fibroma Irritativo
5	16,1	Otro

El análisis histológico de las muestras con tinción H&E reveló que todas presentaban ulceración (100%) (Figura 1), 9 (29%) focos de neutrófilos intraepiteliales, 30 (96,8%) neutrófilos en la membrana piógena, 22 (71%) colonias bacterianas, 23 (74,2%) proliferación endotelial compacta, y 28 (90,3%) vasos sanguíneos dilatados (Tabla 3).



**Fig. 1:** Suppurative infiltrate with neutrophils (V) and tan cells (T).

**Tabla 3**  
Distribución de casos de

Caracter
Ulceración
Neutrófilos intraepiteliales
Neutrófilos en la membrana piógena
Colonias bacterianas
Proliferación endotelial compacta
Vasos sanguíneos dilatados

**Tabla 5**  
Características

Caracter
Ulceración
Neutrófilos intraepiteliales
Neutrófilos en la membrana piógena
Colonias bacterianas
Proliferación endotelial compacta
Vasos sanguíneos dilatados

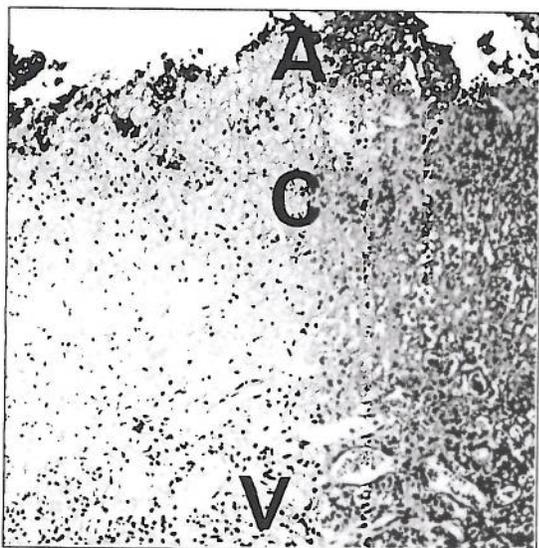


Fig. 1: Superficie de granuloma piogénico ulcerado, con gruesa malla de fibrina, en la cual se observa una zona acelular (A) y otra con neutrófilos (c), y bajo esta malla abundantes vasos (V) de tamaños variables, con células mononucleares entre ellos. (Tinción H&E, aumento original 125X).

Tabla 3  
Distribución de características histológicas en 31 casos de granulomas piogénicos

Características Histológicas	Nº	%
Úlcera	31	100,0
Neutrófilos intraepiteliales	9	29,0
Neutrófilos en membrana piógena	30	96,8
Colonias bacterianas	22	71,0
Proliferación endotelial compacta	23	74,2
Vasos sanguíneos muy dilatados	28	90,3

Tabla 5  
Características histológicas de 31 casos de granulomas piogénicos de acuerdo a la presencia de *Cándida*

Características Histológicas	G.P. con C.A. Total: 19		G.P. sin C.A. Total: 12	
	Nº	%	Nº	%
Úlcera	19	100,0	12	100,0
Neutrófilos intraepiteliales	8	42,1	1	8,3
Neutrófilos en membrana piógena	18	94,7	12	100,0
Colonias bacterianas	13	68,4	9	75,0
Proliferación endotelial compacta	15	79,0	8	66,0
Vasos sanguíneos muy dilatados	17	89,5	11	91,6

El análisis histológico de las muestras con tinción P.A.S. reveló que 19 (61,3%) presentaba colonias de *Cándida*, de los cuales 15 (78,9%) correspondían a granulomas piogénicos ubicados en lengua, y 4 (21,1%) a granulomas piogénicos ubicados en mejilla y encía (Tabla 4).

Tabla 4  
Presencia de *Cándida* de acuerdo a ubicación de granulomas piogénicos

Ubicación	Nº	% del total de casos	% de la ubicación
Lengua (n=16)	15	78,9	93,8
Encía-Mejilla (n=15)	4	21,1	26,7

Se observó diferencias significativas para la presencia de *Cándida* según la ubicación de la lesión ( $p < 0.001$ ), que como se observa en la Tabla 4 el 93,8% de los casos de granulomas piogénicos en lengua presentaban *Cándida*, mientras que los ubicados en encía o mejilla eran 26,7%. Riesgo relativo de 41,25.

