

Úlceras de la mucosa bucal asociadas con deficiencia de hierro

Oral mucosal ulcers in iron deficiency.

Lilly Esquivel-Pedraza,^{1,4} Laura Fernández-Cuevas,⁵ Marcela Saeb-Lima,² Jessica Pérez-Olivera,^{1,3} María del Pilar Milke-García,³ Judith Domínguez-Chérit,¹ Silvia Méndez-Flores¹

Resumen

ANTECEDENTES: Las deficiencias de micronutrientes en el organismo pueden afectar significativamente la mucosa bucal, causando gran morbilidad. Las lesiones bucales relacionadas con deficiencia nutricional se han descrito escasamente en la bibliografía.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 50 años de edad que cursó con úlceras superficiales, de fondo limpio e irregulares, en el paladar duro y blando como manifestación clínica de deficiencia de hierro sin anemia asociada que posteriormente progresó a anemia por deficiencia de hierro.

CONCLUSIONES: Este tipo de lesiones bucales no se han reportado previamente en la bibliografía, por lo que el facultativo debe familiarizarse con estas manifestaciones para poder sospechar su diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Boca; vitamina B₁₂; hierro; úlceras.

Abstract

BACKGROUND: Micronutrient deficiencies may significantly affect mouth mucosa, causing great morbidity. Oral lesions related to nutritional deficiencies are scarcely reported.

CLINICAL CASE: A female patient with irregular superficial ulcers affecting hard and soft palate as a clinical manifestation of iron deficiency without anaemia and progression to iron deficiency anaemia.

CONCLUSIONS: This kind of oral lesions are not previously reported in the literature. Thus, physicians must be familiarized to these manifestations in order to suspect the diagnosis.

KEYWORDS: Mouth; Vitamin B₁₂; Iron; Ulcers.

¹Departamento de Dermatología.

²Departamento de Anatomía Patológica.

³División de Nutrición. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México.

⁴Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.

⁵Clínica de Patología Bucal, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México, México.

Recibido: mayo 2020

Aceptado: julio 2020

Correspondencia

Laura Fernández Cuevas
laurafercuevas@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, Saeb-Lima M, Pérez-Olivera J, et al. Úlceras de la mucosa bucal asociadas con deficiencia de hierro. *Dermatol Rev Mex.* 2021; 65 (suplemento 1): S135-S143.

<https://doi.org/10.24245/dermatol-revmex.v65id.5435>

ANTECEDENTES

La principal causa de anemia es la deficiencia de hierro, afecta a una tercera parte de la población mundial en países industrializados y en subdesarrollados.¹ La deficiencia de hierro se define como una concentración sérica de hierro menor de 60 mg/dL.² Se considera deficiencia de hierro sin anemia asociada cuando los depósitos de hierro son insuficientes, con concentraciones bajas de ferritina y del índice de saturación de transferrina, con valores normales de hemoglobina³ sin afectarse la hematopoyesis;⁴ mientras que el diagnóstico de deficiencia de hemoglobina o anemia por deficiencia de hierro se establece, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, cuando la hemoglobina es menor de 13 g/dL en los hombres y menor de 12 g/dL en las mujeres. Diversas condiciones fisiológicas y patológicas pueden promover la deficiencia de hierro, como la pérdida sanguínea, la mala absorción, algunas enfermedades crónicas y alteraciones genéticas.⁵

La deficiencia de hierro puede provocar síntomas por la falta de hierro y por la anemia resultante. La deficiencia de hierro puede condicionar astenia, adinamia, disminución en la función cognitiva y sexual, entre otras implicaciones, repercutiendo en la calidad de vida y en la productividad laboral.⁶ Las manifestaciones clínicas en anemias carenciales son polimórficas y de gravedad variable, desde leves, como fatiga, neuropatía sensorial, glositis atrófica (glositis de Hunter), con alteraciones de laboratorio como hipersegmentación de neutrófilos y macrocitosis, hasta alteraciones graves, que incluyen esclerosis combinada de la médula espinal, anemia hemolítica e incluso pancitopenia.⁷⁻¹¹

Las deficiencias nutricionales pueden afectar algunos o todos los tejidos de la boca, incluidos los dientes, el tejido periodontal, las glándulas salivales, las membranas mucosas y la piel peri-

bucal.¹² Las manifestaciones en la mucosa bucal por deficiencia de nutrientes, específicamente por hierro, se han descrito poco en la bibliografía, por lo que el objetivo de este manuscrito es comunicar un caso con deficiencia de hierro y sus hallazgos asociados en la boca, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (Ciudad de México).

