

María García-Moro¹
Enrique García-Merino²
Ángel Martín-del-Rey³
Enrique García-Sánchez^{4,5,6}
José Elías García-Sánchez^{4,5,6}

La enfermedad de Noma/cancrum oris: una enfermedad olvidada

¹Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.

²IES Politécnico. Soria.

³Departamento de Matemática Aplicada. Instituto de Física Fundamental y Matemáticas. Universidad de Salamanca.

⁴Departamento de Ciencias Biomédicas y del Diagnóstico. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.

⁵Instituto Universitario de Ciencias de la Educación (IUCE). Universidad de Salamanca.

⁶Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

RESUMEN

La enfermedad de Noma es una patología gangrenosa agresiva orofacial que daña a tejidos duros y blandos de la boca y de la cara.

A lo largo de los siglos ha estado presente en todo el planeta, aunque en la actualidad ha desaparecido prácticamente de los países desarrollados, afectando casi siempre a niños de los lugares más desfavorecidos, especialmente en el continente africano.

Es un proceso multifactorial en el que intervienen factores como la malnutrición, las enfermedades debilitantes (infecciones sistémicas bacterianas o víricas, inmunodepresión asociada al VIH, etc.) y las infecciones intraorales.

La necrosis tisular característica la origina una infección polimicrobiana. Algunas de las especies que se han aislado de las zonas afectadas son: *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Trueperella pyogenes*, *espiroquetas*, etc.

Sin tratamiento es letal en poco tiempo, y los pacientes que sobreviven presentan graves secuelas que dificultan su vida y sus relaciones interpersonales.

El objetivo de esta revisión es unificar la información existente y promover un mayor conocimiento y concienciación de la población.

Palabras clave: Enfermedad de Noma, cancrum oris, estomatitis gangrenosa

Noma/Cancrum oris: a neglected disease

ABSTRACT

Noma is an aggressive orofacial gangrenous pathology that damages hard and soft tissues of the mouth and the face.

Throughout the centuries it has been present around the globe, but nowadays it has practically disappeared from developed countries and mainly affects children from the most disadvantaged places, especially in Africa.

Noma disease is a multifactorial process; malnutrition, debilitating diseases (bacterial or viral systemic diseases, HIV-associated immunosuppression, etc.) and intraoral infections are some of the factors implied.

The characteristic tissue necrosis is produced by a polymicrobial infection. *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Trueperella pyogenes*, *spirochetes*, etc. are some of the species that have been isolated from the affected areas.

Without treatment, noma is lethal in a short period of time, and the patients that survive show severe sequelae that hinder their life and interpersonal relationships.

The aim of this paper is to unify the existing information and to promote wider knowledge and awareness among the population.

Keywords: Noma, cancrum oris, gangrenous stomatitis

Correspondencia:
María García Moro
Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.
E-mail: mgarciam@usal.es

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Noma, también conocida como *cancrum oris* o estomatitis gangrenosa es una patología gangrenosa agresiva orofacial que daña a tejidos duros y blandos de la boca y la cara, dejando en la mayoría de los casos severas secuelas a los supervivientes que les impiden llevar una vida normal y que afecta principalmente a los niños¹⁻³.

Su origen es incierto se cree que está causada por una combinación de factores como la malnutrición, las enfermedades debilitantes (infecciones sistémicas bacterianas o víricas, inmunodepresión asociada al VIH, etc.) y las infecciones intraorales⁴⁻⁹. Es un proceso no recurrente¹⁰ y no transmisible¹¹. Sin tratamiento es letal en poco tiempo, y los pacientes que sobreviven presentan graves secuelas que dificultan su vida y sus relaciones interpersonales¹²⁻¹⁴.

A lo largo de los siglos ha estado presente en todo el planeta, en la actualidad ha desaparecido prácticamente de los países desarrollados, afectando casi siempre a niños de los lugares más desfavorecidos, especialmente en el continente africano¹²⁻¹⁶. Está clasificada por la Organización Mundial de la Salud con el código A69.0 (Other spirochaetal infections)¹⁷.

Es, sin lugar a dudas, una enfermedad olvidada cuya causa continúa sin esclarecerse. La patogenia del Noma es compleja y multifactorial, algunos investigadores y organizaciones han trabajado para tratar de darla a conocer y así poder ponerle freno. El contexto económico, social y educativo en los países que más la sufren y la falta de interés por parte de la salud pública dificultan que la situación mejore^{15,18}. El Noma se puede considerar como un indicador biológico de múltiples violaciones de los derechos humanos, incluido el derecho a la alimentación³.

El objetivo de esta revisión es colaborar a unificar la información existente sobre el Noma y promover un mayor conocimiento y concienciación internacional y nacional en los países afectados.