Al comparar los aspectos histológicos entre granulomas piogénicos colonizados con *Cándida Albicans* con granulomas piogénicos que no presentaban colonización de *Cándida*, se encontró sólo diferencia significativa en la presencia de neutrófilos intraepiteliales ( $p < 0.001$ ) (Tabla 5).

La edad promedio de los pacientes con granuloma piogénico de lengua colonizado con *Cándida* fue de 46,57 años, siendo la edad mínima de 20 años y la máxima de 78 años, mientras que en los granulomas piogénicos de mejilla-encía colonizados con *Cándida* fue de 54,75 años, siendo la edad mínima de 34 años y la máxima de 73 años, no existiendo diferencias significativas.

En la observación microscópica de las hifas teñidas con P.A.S. en algunos casos se encontraron en la membrana piógena, mientras que en otras (Nº = 9) se observaron en el borde de la úlcera de la lesión penetrando en los estratos superficiales, es decir, en la cara de paraqueratina (Figura 2). Estas hifas estaban generalmente en posición perpendicular al epitelio y cerca o adyacente a ellas se pudo observar un foco de neutrófilos.

En otros casos se observó, sólo en la membrana piógena, hifas más delgadas y mucho más numerosas que también tendían a ubicarse perpendiculares, pero hacia la superficie más externa de la lesión y se encontraban dispuestas en forma desordenada (Figura 3). La mayoría de los casos presentaban hifas de aspecto más grueso y al corte transversal se apreciaban ahuecadas (Figura 4).

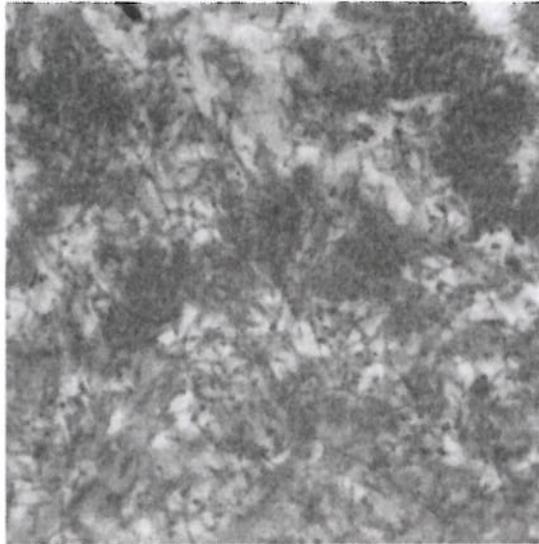


Fig. 2: Epitelio cerca de borde de úlcera de granuloma piogénico, en el cual se observan hifas (H) de *Cándida* perpendiculares a él y con foco de neutrófilos (N). Corion con un vaso dilatado. (Tinción P.A.S., aumento original 500X).

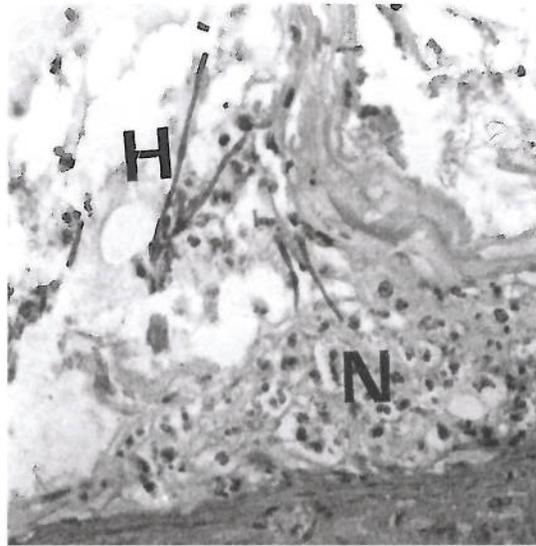


Fig. 3: Mayor aumento de zona acelular de Fig. 1, teñida con P.A.S., donde se observan abundantes hifas de pequeños tamaños dispuestas desordenadamente. (Tinción P.A.S., aumento original 1.000X).

