

Boca de las trincheras

Gingivitis Ulcerativa Necrotizante Aguda (G.U.N.A.)

Romero Méndez, M. *

Seoane Lestón, J. **

Ortiz Gallo, E. **

Beca Casanova, J. **

Peláez Montalvo, V. ***

Nogueras Flamarique, M. ****

RESUMEN

Se efectúa una amplia revisión bibliográfica y puesta al día, sobre G.U.N.A., por su alta incidencia en la población militar joven.

SUMMARY

We make a wide bibliographic revision within A.N.G. because of its high incidence between military population.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La primera descripción de esta enfermedad fue efectuada por Jenofonte en el siglo IV A.C., apreciando un cuadro en los soldados griegos, que cursaba con "dolor de boca" y fetidez de aliento (1).

John Hunter (2), en 1778, describe un cuadro con hinchazón gingival, sangrado y ulceraciones sobre una encía previamente inflamada, y efectúa un diagnóstico diferencial con el escorbuto.

Como refiere Hirschfeld et al. (3), es Bergeron el primero que establece la existencia de formas agudas y crónicas en la enfermedad.

Hirsch, en 1886, añade el agrandamiento de adenopatías submaxilares, fiebre y quebrantamiento general a los rasgos clínicos anteriormente descritos (tomado de "The history of Vincent's infection", Hirschfeld, 1940).

Plaut y Vincent, en 1890, independientemente, son los pioneros en reconocer a la asociación fusoespiroquetal como responsable de la enfermedad. Es Vincent el que más claramente asoció dicha flora con esta forma de Gingivitis (infección de Vincent). Este autor describe dos especies bacterianas, la *Borrelia Vincentii* (una espiroqueta) y el *Bacillus Vincentii* (un fusiforme) como responsables del cuadro clínico.

Jean Hyacinthe Vincent, ejerce una parte de su carrera como médico del Servicio Médico-Militar Francés, en este periodo confirma la diferencia entre infecciones orales por fusoespiroquetas, sífilis y tuberculosis. Vincent, cree que "La Angina Difteroide" es esencialmente causada por *B. Fusiformis* y que las espiroquetas son microorganismos oportunistas (1892).

Rosenthal (6), en 1929, establece que el examen microscópico es esencial para efectuar un diagnóstico correcto. Sin embargo, en 1945, la Comisión de Investigación de la Asociación Dental Americana, señala que son los hallazgos clínicos, los criterios fundamentales para establecer un diagnóstico de G.U.N.A. (7). Barnes et al (8), en 1973, remarcan la importancia de la clínica en el diagnóstico de la G.U.N.A., refiriéndose a que "existen bastantes signos patognomónicos que diferencian esta enfermedad de las otras".

PRINCIPALES CARACTERISTICAS CLINICAS

Existen signos y síntomas de G.U.N.A. que aparecen como patognomónicos, en tanto otros se presentan inconstantemente. Los signos más significativos son la necrosis de las papilas interdentes con ulceración, dolor y sangrado (10-12).

Schluger (14), en 1943, hace la siguiente descripción clínica: "La mucosa está altamente inflamada, con ingurgitación de las papilas. Ocasionalmente existe una ulceración de las papilas que se cubren de una pseudomembrana grisácea, que se remueve fácilmente, dejando un tejido expuesto sangrante. Las papilas están usualmente invertidas y presentan un aspecto 'crater-like', existe un característico olor fétido y el acumulo de detritus es considerable".

La presencia de estos signos es también publicada por Pindborg (15), quien cree que la afectación gingival con hemorragia espontánea, "foetor ex ore", pseudomembranas y necrosis interproximal son característicos de esta enfermedad.

Goldhaber y Giddon (12) establecen que los criterios más significativos en el diagnóstico de la G.U.N.A. son:

- 1) Necrosis y ulceración de las papilas interdentes.

* Profesora de Estomatología Médica. Santiago de Compostela.

** Capitán Médico. Servicio de Estomatología. Hospital Militar Central "Gómez Ulla".

*** Teniente Coronel. Jefe del Servicio de Estomatología. Hospital Militar Central "Gómez Ulla".

**** Profesora de Estomatología Médica. Madrid.

CARACTERISTICAS DIAGNOSTICAS DE G.U.N.A.