HISTORIA

"Noma" es la forma latina del término griego "νομη", traducido como "devorar" (*nomein*), utilizado en la antigüedad para referirse a los pastos o, de forma metafórica, para designar un proceso que se expande con rapidez^{12,13,19}.

En la literatura antigua pueden encontrarse diversas referencias a esta palabra. El historiador griego Polibio (siglo II d.C.) escribía: "la herida se hizo un *noma*", refiriéndose a una herida que se hacía cada vez mayor. En el Nuevo Testamento (Segunda Carta a Timoteo 2, 17) puede leerse la frase "Y su palabra se propagará como gangrena". Hipócrates, Celso y Galeno utilizaron el vocablo *noma* para referirse a enfermedades de rápida progresión, aunque no se hacía referencia expresa a una gangrena facial¹⁹.

En 1351, el cirujano flamenco Jan Yperman mencionaba, en el capítulo de enfermedades orales de su obra *Cyurgie*, el término "water canker"¹³.

Sin embargo, no fue hasta 1595 cuándo Carolus Battus describió por primera vez, de forma clínica, el mal de Noma en su *Handboeck der Chirurgien*, indicando el carácter rápido y progresivo de este tipo de úlcera; recomendando a los médicos a no ser negligentes en su tratamiento^{13,19}.

A partir del año 1600, la enfermedad fue apareciendo de manera más habitual en escritos de autores europeos. El británico Arnoldus Boot (médico y estudioso de lenguas clásicas) utilizó por primera vez el término "*cancrum oris*" en su libro *Observationes medicae de affectibus omissis*. Cornelis van de Voorde, un cirujano holandés, aplicó en 1680, como sinónimo de "devorar", la palabra "noma" de modo específico a las úlceras en los tejidos blandos y húmedos de los niños, especialmente en la boca. Esto puede leerse en su libro *Nieuw Lichtende Fakkelt der Chirurgie of Hedendaagze Heel-Konst*, en el cual se oponía al uso de "water canker" o "mouth canker" ya que el proceso era diametralmente diferente a uno canceroso^{12,13,19}.

En 1794 el inglés J.A. Symmonds observó que el sarampión precedía en muchas ocasiones a este tipo de lesiones, cuestión que sería confirmada por otros autores en los siglos posteriores. Un año después, Gabriel Lund, presentó en la Academia Real de las Ciencias de Suecia, un análisis de once pacientes afectados con Noma. Sólo uno de ellos sobrevivió, y Lund distinguió cuatro estadios en el curso de la enfermedad, además de comprobar que todos ellos eran niños (de entre 1 y 10 años) procedentes de lugares pobres y con marcada malnutrición. A pesar de que hasta finales del siglo XVIII la mayoría de autores sólo proponían como tratamiento medidas higiénicas y farmacológicas, en el año 1781 Leendert Stelwagen suturó con éxito una lesión atribuible a la enfermedad utilizando la misma técnica de cierre que para el labio leporino^{12,13}.

A partir de 1800 se produjeron importantes avances médicos y sociales. En varias publicaciones científicas se reflejó el interés por el contexto en que vivían los enfermos de Noma²⁰. Adolph Richter, en el año 1828, elaboró algo sin precedentes: una revisión de la enfermedad de Noma a lo largo de todos los siglos previos, titulada *Der Wasserkrebs der Kinder*, que sería el único libro acerca del tema hasta la fecha y en los 173 años posteriores. En 1848, el francés J. Tourdes concretó la definición de noma, que aún se utiliza en la actualidad: "*una enfermedad gangrenosa que afecta a la boca y la cara de los niños que viven en condiciones pobres de higiene y que sufren enfermedades debilitantes, especialmente fiebre eruptiva, comenzando con una úlcera en la mucosa oral que rápidamente se extiende hacia afuera y destruye los tejidos blandos y duros de la cara. Casi siempre es fatal*"²¹. En el periodo entre 1854 y 1859, se elaboraron en Amsterdam las primeras tablas de mortalidad¹³. El holandés Von Eichstorff Talma aprovechó este hecho para realizar un listado de sinónimos para denominar la enfermedad en su tesis académica *Over ulcus*²². La presencia de tantos términos para denominar una sola patología pone de manifiesto que el *cancrum oris* podía verse de forma común en Europa y Estados Unidos. La cirugía también experimentó, sobre todo en Alemania, un gran desarrollo, describiéndose en el país diversos tratamientos quirúrgicos extensivos. En 1872, el finlandés J. A. Estlander utilizó su propio método de re-

Tabla 1 Mortalidad por *cancrum oris* en el siglo XIX en Europa (modificado de Tempest¹²).

| Autor | Año | Nº total de casos | Muertes | % Mortalidad |
|-------------------|------|-------------------|---------|--------------|
| Tourdes | 1848 | 239 | 176 | 73 |
| Barthez y Rilliet | 1855 | 29 | 26 | 89 |
| Bruns | 1859 | 413 | 290 | 70 |
| Springer | 1904 | 88 | 83 | 94 |