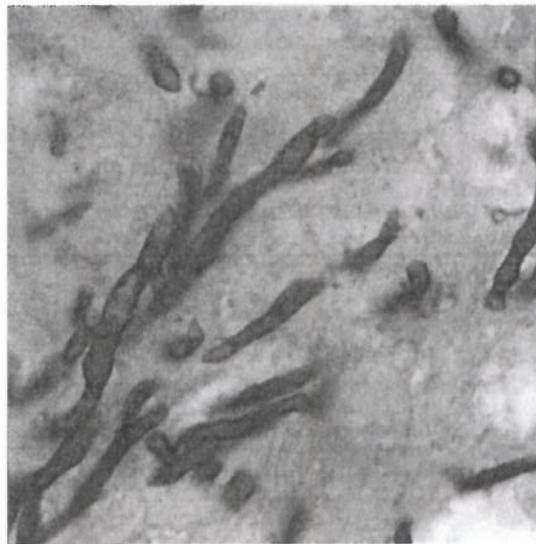


Fig. 4: Superficie epitelial de granuloma piogénico, donde se observan hifas de *Cándida*, muchas de ellas con aspecto de filamentos alargados, en sentido longitudinal y otras de aspecto ahuecado, cortadas transversalmente. (Tinción P.A.S., aumento original 1.000X).

Entre  
sa de la  
ulcerosas  
cia a la pe  
tradas en  
piogénico  
fibroma ir

Hasta  
logía de e  
ples facto  
del organi  
variacione  
denan el d

Se ha  
desarrollar  
contrar entr  
en la tercer  
mado que e  
sexo femer

Estos ii  
tenidos en  
de los paci  
de edad, co  
se encontr  
a pacientes  
cuarta déca

Clínica  
fundido con l  
de deberse al  
similar de an

El exam  
de granulom  
gran númer  
endotelio, ur  
de células en  
observar un ii  
células plas  
lesiones que

En este e  
neutrófilos in  
piógena, colon  
endotelial com

La alta  
granulomas p  
Crecimiento d  
las células en  
una regulariz  
remodelación  
ciones de este  
proliferación d  
un rol crucial

## Discusión

Entre las diversas patologías que afectan a la mucosa de la cavidad bucal, las lesiones reaccionales y ulcerosas son las que comprometen con mayor frecuencia a la población. Entre las lesiones reaccionales registradas en el IREPO, se describe que el granuloma piogénico es el segundo en frecuencia después del fibroma irritativo(6).

Hasta hoy no se sabe con exactitud cuál es la etiología de esta lesión, pero se cree que existen múltiples factores etiológicos, como son: susceptibilidad del organismo, traumas leves repetidos en el tiempo y variaciones hormonales pueden ser los que desencadenan el desarrollo del granuloma piogénico(5).

Se ha informado que el granuloma piogénico puede desarrollarse a cualquier edad, siendo más frecuente de encontrar entre los 11 y los 40 años, con una mayor incidencia en la tercera década de vida, así como también se ha informado que esta lesión tiene una mayor predilección por el sexo femenino que por el masculino(1, 2, 5, 7, 10, 13, 15).

Estos informes concuerdan con los resultados obtenidos en esta investigación, donde el rango de edad de los pacientes estudiados osciló entre 5 y 78 años de edad, con una edad media de 45,6 años, y en donde se encontró que el 64,5% de estas lesiones afectaban a pacientes de sexo femenino, principalmente en la cuarta década de vida.

Clínicamente el granuloma piogénico suele ser confundido con lesiones como el fibroma irritativo, lo que puede deberse al parecido de su aspecto clínico y a la ubicación similar de ambas lesiones en la cavidad bucal.

El examen microscópico de los cortes histológicos de granuloma piogénico demuestra la presencia de un gran número de espacios vasculares revestidos de endotelio, una proliferación de fibroblastos variable y de células endoteliales germinales. También es posible observar un infiltrado de leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas y linfocitos principalmente en las lesiones que presentan ulceración.

En este estudio se pudo observar la presencia de neutrófilos intraepiteliales, neutrófilos en la membrana piógena, colonias bacterianas en la superficie, proliferación endotelial compacta y vasos sanguíneos muy dilatados.

La alta vascularización que presentan los granulomas piogénicos puede deberse al Factor de Crecimiento de Fibroblastos, sintetizado y secretado por las células endoteliales en condiciones normales bajo una regularización autocrina para los eventos de remodelación continua de los tejidos. Una de las funciones de este factor de crecimiento es el aumento de la proliferación de las células endoteliales, es decir, juega un rol crucial en la etapa de neovascularización y ha

sido inmunolocalizado en los estados de mayor proliferación endotelial de las lesiones granulomatosas(12).