Característica	Referencia bibliográfica
Ulceras interproximales	8, 10, 11, 12, 14, 15, 16.
Dolor	8, 10, 11, 12, 14, 15, 16.
Sangrado	8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 23.
Formación de pseudomembranas	11, 12, 14, 15, 16.
Inflamación de papila	10, 11, 12, 14, 15, 16.
Foetor ex ore	11, 14, 15, 16.
Linfadenopatía	10, 12.
Quebrantamiento general	10, 14.
Fiebre	10, 14, 16.

Tabla 1.—Características diagnósticas de G.U.N.A.

2) Historia de dolor y sangrado del área afectada.

Estos hallazgos se basan en una amplia serie de 218 casos publicados por Barnes et al (8) en 1973.

Más recientemente, Suzuki et al (16), en una serie de 35 casos, encuentra ulceración de las papilas interdetales en todos ellos; en el 96% de los casos existe fetidez de aliento, en el 85% observó formación de pseudomembranas y en el 76% existía sangrado gingival (tabla número 1).

SINTOMAS SECUNDARIOS EN G.U.N.A.

En tanto, existe un amplio consenso sobre signos dominantes en la G.U.N.A., existen divergencias en lo que se refiere a síntomas secundarios; estas divergencias parecen fundamentarse en las variaciones de extensión y grado de severidad de la G.U.N.A.

Pindborg (15) utiliza los términos de incipiente, Subaguda, Aguda y Crónica para nombrar las diferentes formas de G.U.N.A., según la extensión de la destrucción de los tejidos periodontales.

Beust et al (13) las clasifica en Aguda, Subaguda y Crónica, en dependencia con el grado de severidad con que se presenten los signos clínicos. Otros investigadores han informado sobre formas recurrentes o crónicas de G.U.N.A. (17).

Actualmente se cree que el término de G.U.N.A. crónico implica una contradicción de términos y debe ser sustituido por el concepto de G.U.N.A. recurrente.

Dentro de los síntomas secundarios, las linfadenopatías son referidas inconstantemente y siempre en relación con cuadros severos de G.U.N.A. (12). Goldhaber y Giddon (12) sugieren que tanto la fiebre como el quebrantamiento general podrían estar asociados a la presencia de otra enfermedad distinta de la G.U.N.A., como es la Gingivostomatitis Herpética Aguda (20). Existen autores (22, 23) que consideran la hipertermia y la afectación general como hallazgos inusuales de esta entidad clínica.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS E INMUNOLÓGICOS DE LA G.U.N.A.

Plaut y Vincent fueron los primeros en describir la naturaleza microbiológica de la G.U.N.A. (4). La predominancia

de la flora fusoespiroquetal en la superficie de lesiones ulceradas, fue comprobada microscópicamente en frotis de lesiones.

Beust et al (13), en 1930, señalan que algunos hallazgos podrían no ser demostrativos de la naturaleza microbiana de la enfermedad, dado que establecieron la presencia de dichos microorganismos en lesiones inflamatorias orales, así como en la cavidad oral de sujetos sanos periodontalmente. Sentenciando, en consecuencia, que "La etiología microbiana de la infección de Vincent no es evidente".

Listgarten y Socransky (28), en 1964, señalan la presencia de microorganismos morfológicamente idénticos a las espiroquetas, en muestras de lesiones de G.U.N.A. Las espiroquetas observadas contenían entre 8 y 24 fibras axiales, lo que las diferenciaba morfológicamente de las espiroquetas asociadas a la enfermedad en otro tiempo.

Heylings (29) observó que las espiroquetas visualizadas con microscopía electrónica, obtenido de lesiones de G.U.N.A., eran de diferente tamaño que la *B. Vincentii*. De otra parte, Listgarten (30) confirma la invasión de encía no necrótica por espiroquetas de tamaño medio y grande; ulteriormente señaló la invasión de espiroquetas en lesiones ulceradas, diferenciando cuatro zonas, que de superficie a profundidad, son:

- 1) Zona bacteriana: Conteniendo diferentes microorganismos, así como espiroquetas de tamaño pequeño, medio y grande.
- 2) Zona rica en neutrófilos: Conteniendo leucocitos, principalmente neutrófilos y acúmulo de material denso, similar a la fibrina. No determinó si los neutrófilos eran capaces de fagocitar las espiroquetas.
- 3) Zona de necrosis: Se observan un gran número de espiroquetas junto con algún microorganismo similar a los fusiformes, leucocitos polimorfonucleares y grandes cantidades de tejido necrótico, así como células plasmáticas en las porciones más profundas.
- 4) Zona de invasión de espiroquetas: Listgarten encontró sólo espiroquetas de gran tamaño y tamaño intermedio en altas concentraciones. Sin embargo se estableció el papel de las espiroquetas como factor iniciador de las lesiones.