Tabla 2 Mortalidad por *cancrum oris* en el siglo XX en casos no tratados (modificado de Tempest¹²).

| Autor | Año | País | % Mortalidad |
|-------------------------|------|-----------------|--------------|
| Fu-Tang-Chu y Chuan-Fan | 1936 | China | 56 |
| Osler | 1938 | Revisión | 75 |
| Stansky y Peache | 1941 | Filipinas | 88 |
| Stones, Farmer y Lawton | 1954 | Revisión | 80 |
| Durand | 1959 | Revisión EE.UU. | 75 |

construcción labial en dos pacientes con secuelas por Noma¹³. Después del año 1880, la enfermedad fue desapareciendo gradualmente de Europa y Norteamérica, debido al descenso de las condiciones de pobreza e inanición incluso entre los colectivos más desfavorecidos, resultante de una mejora general en el nivel de nutrición, educación y atención sanitaria¹³.

Los descubrimientos de Pasteur y Koch tuvieron un gran impacto en la ciencia, y sentaron las bases para el desarrollo de la microbiología y la microbiología médica, respectivamente. Numerosos investigadores, siguiendo los postulados de este último, trataron de descubrir un teórico agente "bacillus nomae" desde principios de siglo. Fue M.J. Stewart (Inglaterra) quien, en 1912, concluyó que la enfermedad era una infección oportunista originada por la microbiota normal de la boca. Estudios posteriores identificaron a los microorganismos causales como *Borrelia vincenti* y *Fusiformis fusiformis*, desapareciendo más tarde la identidad del primero y reclasificándose el segundo como *Fusobacterium nucleatum*¹³.

Durante la I Guerra Mundial hubo un gran desarrollo de la cirugía facial por parte de profesionales plásticos como Harold Gillies y Jan Esser. La devastación dejada por la Gran Guerra, con sus consecuentes infecciones y epidemias, movió a muchos científicos a investigar tratamientos. En el campo de la quimioterapia antiinfecciosa se desarrollaron el prontosil (1939, Gerhard Domagk) y la penicilina (1945, Fleming, Florey y Chain)¹³.

La efectividad de las terapias antimicrobianas frente a *cancrum oris* se puso de manifiesto durante e inmediatamente después de la II Guerra Mundial. En los campos de concentración alemanes de Bergen-Belsen (Adelsberger, 1945) y Auschwitz (Dawson, 1945) aparecieron enfermos por noma que

murieron como consecuencia de la severa malnutrición que presentaban^{14,16}.

Michael Tempest, considerado el padre fundador de la cirugía facial reconstructiva en pacientes con Noma, realizó una revisión sobre la enfermedad, que incluía una recopilación de datos de distintos autores sobre la mortalidad que causó en los siglos XIX y XX, concretamente hasta 1966, fecha de publicación de su escrito *Cancrum oris* (tablas 1, 2 y 3). La tabla 3 pone de manifiesto la gran importancia que tuvo el desarrollo de la antibioterapia en el descenso de la mortalidad¹².

En las últimas tres décadas del siglo XX, la atención hacia esta patología fue decreciendo, y prácticamente ningún científico contribuyó a seguir avanzando en las investigaciones. Hubo, sin embargo, algunas excepciones como la de Cyril Enwonwu, un nigeriano que, conociendo el problema que suponía la enfermedad para su país, se implicó en diversas investigaciones sobre el Noma desde diversos puntos de vista, llegando a publicar en las revistas más prestigiosas²³⁻²⁸.

La tabla 4 muestra la mortalidad, según distintos autores, en pacientes de algunos países africanos que recibieron tratamiento antibiótico. Comprende datos entre 1950 y 1996, y de nuevo se vuelve a resaltar el gran avance marcado por el descubrimiento de los antimicrobianos¹⁰.

NOMA EN LA ACTUALIDAD

En la actualidad, la enfermedad ha desaparecido prácticamente del mundo desarrollado, salvo algunos casos comunicados a finales del siglo XX en pacientes con SIDA/VIH y terapia inmunosupresora o en otros con Síndrome de Inmunodeficiencia Combinada Severa. Sin embargo, en los lugares más pobres del mundo (especialmente en África) sigue siendo un grave y olvidado problema de salud, sobre todo infantil^{8,22,29,30-32}.

La enfermedad de Noma fue designada como cuestión prioritaria por la OMS en 1994, después de varios brotes preocupantes descritos por organizaciones no gubernamentales que trabajaban en África. Aquel año se inició una campaña global contra la enfermedad (International Network Against Noma) y un programa de acción piloto resultante de la unión entre el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y la Universidad de Maryland³³⁻³⁵.