Cuando se analizaron los cortes histológicos de granuloma piogénico teñidos con P.A.S., pudimos observar que la gran mayoría de estas lesiones ubicadas en la lengua son colonizadas por hifas de *Cándida Albicans*, como lo sugieren Shafer y col. (1983).

Las hifas de *Cándida Albicans* generalmente se disponen en forma perpendicular al epitelio, son muy numerosas y la mayoría de gran longitud en comparación a las hifas de *Cándida Albicans* que fueron detectadas en algunos granulomas piogénicos de mejilla.

Los pacientes que se observaron más afectados por esta colonización eran aquellos de sexo femenino, mayores de 40 años.

El único cambio histológico que se pudo demostrar en los granulomas piogénicos colonizados por *Cándida Albicans* fue la mayor presencia de neutrófilos intraepiteliales, lo que se puede interpretar como un intento de controlar la infección por este hongo, y un hallazgo histológico común en lesiones candidósicas.

La mayor colonización de *Cándida Albicans* en los granulomas piogénicos ubicados en la lengua podría deberse al hecho que la lengua es un reservorio común de este hongo, debido a la anatomía que presenta la superficie de este órgano, principalmente en el tercio posterior(7). Esto facilitaría la infección secundaria del hongo en la lesiones ubicadas en el dorso o en los bordes de la lengua.

El alto número que observamos con *Cándida* no está de acuerdo con los hallazgos descritos recientemente; Barrett y col. (1998) observaron *Cándida* solamente en 1,5% de sus casos (de 205 casos de granuloma piogénico, 3 presentaban *Cándida*).

Es necesario realizar más estudios al respecto e incluir mayor número de casos para determinar la real frecuencia del hongo, y sería interesante un estudio con participación de varias instituciones.

Por otra parte, se ha descrito que existe una mayor prevalencia de las lesiones producidas por *Cándida Albicans* en la zona lingual de pacientes portadores de prótesis acrílica, infectadas por el hongo debido al continuo contacto que se establece entre la lengua y el paladar, principalmente en la deglución. Esto también podría ser la causa de que los granulomas piogénicos de la lengua presenten con mayor frecuencia colonización de *Cándida Albicans*, aunque no pudimos relacionar nuestro hallazgo con el estado de portador o no de prótesis acrílicas.

Sería interesante determinar si la presencia de *Cándida Albicans* en los granulomas piogénicos de lengua corresponde a una infección secundaria que se

produce en la lesión al perderse la continuidad epitelial, o bien corresponde a una reacción exagerada frente a la invasión de la *Cándida Albicans* en forma primaria, ya que varios estudios han demostrado que la *Cándida Albicans* es capaz de producir lesiones granulomatosas en otras partes del organismo, como por ejemplo en el hígado, frente a la toxicidad de los glucanos de la pared celular del hongo, ya que la persistencia del material antigénico de la *Cándida Albicans* en los granulomas provoca una disminución de la respuesta fagocítica contra este material(10).

Esto mismo podría ocurrir en circunstancias en que por un pequeño trauma mecánico o térmico se perdiera la continuidad de la barrera epitelial de la lengua, lo que serviría de vía de entrada a este hongo oportunista, quien al invadir los tejidos podría desencadenar una respuesta granulomatosa con predominio endotelial por parte del tejido.

Se debe considerar también la edad como un factor importante para la colonización de la *Cándida Albicans* en esta lesión, ya que los factores predisponentes a la infección por este hongo comienzan a manifestarse después de la cuarta década de vida en la mayoría de las personas, como son: deficiencias nutricionales, inmunodeficiencias, xerostomía, diabetes, pérdida de pieza dentarias, uso de prótesis acrílica, uso de antibióticos, etc.

Por todo lo anteriormente descrito, sería interesante poder consignar en la ficha clínica de los pacientes antecedentes como:

#### **Paciente portador de prótesis acrílica**

#### **Lesiones candidósicas en otras zonas de la cavidad bucal.**

#### **Calidad y cantidad de saliva.**

#### **Paciente bajo tratamiento con antibióticos o drogas inmunosupresoras.**

#### **Estado inmunológico del paciente**

Todo esto debido a que la presencia de *Cándida Albicans* en cualquier lesión presente en la cavidad bucal debe ser manejada cuidadosamente, adicionando al tratamiento convencional de la lesión una terapia antimicótica local o sistémica, ya que varios estudios han demostrado que la *Cándida Albicans* tendría algún potencial oncogénico(9, 14). Esto mismo podría evitar algunos casos de recidiva de la lesión.