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 50 años de edad, atendida en la consulta de patología bucal del Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), por padecer úlceras crónicas de tres años de evolución en la mucosa bucal, que afectaban predominantemente el paladar duro.

Entre sus antecedentes de importancia destacó haber padecido melanoma a los 30 años de edad en el primer dedo de la mano izquierda con metástasis al ganglio epitroclear, tratado quirúrgicamente (amputación y disección ganglionar) y con quimioterapia no especificada, así como radioterapia durante seis meses en hospital particular, con remisión completa; resección de nevo en la región malar derecha, dislipidemia y alergia a la penicilina.

En el año 2000 inició el cuadro clínico con odinofagia y fiebre no cuantificada, acompañada de calosfríos y sudoración, por lo que acudió a un médico general quien diagnosticó candidosis oral e inició tratamiento con colutorios de bicarbonato y yodopovidona con alivio parcial de los síntomas. Ante la persistencia de las lesiones, acudió a la institución hospitalaria en 2002 donde recibió el diagnóstico de aftas recurrentes, administrándole talidomida a dosis de 100 mg al día durante tres meses en dosis de reducción sin mejoría; se agregó artralgia de predominio en los miembros inferiores. Por la extensión de las úlceras del paladar duro hacia el paladar

blando y sospecha de neoplasia maligna, fue referida a una institución oncológica donde se trató con esteroides sin mejoría; posteriormente se le realizó amigdalectomía con resultado de estudio histológico inespecífico, sin evidencia de enfermedad maligna, persistencia de úlceras dolorosas en el paladar y aparición de lesiones en la lengua, por lo que fue referida al INCMNSZ.

En enero de 2003 refirió cursar con adenopatías cervicales intermitentes, xeroftalmia, xerostomía y úlceras vaginales que remitieron con la administración de estrógenos locales, astenia, hipodinamia y gingivorragias ocasionales, sin pérdida de peso (estatura: 1.47 m, peso al ingreso: 52.5 kg, peso habitual: 52 kg, peso ideal: 45-54 kg, índice de masa corporal: 24.1 kg/m²); refirió realizar ejercicio moderado (caminata y trote 30 min al día los 7 días de la semana). Fue valorada por diversos especialistas en el INCMNSZ que le indicaron inicialmente colutorios de sucralfato (Medicina Interna); en el Servicio de Dental le realizaron toma de biopsia gingival con diagnóstico clínico presuntivo de aftosis e histológico resultante inespecífico (inflamación aguda y crónica), se le prescribieron aplicaciones tópicas de clorhexidina, sin mejoría.

En el servicio de Patología bucal del Departamento de Dermatología se le detectó inicialmente una úlcera de 0.5 cm en el dorso lingual y otra similar en el paladar duro a nivel central, irregulares, superficiales, con fondo limpio; así como una úlcera por biopsia previa en proceso alveolar y cicatriz quirúrgica extensa en la región amigdalina, sin evidencia clínica de aftas recurrentes, pero con úlceras sugerentes asociadas con lupus eritematoso (**Figura 1A**). Se tomó biopsia de la zona palatina para estudio histológico de rutina e inmunofluorescencia y se solicitaron análisis serológicos inmunológicos, indicándose pimecrolimus tópico, con alivio completo de las lesiones a las cuatro semanas de tratamiento y recaída al siguiente mes (sep-

tiembre de 2003). Los hallazgos histológicos se muestran en la **Figura 2**, con resultados de laboratorio inmunológicos negativos para lupus eritematoso, con glucosa: 113 mg/dL y destacó una concentración de hemoglobina dentro de parámetros adecuados (14.3 g/dL).