En el continente africano la enfermedad tiene un gran impacto social por la elevada mortalidad en niños y las secuelas que produce. La incidencia varía según las distintas zonas, siendo mayoritaria en países subsaharianos como Níger, Nigeria, Senegal o Burkina Faso. Toda esta zona, conocida como "el cinturón de noma", se caracteriza por sus condiciones áridas y calurosas, una población eminentemente pobre y continuos periodos de hambruna. A pesar de ello, la salud pública de es-

Tabla 3 Efecto del tratamiento farmacológico en la mortalidad por cancrum oris (modificado de Tempest¹²).

| Autor | Año | País | Reducción de mortalidad (%) | Tratamiento |
|----------------------|----------|------------|-----------------------------|---------------------------|
| Eckstein | 1940 | Turquía | 80-90 → 8 | Penicilina, sulfonamida |
| Tupas y Jongco | 1946 | Filipinas | 70-100 → 6-7 | Penicilina |
| Struthers | 1947 | China | 75 → 5-10 | Penicilina, sulfonamida |
| Reynaud | 1950 | Afganistán | 80 → 48 | Penicilina |
| Boulnois y Rabedaoro | 1950 | Madagascar | 75-80 → 25 | Penicilina, ác. ascórbico |
| Phan-Dinh-Tuan | 1960- 62 | Vietnam | 80 → 12 | Penicilina |

Tabla 4 Mortalidad por noma agudo en África con tratamiento antibiótico en la segunda mitad del siglo XX (modificado de Baratti-Mayer¹⁰).

| Autor | Años | País | Casos | % Mortalidad | Tratamiento |
|----------------------|---------|------------|-------|--------------|----------------------------|
| Boulnois y Rabedaoro | 1950 | Madagascar | 73 | 0 | Penicilina, ác. ascórbico |
| Jelliffe | 1949-51 | Nigeria | 53 | 30 | Penicilina |
| Tempest | 1962-65 | Nigeria | 250 | 8 | Antibióticos, sulfonamidas |
| Adekeye y Ord | 1978-82 | Nigeria | 13 | 0 | Antibióticos |
| Bourgeois et al. | 1981-93 | Senegal | 73 | 10 | Sin especificar |
| Oginni et al. | 1982-96 | Nigeria | 133 | 0 | Sin especificar |

tas naciones sigue sin prestar suficiente atención al problema debido a que el tipo de población en el que se presenta está considerado una lacra para la sociedad³⁶⁻⁴⁷.

Sin embargo, aunque el mayor número de casos se presenta por estos lugares, también afecta ocasionalmente a países de otros continentes⁴⁸⁻⁵³.

A pesar de conocerse los países donde está presente, la magnitud de esta patología y su tendencia epidemiológica son difíciles de determinar. La falta de datos estadísticos imposibilita establecer unos valores claros en cuanto a incidencia y prevalencia.

En 1997, Barmes et al. estimaron, tras investigaciones realizadas en África, que la incidencia anual de noma era de 140.000 niños (1-7 casos por cada 1000 niños, más de 12 por cada 1000 en las comunidades más afectadas). De éstos, en torno a un 80% morían por la enfermedad o complicaciones asociadas a la misma. La prevalencia en 1997 fue de 770.000 personas. La tasa de mortalidad sin tratamiento farmacológico se cree que está en torno al 90%¹⁵.

Fieger et al. realizaron un estudio similar en 2003, estableciendo que en el noreste de Nigeria 6.4 de cada 1000 niños enfermaban anualmente. Extrapolando estos resultados, se estimó una incidencia de 25600 casos para los países próximos al desierto del Sahara^{29,44}.

Todos estos resultados de prevalencia, incidencia y mortalidad son, en realidad, una mera aproximación, debido a que se calcula que sólo un 10% de los pacientes reciben atención mé-

dica durante la fase aguda de la enfermedad. La dificultad de obtener un conjunto de datos reales radica en diversos problemas que impiden descubrir, en muchas ocasiones, nuevos casos de noma, como son: el inadecuado manejo de los registros sanitarios en muchos países, los errores en el diagnóstico temprano de la patología, la rápida evolución de la enfermedad, por la que muchas veces los pacientes mueren antes de poder ser atendidos y registrados, la tendencia de los familiares a no recurrir a la atención médica hasta que las úlceras están demasiado avanzadas, las costumbres nómadas de muchos pueblos, que dificulta el registro de la población, el hábitat remoto en que algunos viven, que impide el acceso a la atención médica o la exclusión social de los pacientes³⁶⁻⁴⁴.

Éste último punto, la marginación que sufren los afectados por parte de sus comunidades, hace complicado detectar un gran número de casos, evitar el empeoramiento o la muerte y mejorar la reinserción de los individuos curados. Normalmente tienden a ser apartados de su vida cotidiana, siendo escondidos o aislados con los animales. Se debe, muchas veces, a que la aparición de las gangrenas se considera un signo demoníaco o una maldición para la familia. Por tanto, los niños conviven con la enfermedad y sus secuelas en un medio hostil y con poca esperanza de ser integrados en la colectividad^{3,13}.