Posteriores estudios sobre infecciones experimentales por espiroquetas, comprobaron sus bajos niveles de endotoxinas y baja patogenicidad, sugiriendo, que los componentes de la lesión por espiroquetas sea el resultado de una relación saprofítica entre el organismo y las condiciones ambientales de la lesión.

FACTORES PREDISPONENTES DE G.U.N.A.

Factor	Referencia bibliográfica
Fatiga física	10, 12, 14, 27, 50.
Stress psicológico	12, 15, 22, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55.
Fumar	12, 15, 16, 42, 50, 51, 55, 61.
Pobre higiene oral	7, 8, 10, 14, 15, 22, 50, 64.
Trauma	10, 14.
Insatisfacción laboral	16.

Tabla 2.—Factores predisponentes de G.U.N.A.

Un gran relieve tiene el estudio de Courtois et al (31) en 1983, confirmando la invasión de tejido no necrótico por espiroquetas, encontrando asimismo, con microscopia electrónica cocos y bacilos cortos a una profundidad de 400 μm por debajo de la lámina basal. Encontró, asimismo, un predominio de células plasmáticas y linfocitos sobre PMN, en la mayoría de las muestras.

Hooper y Seymour (32), en virtud de estos hallazgos celulares, han publicado que la G.U.N.A. es una lesión superpuesta a una Gingivitis Marginal Crónica.

Mac Donald y otros (33), produciendo infecciones en cerdos de Guinea, observó que los fusiformes y las espiroquetas no eran esenciales en el proceso infeccioso. Más tarde, el *Bacteroides Melaninogenicus* fue identificado como el agente patógeno esencial en las infecciones por inoculaciones mixtas (34).

Sin embargo, Hampp y Mergenhagen (35), encuentran unos pequeños treponemas *B. Vincentii* y *B. Buccalis* que son capaces de producir infecciones locales y formación de abscesos en la piel de conejos, y sugieren que la necrosis, ulceraciones y pseudomembranas en cavidad oral eran producidas por, al menos, cuatro microorganismos (infecciones mixtas complejas).

No obstante, la relación de microorganismos y el inicio de la enfermedad, es difícil de determinar por la dificultad de confeccionar individualmente los cultivos.

En 1982 Mikx y Van Campen (38) inducen Gingivitis Necrotizantes Agudas en perros Beagle pretratados con esteroides.

Considerable trascendencia han tenido los estudios de Loesche (39) en 1982, quien cultivando en anaerobiosis muestras de placa en zonas de G.U.N.A. y efectuando un análisis microbiológico, determinó que la flora cultivada existía una porción "Constante" y otra fracción "Variable".

La flora Constante se caracterizaba por tener un número limitado de tipos bacterianos considerados patógenos en la G.U.N.A. Se encuentran en la porción "Constante" especies de *Treponemas*, *B. Melaninogenicus* SSP *Intermedius* y *Fusobacterium*, así como especies de *Selenomonas*.

Este mismo autor cree que el incremento de los niveles de esteroides asociados al stress, serían un factor precipitante de G.U.N.A., facilitando la invasión bacteriana en la región interdental, bien modificando la respuesta