Posteriormente, el alivio de las úlceras fue solo parcial, con remisiones y exacerbaciones intermitentes (**Figuras 1B y C**), con indicación de medidas generales de lubricación y protección (con almagato tópico 5 mL en colutorios PRN), hidratación y eliminación de irritantes por parte de Patología bucal, pero, fue tratada de manera simultánea por el servicio de Dental que indicó múltiples medidas tópicas, entre las que destacaban la administración nuevamente de esteroides (Kenalog®), de ácido tánico y antisépticos no especificados sobre las úlceras, que ocasionaron quemadura de mucosas, necrosis y exposición ósea en las áreas ulceradas (**Figuras 1D y E**), lo que empeoró el cuadro. Fue valorada también por padecer un cuadro tusígeno y una úlcera irregular, de 1.5 cm de diámetro, de fondo necrótico, en la pared faríngea y úlceras antroduodenales por los Departamentos de Otorrinolaringología y Gastroenterología, respectivamente, con toma de nuevas biopsias por cada servicio, con diagnósticos histológicos inespecíficos en ambos casos; recibió tratamiento con antiácidos (omeprazol 40 mg al día) y diclofenaco 1000 mg. PRN, con alivio de la úlcera antroduodenal y faríngea.

Cuatro años después fue revalorada por el servicio de Patología bucal por padecer úlceras y erosiones que variaban entre 0.5 y 1 cm de diámetro máximo, de características similares a las observadas inicialmente, adicionándose atrofia y palidez de las mucosas, con impresión diagnóstica de úlceras asociadas con deficiencia nutricional (**Figura 1F**). Se indica suspender todo manejo bucal administrado, solicitándose nuevos estudios de laboratorio que detectaron concentraciones bajas de hierro [hemoglobina: 13.1 g/dL, fe-

ritina: 6.2 ng/mL (normal > 16 ng/mL), hierro sérico: 38 µg/dL (normal > 60 µg/dL)], así como valores limítrofes bajos de vitamina B₁₂: 228 pg/mL (normal 180-914 pg/mL), con alteraciones en el perfil tiroideo (T4: 139.05 nmol/L) y en el examen general de orina (sangre con huellas/µL, eritrocitos 8.6 cél/µL, bacterias 195.4 bact/camp, bacterias 1085.5 bact/µL), reiniciándose medidas generales, con colutorios de almagato (5 mL/PRN), complemento vitamínico (Stresstabs®) y alivio franco del cuadro a los cinco meses del seguimiento (**Figura 1G**).

Después manifestó enfermedad ácido péptica asociada con *Helicobacter pylori*, diabetes

mellitus y anemia por deficiencia de hierro, requiriendo hierro IV que fue suspendido por intolerancia, con formación de erosiones en la boca, que controlaba la paciente administrando ocasionalmente polivitamínico (Autrin® 600 en tabletas, una al día). En 2013 tuvo nuevamente concentraciones bajas de hierro (hemoglobina: 11.5 g/dL), detectándose sangre oculta en heces y aparición de nuevas lesiones ulcerativas bucales similares a las descritas; en estudios de imagen se detectó estenosis duodenal (asa II) y cicatriz en píloro, asociadas con AINES (administración intenso de naproxeno por *motu proprio*), se le indicó cambio por paracetamol, plan de alimentación con provisiones de alto contenido



Figura 1. Cuadro clínico. **A.** Úlcera superficial, fondo limpio, de borde irregular, ligeramente blanquecino en la unión del paladar duro y blando. **B-C.** Erosiones y úlceras superficiales irregulares de bordes angulados y fondo limpio en el paladar duro, algunas semejan infección herpética. **D.** Necrosis de la mucosa con exposición ósea palatina. **E.** Placas blancas irregulares en la mucosa labial y alveolar por quemadura posaplicación de tópicos irritantes indicados por odontólogos. **F.** Palidez de la mucosa con fisuras linguales, placas amarillentas con hipertrofia de papilas filiformes (lengua vellosa), que alternan con atrofia de las mismas en los bordes y la punta lingual, así como úlcera redondeada de fondo limpio en el dorso. **G.** Cicatrización completa de la úlcera, con formación incipiente de papilas en la punta lingual después del tratamiento.