Actualmente, algunas organizaciones no gubernamentales e instituciones científicas de Europa y los Estados Unidos promueven iniciativas para dar a conocer la enfermedad, poder contribuir a la sensibilización social y a la mejora de las vidas de los que la padecen. Su labor, además de poner en marcha programas de prevención, tratamiento, educación e incluso acogida temporal de niños en otros países, es tratar de transferir a los pacientes a hospitales bien equipados o hacer posibles las intervenciones quirúrgicas necesarias en hospitales locales. Algunas de estas asociaciones son: Fundación Campaner (www.fundacioncampaner.com), Stop Noma for Children (www.stopnoma.org), Gesnoma (www.gesnoma.org), Sentinelles (www.sentinelles.org), NoNoma (www.nonoma.org)^{54,55}.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

A pesar de que a día de hoy la etiología real sigue siendo un misterio, existen numerosos factores determinantes fácil-

mente observables en un afectado por noma^{56,57}. Como origen, queda descartada una necrosis de origen arterial puesto que no existe relación anatómica entre el tipo de lesión observada y la topografía vascular. Las microtrombosis capilares podrían tener un papel, pero más bien secundario a la infección^{4,26}.

Microbiología de la enfermedad de noma. En estos momentos se sabe que los factores de riesgo son la pobreza, la desnutrición, la falta de higiene oral, la proximidad residencial a ambientes insalubres y la convivencia con ganado, y las enfermedades infecciosas, en particular el sarampión y las debidas a la familia *Herpesviridae*. Por otra parte es evidente que las infecciones y la desnutrición deterioran el sistema inmunológico. Todos estos factores están en torno al desarrollo del Noma^{10,58}.

La cavidad oral está habitada por una gran cantidad de bacterias comensales. Esto, sumado a la dificultad de realizar cultivos en el laboratorio y a la imposibilidad de reproducir la enfermedad, en condiciones controladas, en animales de experimentación, supone limitaciones importantes a la hora de determinar si realmente existe una etiología primaria microbiológica^{59,60}.

Se piensa que la necrosis tisular característica la origina una infección polimicrobiana debido a su forma de presentación y al particular hedor que desprenden las lesiones. Algunas de las especies que se han aislado de las zonas afectadas son: *Fusobacterium necrophorum*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis*, *Bacillus cereus*, *Trueperella pyogenes*, espiroquetas, etc.^{10,20,27,61,62}.

Falkler et al. (1999) determinaron que las bacterias anaerobias eran las más frecuentemente aisladas, siendo *Prevotella intermedia* el microorganismo predominante en los niños desnutridos comparados con los niños sanos. Los estudios de la microflora en los lugares con lesiones activas de Noma, *Fusobacterium necrophorum* fue el más frecuente seguido de *Prevotella intermedia*, estreptococos alfa hemolíticos y *Actinomyces* spp. También se aislaron *Peptostreptococcus micros*, *Veillonella parvula*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas* spp.^{24,61}.

Los microorganismos son mayoritariamente anaerobios, formando la mayoría de ellos parte de la microbiota oral normal. Pero también se han encontrado en las gangrenas bacterias típicas del suelo, de origen animal que podrían contribuir en gran medida a la infección. Sin embargo, teniendo en cuenta que habitualmente las muestras se han obtenido de lesiones en fase avanzada y que muchas de estas bacterias están presentes en bocas de individuos sanos, no se podrían tomar como el principal agente causal de la patología sino como representación de una sobreinfección. Por lo tanto, aunque no cabe duda de su importante papel en el desarrollo, la presencia de bacterias por sí misma no es suficiente para que el Noma se produzca^{10,20,27,63}.

Huyghe et al en 2013 publicaron la presencia de las especies comúnmente recuperadas en las infecciones purulentas, y fueron identificadas como una microbiota que normalmente

coloniza las lesiones orales ulceradas. Estos datos corroboran que el Noma tiene las características de una infección oportunista, donde se aprecian modificaciones en el equilibrio entre bacterias debido a alteraciones de las defensas del huésped. Estos cambios microbianos son cuantitativos y no sólo cualitativos. Por tanto no es posible hablar de una infección bacteriana clásica sino de un proceso oportunista²⁰.

Nayak et al, en 2013, describen un caso de Noma neonatorum en el que se aísla *P. aeruginosa* sensible a ofloxacino, ciprofloxacino, amikacina y clindamicina y resistente a gentamicina⁶⁴.

El empleo de técnicas moleculares de diagnóstico microbiológico ayudará a conocer la etiología microbiológica de la enfermedad de Noma^{38,20,63,65}.