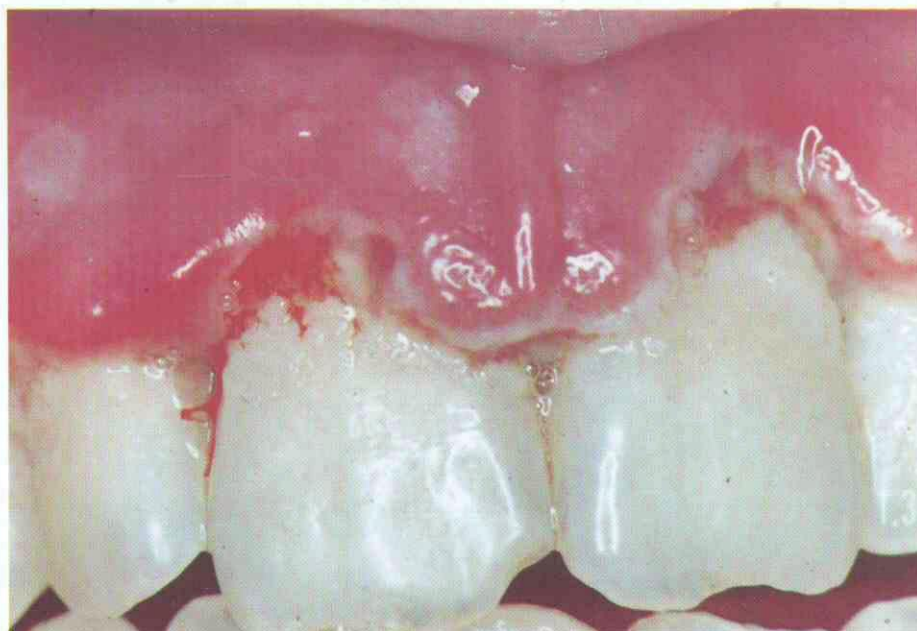


Figura 1.—G.U.N.A. con necrosis papilar, pseudomembranas, hemorragia gingival, redondeamiento papilar.

inflamatoria del huésped o induciendo una isquemia relativa de las papilas interdenciales. Los esteroides serían un factor nutricional del *B. Melaninogenicus* SSP *Intermedius*, induciendo un sobrecrecimiento por nutrición selectiva y descenso de la respuesta inflamatoria.

La hipótesis de Loesche es avalada por estudios sobre títulos de anticuerpos para bacterias aisladas. Chung et al (40) encuentra títulos altos de anticuerpos Ig G e Ig M para espiroquetas intermedias y altos títulos de Ig G para *B. Melaninogenicus* SSP *Intermedius* en G.U.N.A., comparados con testigos sanos y testigos portadores de gingivitis. Esto significa que "estas bacterias son patológicamente significativas y no meras invasoras secundarias de las lesiones".

Otros aspectos de la etiología de la G.U.N.A., recientemente investigados, son la función leucocitaria y el papel del sistema inmune.

Cogen et al (42), encontró que el recuento leucocitario era similar en grupos control y pacientes con G.U.N.A., los cuales tenían, sin embargo, una marcada depresión de la quimiotaxis y fagocitosis de sus PMN, con respecto a grupos control.

Este autor, explorando la función linfocitaria encontró un descenso de la proliferación de linfocitos con sangre periférica inducido por la Concanavalina A (Con A).

La razón de esta disfunción inmunitaria no es clara, se han involucrado los altos niveles de Cortisol, por el stress en la G.U.N.A.

Muy recientemente, Dennison et al (46), han descrito la asociación de

Gingivitis Necrotizante con cuadros de Pre-SIDA, y Clagett, en una comunicación personal, en el año 1985, ha descrito lesiones G.U.N.A.-like en monos con SIDA.

FACTORES PREDISPONENTES EN G.U.N.A.

En la actualidad, se considera que es el "stress" el factor predisponente que mayor correlación tiene con el desarrollo de la G.U.N.A. Tiene gran interés la afirmación de Pindborg señalando, como el período de alistamiento en el Servicio Militar, está asociado a un alto nivel de stress emocional, pudiendo ser causante de la aparición de G.U.N.A.

Asimismo, Goldhaber y Gibbon (12) señalan una mayor incidencia de G.U.N.A. en la población militar, al comenzar y al licenciarse del Servicio Militar. Observación confirmada por otros autores (17, 48, 51).

Moulton y otros (12) valoran el efecto de los disturbios psicosomáticos en la génesis de la G.U.N.A., incluyendo disfunciones endocrinas, baja resistencia a la infección, así como disturbios en la dieta, en la higiene oral y en la génesis de parafunciones.

Es de gran interés la hipótesis de Kardachi y Clarke (62) sobre factores predisponentes de G.U.N.A., aseguran que en respuesta a la nicotina se produce una liberación local y sistemática de catecolaminas, que superpuesta a los efectos por el stress físico y psicológico pueden causar una reducción del flujo sanguíneo papilar y conducir a una necrosis papilar (tabla número 2).

TRATAMIENTO

— Tartrectomía minuciosa, ejerciendo una mínima presión sobre los tejidos blandos, suele ser preferible un procedimiento ultrasónico. Si no se dispone del mismo, se efectúa una limpieza profesional con instrumentos manuales (curetas, raspadores, etc.).