Figura 2. Imágenes histológicas (hematoxilina y eosina). **A.** El corte muestra un patrón psoriasiforme, con paraqueatosis y edema de la dermis papilar, con infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial (10X). **B.** En un extremo se observa palidez del estrato granuloso con queratinocitos necróticos (10X). **C.** Se observa en el epitelio vacuolización del citoplasma con queratinocitos necróticos y exocitosis de neutrófilos (40X).

en hierro, pero la paciente tuvo apego parcial a la prescripción dietética, por lo que se reinició sulfato ferroso de manera permanente a dosis bajas (200 mg/d durante la ingesta de alimentos, con administración simultánea de antiácido), con lo que finalmente se observó control total de las úlceras bucales, con recuperación de la mucosa bucal ante concentraciones adecuadas de hierro (hemoglobina: 14.6 g/dL, ferritina: 35 ng/mL, hierro sérico: 79 µg/dL). La evolución de la paciente se resume en la **Figura 3**.

DISCUSIÓN

La estrategia para establecer el diagnóstico de deficiencia de hierro sin anemia asociada o de anemia por deficiencia de hierro incluye el interrogatorio clínico, examen físico básico y la selección cuidadosa de estudios complementarios.¹³ La cavidad oral es, a menudo, uno de los primeros sitios en manifestar signos clínicos de deficiencia de hierro y enfermedad sistémica; debido, en parte, a la rápida tasa de recambio de células epiteliales en las membranas mucosas de la boca (3 a 7 días) en comparación con la piel (hasta 28 días); por lo que su exploración puede ser útil para formular un diagnóstico temprano.¹⁴⁻¹⁷

La deficiencia de hierro sin anemia asociada *per se* puede conducir a la atrofia de la mucosa bucal, debido a que el hierro es un elemento esencial para el funcionamiento normal de las células epiteliales bucales, alterando su tasa de recambio epitelial. Los pacientes con anemia por deficiencia de hierro, al tener concentraciones bajas de hemoglobina, transportan oxígeno insuficiente hacia la mucosa bucal, generando no sólo una mucosa atrófica sino inmadura.¹⁷ Asimismo, las estructuras anatómicas de la boca con rápido crecimiento y recambio celular se exponen cotidiana y repetidamente a factores locales irritantes de origen químico, mecánico, térmico e infeccioso, lo que incrementa el riesgo de sufrir daños prematuros ante una deficiencia nutricia.¹⁸

En términos clínicos, los signos y síntomas bucales en la deficiencia de hierro sin anemia asociada y de la anemia por deficiencia de hierro pueden incluir una mucosa bucal atrófica con aspecto terso o plano del dorso lingual que favorece su ruptura y consecuente aparición de úlceras.¹⁹ De manera simultánea, un número significativo de los pacientes con deficiencia de hierro cursan a menudo con queilitis angular, palidez, sensación de ardor o adormecimiento