Factores socioeconómicos. La enfermedad de Noma no ha sido descrita en niños sanos ni de clases sociales acomodadas, por lo que se deduce que la pobreza es un importantísimo factor de riesgo. De ella derivan muchos otros aspectos que alteran la salud y contribuyen al desarrollo de la patología. El más importante es la malnutrición^{4,9,26,66}.

Ya en las primeras descripciones de *cancrum oris* se consideraba a los déficits alimentarios elementos muy nocivos para la enfermedad. La falta de aportación proteica a la dieta y los déficits de vitamina A y otros micronutrientes como el zinc y el ácido ascórbico son particularmente importantes ya que afectan al sistema inmune general y local y tienen consecuencias directas sobre los tejidos periodontales y la flora bucal⁶⁷. Además, en los países en que la enfermedad es más prevalente, no suele existir una alimentación equilibrada ya que los alimentos que ingieren los niños son de baja calidad, poco variados, se preparan en condiciones de antihigiénicas, etc. A todo esto hay que añadir que la lactancia tampoco se realiza de una forma adecuada, ya que durante los dos primeros años se alimenta a los niños con leche materna para después interrumpirla bruscamente y pasar a una dieta sólida^{22,23,30,68}.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la mayoría de los casos descritos en África ocurren en la estación seca, cuando la comida escasea y el sarampión alcanza sus máximas cotas. Este factor, y otros como la falta de medios sanitarios y educativos, el difícil acceso a fuentes de agua salubre, la proximidad de las viviendas al ganado o un estilo de vida nómada, son predominantes en los países en que el Noma deja su mayor número de víctimas^{33,38,39,69}.

Salud oral y sistémica. Una higiene oral deficiente, que surge como consecuencia natural de la situación socioeconómica de la población, es una condición esencial que predispone a la aparición de gingivitis ulcerativa necrotizante, lesión frecuentemente precursora de noma⁷⁰.

Ciertas enfermedades infecciosas como la malaria, el sarampión o las causadas por *Herpesviridae* también ocasionan inmunosupresión y disfunciones que pueden facilitar la enfermedad. De éstas, el sarampión suele ser la patología que más frecuentemente antecede a la aparición de la enfermedad. A pesar de que existe una vacuna, su aplicación en los países en

vías de desarrollo no está extendida. Esta enfermedad exantemática que cursa con una importante inmunosupresión y provoca déficit de aprovechamiento de la energía y alteraciones de la vitamina A. Los niños con este cuadro suelen sufrir síndromes como kwashiorkor o marasmus, y lesiones ulcerativas muy destructivas que pueden progresar a noma^{12,24,70,71}.

También se ha sugerido que la infección por VIH/SIDA podría estar relacionada, ya que en las últimas décadas la prevalencia de gingivitis ulcerativa necrotizante asociada a esta patología se ha incrementado a nivel mundial^{43,72-74}.

Otros factores. Tempest, en su revisión *Cancrum Oris*¹², menciona otros factores como la edad, la etapa predominante son los niños menores de 6 años, y no suele aparecer en adultos. En la actualidad, esta afirmación sigue manteniéndose. En cuanto al sexo no se han encontrado evidencias que demuestren que un sexo se vea más afectado que otro^{12,13}. Otro factor que ha sido descrito es la acatalasemia, en 1952 se informó de 16 casos procedentes de Japón en los que todos los pacientes carecían de enzima catalasa⁴⁹. La acatalasemia o enfermedad de Takahara es una enfermedad que se caracteriza por la ausencia de la enzima catalasa en los peroxisomas que ocasiona una disminución o una menor actividad de la síntesis de la enzima catalasa, que tiene como función, entre otras, la reducción del agua oxigenada producida en el organismo como defensa contra una invasión microbiana, principalmente de anaerobios⁴⁹. Sin embargo, no ocurría lo mismo en pacientes procedentes de Nigeria, por lo que no sería un dato concluyente. También se ha invocado la incidencia estacional como un factor determinante en la aparición de la enfermedad pero el Noma aparecía en distintas estaciones en los diferentes países donde se ha estudiado, no está demostrado que tenga incidencia sobre esta patología por sí misma. Sin embargo puede existir una explicación relacionada con las estaciones y es que en algunas de ellas es muy acuciante la falta de recursos alimentarios o se incrementa la aparición de ciertas enfermedades. Estos dos hechos siguen claramente unos ritmos estacionales^{12,13}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Por lo general, puede definirse el cuadro clínico de la siguiente manera: un agente desencadenante produce lesiones iniciales que evolucionan hacia las primeras manifestaciones de Noma, con posterior establecimiento de necrosis y, finalmente, resolución de las heridas con graves secuelas cicatriciales^{12,54}.