También sería interesante investigar si existe alguna especie de *Cándida* o cepa de *Cándida Albicans* que infecte más fácilmente las lesiones ulceradas de la cavidad bucal, ya que se observó gran concentración de hifas pequeñas en las zonas ulceradas del

granuloma piogénico, y determinar si tratando esta infección en el caso del granuloma piogénico se reduce algo su tamaño o incluso pudiera desaparecer.

Existen en la actualidad varias pruebas de laboratorio que permiten detectar y/o diferenciar especies de hongos presentes en una lesión, por ejemplo: frotis y tinción directos de la muestra, cultivos (agar Sabureaud con Cloramfenicol), producción de tubo germinal, zimograma (fermentación de hidratos de carbono), auxonograma (asimilación de hidratos de carbono) y los sistemas de cultivo simples o kits, desarrollados para ser usados en la clínica dental, como son el Oricult-N y el Microstix-*Cándida*(11).

La mayoría de los métodos de diferenciación de cepas de *Cándida Albicans* se basan en las características fenotípicas del microorganismo. Pero recientes avances en biología molecular han permitido el uso de la restricción enzimática del genoma DNA para clasificar *Cándida* en niveles de subespecies para propósitos epidemiológicos. El uso de segmentos de genes repetidos de una especie específica como una sonda de DNA en el análisis de restricción enzimática, ha facilitado ampliamente el estudio epidemiológico debido al gran número de subespecies que se han podido diferenciar con diferentes grados de patogenicidad, en comparación con la típica cepa de *Cándida Albicans*(13).

No podemos descartar por completo que la presencia de *Cándida* sea simplemente la de germen saprófito que coloniza la membrana piógena o el epitelio queratinizado, como ocurre al menos en muchas lesiones hiperqueratósicas, tales como carcinomas espinocelulares, verrucosos u otras en las que no se considera que la *Cándida* cumpla en la mayoría de ellas un rol protagónico.

La colonización de la superficie ulcerada del granuloma piogénico y/o del epitelio de revestimiento, puede ser favorecida en muchos casos por distintos factores, tales como la presencia de prótesis de acrílico, terapia previa con antibioterapia o inmunosupresores, pero en este trabajo no fue posible determinar estos agentes.

Sería interesante incluir todos estos aspectos en el estudio clínico-patológico del paciente que presente granuloma piogénico y, si se encuentra en la biopsia *Cándida*, indicar después del tratamiento quirúrgico de la lesión un tratamiento con antimicóticos, ya que seguramente el paciente presenta lesiones candidósicas en otras zonas de la mucosa oral, tales como estomatitis subprótesis, quielitis angular o glositis romboidal media, lesiones que en la actualidad se consideran causadas por *Cándida*.

ca  
de  
cu  
ya  
  
pic  
do  
  
da  
re  
  
en  
rea  
per  
  
opc  
dad  
ora  
pre:  
col  
Pio:  
cio:  
intra  
sent  
leng  
  
viera  
con  
dida  
Obs:  
de  
los  
gran  
predi  
se de  
sube:  
trech  
utilid  
la ext  
  
1. *Me  
seudo  
Facul.  
todon.*  
2. *Ne  
maxil  
W.B. :*

## Conclusiones

Alto porcentaje de los granulomas piogénicos ubicados en la lengua se encuentran colonizados por hifas de *Cándida* (93,75%), las que generalmente se encuentran en la membrana piógena o en el epitelio adyacente a la úlcera de la lesión.

La presencia del hongo *Cándida* en los granulomas piogénicos al parecer induce un aumento del infiltrado de neutrófilos intraepiteliales.

Existen dos tipos morfológicos de hongos *Cándida* en granulomas piogénicos, que probablemente corresponden a especies diferentes.

Para determinar la presencia del hongo *Cándida* en granulomas piogénicos de la cavidad bucal debe realizarse tinción adecuada, como la tinción P.A.S. que permita visualizar claramente las hifas del hongo.