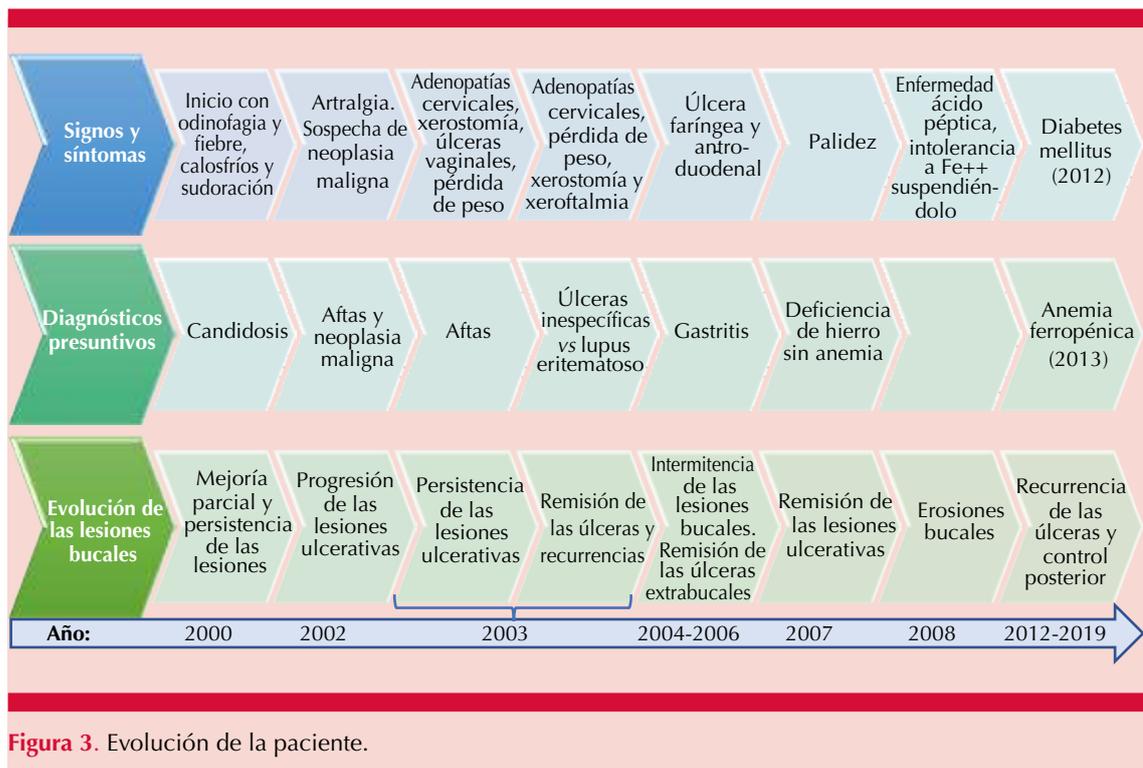


Figura 3. Evolución de la paciente.

de la mucosa bucal con disgeusia;^{17,19} incluso puede manifestarse pagofagia (hábito de ingesta de hielo), que puede conducir a daño gingival.⁶ En la anemia por deficiencia de hierro también pueden sobrevenir otros datos clínicos, como ataque al estado general con fatiga, astenia, adinamia, fiebre o palpitaciones.²⁰ Otros hallazgos comunes son efluvio telógeno, cambios de coloración en el tallo del pelo y síndrome de piernas inquietas.^{21,22} Los signos por deficiencia de hierro además incluyen defectos importantes en los lechos ungueales, como líneas de Mees, coiloniquia y uñas quebradizas.^{22,23} Como estos signos y síntomas son inespecíficos y con frecuencia no están presentes, la sospecha inicial para la identificación de deficiencia de hierro generalmente proviene del laboratorio, con anemia microcítica o anemia normocítica, que desencadena un estudio más definitivo.⁶

Es probable que nuestra paciente desde el inicio de su padecimiento cursara con úlceras bucales asociadas con deficiencia de hierro sin anemia asociada, con retraso en su diagnóstico ante la ausencia franca de otras manifestaciones clínicas y de estudios de laboratorio solicitados que lo sugirieran; la posterior palidez y atrofia de mucosas, aunadas a los cuadros ulcerativos, favorecieron clínicamente la sospecha diagnóstica de deficiencia nutricional. Las cifras de hemoglobina obtenidas en la paciente iniciales y al momento del diagnóstico estaban en valores adecuados; sin embargo, el diagnóstico de deficiencia de hierro sin anemia asociada se estableció con los valores serológicos alterados del perfil de hierro.

En el sujeto con deficiencia nutricional es común la deficiencia sincrónica de varios nutrientes.¹⁹ En nuestro caso, si bien en un inicio las

úlceras bucales coincidieron serológicamente con deficiencia de hierro sin anemia asociada y concentraciones limítrofes bajas de vitamina B₁₂, la aparición de nuevos cuadros ulcerativos manifestados por la paciente se correlacionó siempre con concentraciones bajas en la cinética del hierro y con una respuesta terapéutica satisfactoria ante la administración única del suplemento de hierro, lo que confirmó su relación con este micronutriente.