Las lesiones necrotizantes que produce esta enfermedad son bien conocidas, pero los estadios iniciales son difíciles de caracterizar, y las descripciones de las lesiones agudas, claras e imprecisas. Suele afectar a niños con placa dental bacteriana cuya respuesta inmune se ve debilitada por alguno de los factores mencionados anteriormente^{9,54,75}.

Existen varias teorías sobre cuál es el principal desencadenante, puesto que en la mayoría de los casos la enfermedad ya está bien establecida cuando el paciente acude a consulta.

Como se mencionado anteriormente, el sarampión (u otras enfermedades víricas) podría ser precursor de Noma al producir lesiones necróticas orales en niños malnutridos, que derivarían en cuadros más graves^{54,62,75}. Sin embargo, existe un consenso general y se piensa que la enfermedad va precedida por el desarrollo de un cuadro de gingivitis aguda necrotizante. Se trata de una gingivitis general o localizada que comienza con edema e inflamación y que deriva rápidamente a necrosis de las papilas interdentes, con sangrado espontáneo y dolor. Otras manifestaciones son mal olor o mal sabor, fiebre o hipersialorrea. El punto de inflexión para saber cuándo esta patología deriva a *cancrum oris* se establece cuando comienza la exposición ósea en la boca^{8,31,62,75,76}.

En los países desarrollados, la gingivitis aguda necrotizante no es muy frecuente (menos del 10% de las lesiones periodontales), y se presenta sobre todo en adultos jóvenes con poca higiene oral, fumadores y déficit de vitaminas. Sin embargo, en las naciones en vías de desarrollo es una enfermedad especialmente común en niños, y si no se trata de forma adecuada (la antibioterapia suele ser necesaria) es muy posible que derive en periodontitis necrotizante y posterior estomatitis necrótica con resorción ósea o incluso noma^{8,31,76}.

Fase aguda. No se conoce con exactitud su duración ni tampoco sus manifestaciones clínicas. Los pacientes suelen describir fiebre, taquicardias y apatía, pero estos datos no son lo suficientemente consistentes para establecer un diagnóstico certero. Normalmente las historias médicas de los pacientes muestran infecciones en un pasado muy reciente. El primer signo reconocible de lo que propiamente se denomina Noma es el edema en la mejilla y/o zona gingival. Se inicia cuando la estomatitis necrotizante presente en la zona premolar se complica y se extiende de forma muy rápida hacia la superficie de la mejilla y los labios, afectando a la piel facial. En los días sucesivos aparece un área grisácea en la parte externa de la mejilla. Rápidamente se vuelve necrótica, con color negro y forma cónica. Esta lesión, que incluye tanto tejido duro como blando, se desprende. El hueso queda expuesto y en muchas ocasiones la necrosis es tan profunda que la mandíbula se destruye totalmente. La sintomatología incluye manifestaciones muy similares a las de la gingivitis aguda necrotizante junto con otras más generales como debilidad, fiebre, deshidratación, anemia e inanición^{4,25,39,62,75,77}.

El cuadro deriva muy rápidamente a infecciones secundarias, y muchos niños mueren en esta fase debido a sepsis, neumonía por aspiración o de inacción por la incapacidad de alimentarse³⁹.

Secuelas. Tras la curación de la enfermedad quedan cicatrices fibrosas muy características, de mayor o menor tamaño, que producen graves desfiguraciones faciales y serios problemas bucales: maloclusiones, trismus, alteraciones dentales, incontinencia salival, defectos en la fonación y en la deglución^{78,79}. Se ha intentado clasificar las secuelas en multitud de ocasiones, pero la forma aceptada en la actualidad por la OMS es la propuesta por Montadon⁸⁰, que determina cuatro tipos de lesiones: I. Localizada en la mejilla y la comisura bucal. Es la

más común y en algunos casos se presenta de forma bilateral. II. Abarca el labio superior y, en muchos de los casos la nariz y el paladar. A veces se observa solamente la pérdida del septum nasal. III. Afecta al labio inferior, y a veces también a la mandíbula y el suelo bucal. IV El tipo más agresivo. Incluye mejillas, labios, maxilar, paladar, etc. Pudiendo incluso extenderse a la nariz y las cuencas oculares.

¿CÓMO HACER FRENTE A LA ENFERMEDAD?

Prevención. Es imprescindible llevar a cabo medidas apropiadas. Aunque el riesgo de desarrollar noma es pequeño, sus consecuencias son muy graves. Mantener una higiene bucodental adecuada y llevar una alimentación completa y equilibrada son las pautas principales para prevenir no sólo ésta, sino muchas patologías infecciosas. También es importante el evitar el contacto con animales y el tener acceso a agua de bebida potable. Sin embargo, en los países más afectados por esta enfermedad no existe la cultura ni, en la mayoría de los casos, la posibilidad económica de cumplir estas condiciones ya que la erradicación de la pobreza es desgraciadamente una utopía.