- Se introduce al paciente en un programa de higiene oral (motivación, instrucción, etc.).
- Peróxido de hidrógeno como colutorio (partes iguales de agua oxigenada al 3%, y agua caliente). Este preparado realiza una limpieza mecánica y el oxígeno nascente tiene una influencia beneficiosa sobre la flora microbiana anaerobia.
- Clorhexidina en solución al 0,2% es un efectivo coadyuvante de la higiene oral en la segunda fase de la enfermedad.
- Se administran antibióticos vía

general en pacientes seriamente afectados, con manifestaciones tóxicas generalizadas, siendo estrictamente contraindicado la aplicación tópica de antibióticos de amplio espectro por el riesgo de producir una sensibilización. Shinn en el 76 demostró la eficacia del metronidazol contra las espiroquetas.

— El control posterior del paciente por el especialista es indispensable con el fin de evitar la recurrencia de la enfermedad y efectuar, si procede, el remodelado quirúrgico de la encía (gingivoplastia).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—Cited by PRINZ, H., and GREENBAUM, S.S.: *Diseases of the Mouth and Thier Treatment*, p. 153. Philadelphia, Lea and Febiger, 1935.
- 2.—HUNTER, J.: *A treatise on the natural history and diseases of the human teeth (1778)*. Complete Works of John Hunter, p. 81. Philadelphia, 1841.
- 3.—HIRSCHFELD, I.; BEUBE, F., and SIEGEL, E.: *The history of Vincents infection*. J. Periodontol. 11: 89, 1940.
- 4.—SMITT, P. A. E.: *Some clinical and epidemiological aspects of Vincents gingivitis*. Dent. Pract. Dent. Rec. 15: 281, 1965.
- 5.—PICKARD, H. M.: *Historical aspects of Vincents Disease*. Proc. R. Soc. Med. 66: 695, 1973.
- 6.—ROSENTHAL, S. L.: *An outline and a classification of Vincents infection*. Dent Cosmos. 71: 890, 1929.
- 7.—*Vincents infection: a report by a committee of the research commission*. J. Am. Dent. Assoc. 32: 756, 1945.
- 8.—BARNES, G. P.; BOWLES, W. F., and CARTER, H. G.: *Acute necrotizing ulcerative gingivitis: a survey of 218 cases*. J. Periodontol. 44: 35, 1973.
- 9.—BRADIN, M.: *Necrotizing ulcerative gingivitis*. J. N. J. State Dent Assoc. 32: 20, 1960.
- 10.—WILSON, J. R.: *Etiology and diagnosis of bacterial gingivitis including Vincents disease*. J. Am. Dent. Assoc. 44: 671, 1952.
- 11.—SEIDBERG, B. H.: *Vexatious erratic oral lesion: necrotizing ulcerative gingivitis*. Dent. Prog. 4: 37, 1963.
- 12.—GOLDHABER, P., and GIDDON, D. B.: *Present concepts concerning etiology and treatment of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. Int. Dent. J. 14: 468, 1964.
- 13.—BEUST, T. B.; ALBRAY, R. A., and HIRSCHFELD, I.: *Oral manifestations and treatment of Vincents infection*. J. Dent. Res. 10: 97, 1930.
- 14.—SCHLUGER, S.: *The etiology and treatment of Vincents infection*. J. Am. Dent. Assoc. 39: 524, 1943.
- 15.—PINDBORG, J. J.: *Gingivitis in military personnel with special reference to ulceromembranous gingivitis*. Odont. Tidskr. 59: 407, 1951.
- 16.—SUZUKI, J.; FALKLER, W. Jr.; PARKS, S., et al: *Clinical and social profiles of ANUG patient in a metropolitan area* (Abstr. No. 773). J. Dent. Res. 64: 261, 1985.
- 17.—MANSON, M. J., and RAND, D.: *Recurrent Vincents disease—a survey of 61 cases*. Br. Dent. J. 110: 386, 1961.
- 18.—KRISTOFFERSEN, T., and LIE, T.: *Necrotizing gingivitis*. J. Lindhe (ed.), Textbook of Clinical Periodontology, pp. 202-218. Copenhagen, Munksgaard, 1983.
- 19.—SCHLUGER, S.: *Personal communication*.
- 20.—SCHLUGER, S.; YUODELIS, R. A., and PAGE, R. C.: *Periodontal Disease*, p. 245. Philadelphia, Lea and Febiger, 1977.