Las úlceras en la boca suelen ser de difícil diagnóstico. Las úlceras en la mucosa masticatoria palatina asociadas con concentraciones bajas de hierro son un dato clínico vagamente descrito en la bibliografía^{20,21} porque se asocian poco con las deficiencias nutricias. La localización de las úlceras en el paladar duro de nuestro caso resalta entre los datos clínicos iniciales, persistentes y más sintomáticos, sugiriéndose originalmente múltiples posibilidades diagnósticas incorrectas; destaca entre éstas, que varios facultativos consideraron el diagnóstico de aftas recurrentes bucales, a pesar de que la manifestación clínica de las aftas recurrentes justamente no se observa en la mucosa masticatoria (paladar duro y encía).²² En consecuencia, se prescribieron tratamientos incorrectos, algunos incluso empíricos con sustancias tóxicas irritantes o la administración insistente y recurrente de esteroides, que generaron mayor atrofia y retraso en la cicatrización, así como procedimientos quirúrgicos innecesarios, lo que favoreció la iatrogenia, cronicidad y recurrencia de las lesiones.

Durante el abordaje de nuestra paciente por parte de Patología bucal, se buscaron exhaustivamente otras posibilidades diagnósticas, como afecciones inflamatorias, infecciosas o farmacológicas, que pudieran ocasionar el cuadro observado en la paciente, sin encontrar alguna otra causa que contribuyera a sus manifestaciones. Ante la sospecha clínica diagnóstica inicial de un cuadro reumatológico (por ejemplo, lupus eritematoso o

enfermedad de Behçet), los estudios específicos inmunológicos y la histopatología descartaron estas posibilidades diagnósticas. Asimismo, la recurrencia de lesiones ulcerativas ante cada descenso en las concentraciones de hierro confirmó la asociación de las úlceras con la deficiencia de este micronutriente. Otros diagnósticos diferenciales a considerar en este caso incluyen principalmente herpes simple, liquen plano erosivo, enfermedad celíaca, penfigoide, pénfigo vulgar, sífilis, reacción de hipersensibilidad y diferentes deficiencias nutricias, entre otros.²³

La deficiencia de hierro está comúnmente relacionada con el sistema digestivo por mala absorción o sangrado crónico.²⁴ En nuestra paciente la ingesta escasa de alimentos de origen animal, principalmente carne magra, aunada a la pérdida sanguínea del tubo gastrointestinal, pudieron haber sido las causas de la disminución paulatina en las reservas de los nutrientes, complicándose con la aparición subsecuente de lesiones bucales ulcerativas, que disminuyeron la ingesta de alimentos y empeoraron el cuadro clínico. La administración complementaria con hierro generalmente se prescribe para prevenir la anemia por deficiencia de hierro en poblaciones en riesgo y para tratar a pacientes con la enfermedad diagnosticada, e incluye el sulfato ferroso, el gluconato ferroso y el fumarato ferroso. Se ha descrito que ninguna presentación parece ser mejor que otra, la dosis recomendada habitualmente es de 325 mg (que corresponden a 65 mg de hierro elemental) tres veces al día. Sin embargo, se ha observado que dosis más bajas, por ejemplo 200 mg dos veces al día, parecen ser eficaces y se asocian con menos efectos secundarios.^{25,26} En nuestra paciente, la intolerancia gástrica al hierro fue un inconveniente importante para llevar a cabo el tratamiento de la deficiencia de hierro y consecuentemente de sus úlceras bucales, por lo que se requirió una administración a dosis bajas de hierro junto con antiácidos, lo que disminuye la absorción del

hierro y retrasa la obtención de concentraciones adecuadas, pero se tolera su administración y se controlan finalmente las lesiones.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones clínicas de nuestra paciente favorecieron la sospecha diagnóstica de deficiencia de nutrientes elementales para el mantenimiento de la integridad de la mucosa bucal, solicitándose análisis específicos de laboratorio que confirmaron el diagnóstico por deficiencia de hierro; por lo que en casos similares es recomendable el estudio exhaustivo del paciente, el envío al patólogo bucal experimentado, iniciar la remoción de los agentes que puedan estar implicados en el daño mucoso o interfiriendo con la recuperación de la misma, así como su revaloración continua. Ante la coexistencia de signos de atrofia en la mucosa bucal y úlceras en el paladar duro, debe considerarse la deficiencia de hierro como una posibilidad diagnóstica.