## Resumen

La *Cándida Albicans*, el microorganismo más oportunista que afecta al ser humano, tiene la capacidad de producir lesiones en la mucosa de la cavidad oral, o bien colonizar en forma secundaria lesiones presentes en ella. Nuestro objetivo fue determinar la colonización de *Cándida Albicans* en Granulomas Piogénicos ubicados en el dorso de la lengua. Seleccionamos 31 casos de granulomas piogénicos intraorales y sus correspondientes fichas clínicas presentes en el IREPO, de los cuales 16 se ubicaban en lengua, 10 en mejilla y 5 en encía.

Los aspectos histológicos de las muestras se obtuvieron mediante el examen microscópico de los cortes con tinción H&E, y para determinar la presencia de *Cándida* todas las muestras fueron sometidas a tinción P.A.S. Observamos presencia de hifas de *Cándida* en el 61,3% de todos los granulomas piogénicos evaluados; pero de los ubicados en lengua, 93,75% tenían el hongo. El granuloma piogénico ubicado en lengua tiene una alta predisposición a la colonización de *Cándida*, por lo cual se debería determinar qué cepas de *Cándida*, y qué subespecies de *Cándida Albicans*, son las que están estrechamente relacionadas con esta lesión, y evaluar la utilidad de tratamiento antimicótico antes y después de la extirpación del granuloma piogénico.

## Bibliografía

1. Martínez B. Unidad de autoenseñanza: Lesiones pseudotumorales y neoplasias benignas de la mucosa oral. Facultad de Odontología, Universidad de Chile, 1998, <http://odontologia.uchile.cl/irepo/patoral/private/index.html>.
2. Neville B.W., Damm D.D. y Bouquot A. *Oral and maxillofacial pathology*. 1995, 1ª ed., Philadelphia: W.B. Saunders Company, 711 pp.

3. Samaranyake L.P. *Oral candidiasis*. London: Butterworth y cols. Ltd. 1989, 265 pp.
4. Schaechter M., Medoff G., Eisenstein B. y Guerra H. *Microbiología: Mecanismos de las enfermedades infecciosas. Enfoque mediante resolución de problemas*. 2ª ed., Edit. Médica Panamericana S.A., Buenos Aires, 1994, pp. 595-601.
5. Shafer N.G. y Levy B.M. *Tratado de patología bucal*. 4ª ed., Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V. México, 1986, pp. 365-367 y 401-403.
6. Arenas B. *Lesiones reaccionales de la mucosa oral. Trabajo de investigación, requisito para optar al título de Cirujano Dentista. Facultad de Odontología, Universidad de Chile*, 1989, 149 pp.
7. Elgueta J.A. *Estudio histológico de glositis romboidal media y su relación con *Cándida Albicans*. Trabajo de investigación, requisito para optar al título de Cirujano Dentista. Facultad de Odontología, Universidad de Chile*, 1988, 81 pp.
8. Quiroga R. *Tumores inflamatorios de la cavidad bucal. Trabajo de investigación, requisito para optar al título de Cirujano Dentista. Facultad de Odontología, Universidad de Chile*, 1982, 138 pp.
9. Barrett A.W., Kingsmill V.J. y Speight P.M. *The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions*. *Oral Diseases* 1998, 4, 26-31.
10. Bykov V.L., Khokhlov S.E., Pakhomova E.N. y Velichko E.V. *Histological, histochemical and ultrastructural analyses of the development of candidal granulomas*. *Arch. Patol.* 1990, 52(8): 52-56.
11. Huerta J. y Silva N. *El género *Cándida* y su importancia en patología bucal: Revisión actualizada. Dirección internet: <http://odontologia.uchile.cl/revistaFO/v14n2/candida/pag01.html>*.
12. McCullough M.J., Reade P.C. y Ross B.C. *Candida Albicans: A review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation*. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1996, 25: 2, 136-144.
13. McCullough M.J., Ross B.C. y Reade P.C. *Oral Candida Albicans from patients infected with the immunodeficiency virus and characterization of a genetically distinct subgroup of Candida Albicans*. *Australian Dental Journal* 1995, 40(2), 91-7.
14. Murata M., Hara K. y Saku T. *Dynamic distribution of basic fibroblast growth factor during epulis formation*. *J. Oral Pathol. Med.* 1997, 26: 224-32.
15. Wandera A. y Walker P. *Bilateral pyogenic granuloma of tongue in graft-versus host disease: Report of case*. *ASDC, J. Dent. Child.* 1994, 61: 5(6), 401-3.