- 21.—CARRANZA, F. A. Jr.: *Glickman's Clinical Periodontology*, 6ª ed., p. 148. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1984.
- 22.—STAMMERS, A. F.: *Vincents infection observations and conclusions regarding the aetiology and treatment of 1,017 civilian cases*. Br. Dent. J. 76: 147, 1944.
- 23.—GRUPE, H. E., and WILDER, L. S.: *Observations of necrotizing gingivitis in 870 military trainees*. J. Periodontol. 27: 255, 1956.
- 24.—CASSINGHAM, R. J.; O'LEARY, T. J.; HANSEN, N. M., et al: *A possible relationship between acute necrotizing ulcerative gingivitis and infectious mononucleosis*. J. Oral Med. 26: 134, 1971.
- 25.—WIRTHLIN, M. R., and DEVINE, L.: *Venery and Vincents: 15 case reports and discussion*. J. Periodontol. 49: 449, 1978.
- 26.—SCHWARTZMANN, J., and GROSSMAN, L.: *Vincents ulceromembranous gingivostomatitis*. Arch. Pediatr. 58: 515, 1941.
- 27.—SCHLUGER, S.: *Necrotizing ulcerative gingivitis in the army: incidence, communicability and treatment*. J. Am. Dent. Assoc. 38: 174, 1949.
- 28.—LISTGARTEN, M. A., and SOCRANSKY, S. S.: *Ultrastructural characteristic of a spirochete in the lesion of acute necrotizing ulcerative gingivostomatitis ("Vincents infection")*. Arch. Oral Biol. 9: 95, 1964.
- 29.—HEYLINGS, T.: *Electron microscopy of acute ulcerative gingivitis (Vincents type)*. Br. Dent. J. 122: 51, 1967.
- 30.—LISTGARTEN, M. A.: *Electron microscopy observations on the bacterial flora of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 36: 328, 1965.
- 31.—COURTOIS, G. J.; COBB, C. M., and KILLOY, W. J.: *Acute necrotizing ulcerative gingivitis: a transmission electron microscope study*. J. Periodontol. 54: 671, 1983.
- 32.—HOOPER, P. A., and SEYMOUR, G. J.: *The histopathology of acute ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 50: 419, 1979.
- 33.—MACDONALD, J. B.; SUTTON, R. M.; KNOLL, M. L., et al: *The pathogenic components of an experimental fusospirochetal infection*. J. Infect. Dis. 98: 51, 1956.
- 34.—MACDONALD, J. B.; GIBBONS, R. J., and SOCRANSKY, S. S.: *Bacterial mechanisms in periodontal disease*. Ann. N.Y. Acad. Sci. 85: 467, 1960.
- 35.—HAMPP, E. G., and MERGENHAGEN, S. E.: *Experimental infections with oral spirochetes*. J. Infect. Dis. 109: 43, 1961.
- 36.—ROSEBURY, T.; MACDONALD, J. B., and CLARK, A. R.: *A bacteriologic survey of gingival scrapings from periodontal infections by direct examination, guinea pig inoculation and anaerobic cultivation*. J. Dent. Res. 29: 718, 1950.
- 37.—LOESCHE, W. J., and LAUGHON, B. E.: *Role of spirochetes in periodontal disease*. R. J. Genco and S. E. Mergenhagen (eds.), Host Parasite Interactions in Periodontal Disease, pp. 66-75. Washington, DC, American Society for Microbiology, 1982.
- 38.—MIKX, F. H. M., and VAN CAMPEN, G. J.: *Microscopical evaluation of the microflora in relation to necrotizing ulcerative gingivitis in the beagle dog*. J. Periodontol. Res. 17: 576, 1982.
- 39.—LOESCHE, W. J.; SYED, S. A.; LAUGHON, B. E., and STALL, J.: *The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 53: 223, 1982.
- 40.—CUNG, C. P.; NISENGARD, R. J.; SLOTS, J., and GENCO, R. J.: *Bacterial IgG and IgM antibody titers in acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 54: 557, 1983.
- 41.—WILTON, J. M. A.; IVANYI, L., and LENHER, T.: *Cell-mediated immunity and humoral antibodies in acute ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. Res. 6: 9, 1971.
- 42.—COGEN, R. B.; STEVENS, A. W.; COHEN-COLE, S., et al: *Leukocyte function in the etiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 54: 402, 1983.
- 43.—CLARK, R. A.; PAGE, R. C., and WILDE, G.: *Defective neutrophil chemotaxis in juvenile periodontitis*. Infect. Immun. 18: 694, 1977.