Las descripciones de las manifestaciones en la mucosa bucal por deficiencias nutricionales, específicamente por hierro, son escasas y no suelen corroborarse histológicamente. Este manuscrito pretende adicionar información clínica y microscópica de este tipo de pacientes para favorecer su diagnóstico en la práctica clínica.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a Jenny Maldonado Molina PLN su asistencia técnica.

REFERENCIAS

1. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 1832-43. <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1401038>.
2. Shine J. Microcytic anemia. *Am Fam Physician* 1997; 55: 2455-62.
3. González-Alayón C, Pedrajas-Crespo C, Marín-Pedrosa S, Benítez JM, et al. Prevalencia de déficit de hierro sin anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal y su impacto en la calidad de vida. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 41: 22-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.07.011>.
4. Clénin GE. The treatment of iron deficiency without anaemia (in otherwise healthy persons). *Swiss Med Wkly* 2017; 147: 1-17.
5. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016; 387: 907-16. doi. 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
6. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2016; 91: 31-8. doi. 10.1002/ajh.24201.
7. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-81.
8. Andres E, Affenberger S, Vinzio S, Kurtz J, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005; 118: 1154-9. doi. 10.1016/j.amjmed.2005.02.026.
9. Dharmarajan T, Adiga G, Norkus E. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* 2003; 58: 7-8.
10. Andres E, Affenberger S, Zimmer J, Vinzio S, et al. Current hematological findings in cobalamin deficiency. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 50-6.
11. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep* 2006; 5: 23-33.
12. Thomas D, Mirowski G. Nutrition and oral mucosal diseases. *Clin Dermatol* 2010; 28: 426-31.
13. Abramson S, Ambramson N. "Common" uncommon anemias. *Am Fam Physician* 1999; 59: 851-8.
14. Touger-Decker R. Oral manifestations of nutrient deficiencies. *Mt Sinai J Med* 1998; 65: 355-61.
15. Touger-Decker R, Mobley C. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: oral health and nutrition. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113: 693-701. doi. 10.1016/j.jand.2013.03.001.
16. Radler D, Lister T. Nutrient deficiencies associated with nutrition-focused physical findings of the oral cavity. *Nutr Clin Pr* 2013; 28: 710-21. doi. 10.1177/0884533613507284.
17. Sun A, Chen HM, Cheng SJ, Wang YP, et al. Significant association of deficiencies of hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid and high homocysteine level with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2015; 44: 300-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2014.10.004>.
18. Dreizen S. Oral indications of the deficiency states. *Postgr Med* 1971; 49: 97-102.
19. Millward DJ. Nutrition, infection and stunting: the roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth

- of children. *Nutr Res Rev* 2017; 30: 50-72. doi. 10.1017/S0954422416000238.
20. Singanayagam A, Gange N, Singanayagam A. Folate deficiency presenting as pyrexia: a case report. *Cases J* 2008; 1: 275.
 21. Esquivel-Pedraza L, Mendez-Flores S, Cicero-Casarrubias A, Dominguez-Cherit J, et al. Nutritional deficiency-related oral and cutaneous lesions in an obese patient. *Am J Dermatopathol* 2018; 40: 52-6. doi. 10.1097/DAD.0000000000000958.
 22. Rogers R 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.
 23. Cunha SF, Melo DA, Braga CB, Vannucchi H, et al. Papillary atrophy of the tongue and nutritional status of hospitalized alcoholics. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 84-9. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962012000100010>.
 24. Moreno-Chulilla J, Romero-Colás M, Gutiérrez-Martín M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4627-37. doi. 10.3748/wjg.15.4627.
 25. Goddard A, James M, McIntyre A, Scott B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60: 1309-16.
 26. Patela K, Memona Z, Mazurkiewicz R. Management of iron-deficiency anemia on inpatients and appropriate discharge and follow-up. *J Hematol* 2020; 9: 5-8. doi. <https://doi.org/10.14740/jh626>.