- 44.—LAVINE, W. S.; MADERAZO, E. G.; STOLMAN, J., et al: *Impaired neutrophil chemotaxis in patients with juvenile and rapidly progressing periodontitis*. J. Periodontol. Res. 14: 10, 1979.
- 45.—VAN DYKE, T. E.; HOROSZEWICZ, H. U.; CIANCIOLE, L. J., and GENCO, R. J.: *Neutrophil chemotaxis dysfunction in human periodontitis*. Infect. Immun. 27: 124, 1980.
- 46.—DENNISON, D. K.; SMITH, B., and NEWLAND, J. R.: *Immune responsiveness and ANUG*. J. Dent. Res. 64: 197, 1985.
- 47.—CLAGETT, J. A.: *Personal communication*, 1985.
- 48.—KERR, D. A.: *Gingival and periodontal disease*. J. Am. Dent. Assoc. 32: 31, 1945.
- 49.—GIDDON, D. B.; GOLDHABER, P., and DUNNING, J. M.: *Prevalence of reported cases of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 34: 336, 1963.
- 50.—POLLMAN, L., and DIETRICH, A.: *Acute necrotizing ulcerative gingivitis in young men* (Eng. Abstr.). Dtsch. Zahnärztl. 34: 222, 1979.
- 51.—SHIELDS, W. D.: *Acute necrotizing ulcerative gingivitis. A study of some of the contributing factors and their validity in an army population*. J. Periodontol. 48: 346, 1977.
- 52.—MOULTON, R.; EWEN, S., and THEIMAN, W.: *Emotional factors in periodontal disease*. Oral Surg. 5: 833, 1952.
- 53.—SHANNON, I. L.; KILGORE, W. G., and O'LEARY, T.: *Stress as a predisposing factor in necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 40: 240, 1969.
- 54.—MAUPIN, C. C., and BELL, W. B.: *The relationship of 17-Hydroxycorticosteroid to acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 46: 721, 1975.
- 55.—COHEN-COLE, S. A.; COGEN, R. B.; STEVENS, A. W., et al: *Psychological and endocrine aspects of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. Psychiatric Med. 1: 215, 1983.
- 56.—PARRILLO, J. E., and FAUCI, A. S.: *Mechanisms of glucocorticoid action on immune process*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 19: 17, 1979.
- 57.—FAUCI, A. S.: *Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. I. Redistribution of circulating T and B lymphocytes to the bone marrow*. Immunology. 28: 669, 1975.
- 58.—CUPPS, T. R.; EDGAR, L. C.; THOMAS, C. A., and FAUCI, A. S.: *Multiple mechanisms of B cell immunoregulation in man after administration of in vivo corticosteroids*. J. Immunol. 132: 170, 1984.
- 59.—PINDBORG, J. J.: *Influence of service in armed forces on incidence of gingivitis*. J. Am. Dent. Assoc. 42: 517, 1951.
- 60.—GOLDHABER, P.: *A study of acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Dent. Res. 35: 18, 1957.
- 61.—KOWOLIK, M. J., and NISBET, T.: *Smoking and acute ulcerative gingivitis study of 100 patients*. Br. Dent. J. 154: 241, 1983.
- 62.—KARDACHI, B. J. R., and CLARKE, N. G.: *Aetiology of acute necrotizing ulcerative gingivitis: a hypothetical explanation*. J. Periodontol. 45: 830, 1974.
- 63.—CLARKE, N. G., et al: *The effects of intra-arterial epinephrine and nicotine on gingival circulation*. Oral Surg. 52: 577, 1981.
- 64.—JIMENEZ, M., and BAER, P. N.: *Necrotizing ulcerative gingivitis in children: 9-years clinical study*. J. Periodontol. 46: 715, 1975.
- 65.—FITCH, H. B.; BETHARD, H.; ALLING, C. C., and MUNNS, C. R.: *Acute necrotizing ulcerative gingivitis*. J. Periodontol. 34: 422, 1963.
- 66.—EMSLIE, R. D.: *Treatment of acute ulcerative gingivitis, a clinical trial using chewing gums containing metronidazole or penicillin*. Br. Dent. J. 122: 307, 1967.
- 67.—DUCKWORTH, R.; WATERHOUSE, J. P.; BRITTON, D. E. R., et al: *Acute ulcerative gingivitis: a doubleblind controlled clinical trial of metronidazole*. Br. Dent. J. 120: 599, 1966.