Hay que tener en cuenta que la población, e incluso los profesionales sanitarios, tienen un conocimiento muy limitado sobre el Noma. Las principales medidas que deben tomarse para evitar que los estadios iniciales empeoren son: 1. Las campañas informativas a todos los niveles: nacional, regional y local, para conseguir que los profesionales sanitarios, los familiares de los niños e incluso ellos mismos, puedan conocer cómo deben cuidar su salud y evitar este tipo de problemas; 2. Programas de salud pública con el fin de hacer registros rutinarios de niños en riesgo, poniendo en marcha tratamientos adecuados tras la detección de los síntomas 3. Entrenamiento de los profesionales sanitarios (médicos, dentistas, enfermeros) para enseñarles a reconocer las lesiones tempranas^{4,75,81}.

Diagnóstico. Es otro de los aspectos fundamentales para hacer frente a la enfermedad. Existen diversas enfermedades que deben tenerse en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico diferencial como: Noma neonatorum (es un cuadro similar al Noma que afecta a neonatos y nacidos pretérmino), Ecthyma gangrenosum, Leishmaniasis mucocutánea, Úlcera de Buruli, Enfermedades periodontales necrotizantes asociadas a VIH, Angina agranulocítica, sífilis, lesiones cancerosas orales, etc^{8,31,75}.

Para diagnosticar la enfermedad en sus estadios tempranos, es muy importante tener en cuenta: historia reciente de fiebre con exantema o enfermedad debilitante, úlcera oral con exposición ósea, salivación excesiva, mal aliento, debilidad y retraso en el crecimiento. El diagnóstico de un caso bien establecido no presenta dificultad debido a lo característico de las úlceras que se producen^{39,82}.

Tratamiento. Cuando la patología bucal aún no ha evolucionado a noma, debe tratarse al paciente con antibióticos y analgésicos. Es necesario que el paciente utilice enjuagues y un cepillo dental suave que eliminen el tejido necrótico superficial y la placa bacteriana, para evitar el avance de la lesión^{8,31,39}.

Los pacientes con Noma deben ser ingresados en el hospital para estabilizarlos. El abordaje terapéutico debe incluir medidas encaminadas a corregir la deshidratación y el balance electrolítico, suplementos nutricionales si es posible vía oral, en caso contrario se hará vía enteral y registro diario del peso. Así mismo, si las condiciones del enfermo lo permiten, deberán establecerse medidas higiénicas orales a base de colutorios con clorhexidina. Se instaurará un tratamiento con antimicrobianos adecuados (metronidazol, penicilina, clindamicina) y de las enfermedades de base asociadas^{81,83-86}. Además, se ha de vendar diariamente la lesión con gasas bañadas en un antiséptico. Deben evitarse intervenciones invasivas, ya que podrían empeorar el problema. Sólo se pueden retirar dientes o tejidos cuando estén sueltos y el paciente se haya estabilizado. Cuando la cicatrización comienza, se empiezan a realizar ejercicios de fisioterapia que se continuarán tras la cirugía. Es la forma de evitar una probable constricción bucal que podría dificultar la operación y la posterior normalización de la vida del enfermo⁸³⁻⁸⁵.

La cirugía no suele considerarse hasta por lo menos un año después de la curación, a no ser que las secuelas impidan la alimentación. En todo caso, nunca se procederá a ella hasta la completa cauterización de la herida. No existe un procedimiento quirúrgico estándar, ya que depende de la extensión, localización y severidad de las lesiones, de la disponibilidad de recursos técnicos y de la experiencia del equipo médico. En la obra *Cancrum oris* de Tempest (1966) se describen diferentes técnicas utilizadas en aquellos momentos para solucionar las secuelas de noma¹². Los tres daños más importantes a corregir son el Trismus, la pérdida persistente de saliva y los defectos externos mutilantes^{12,54,78-80,87,88}.

Tras la intervención, debe realizarse un seguimiento postquirúrgico durante al menos 2 años. Los resultados están, a día de hoy, a años luz de ser perfectos, pero a pesar de ello permiten al paciente mejorar la funcionalidad, la estética y facilitar su reinserción en la sociedad^{12,54,78-80,87}.

CONCLUSIONES

La enfermedad de noma, a pesar de haber estado presente en todo el mundo a lo largo del tiempo, devasta hoy fundamentalmente al África subsahariana. Al hacer un recorrido por la historia, se observa un decreciente interés hacia los enfermos por parte de la salud pública y los investigadores, considerándose un problema secundario a la hora de tomar decisiones sanitarias y económicas.

Existen muchas cuestiones sin resolver para llegar a tener un completo conocimiento de la enfermedad y poder obtener soluciones. Aumentar los conocimientos epidemiológicos, etiológicos y fisiopatológicos contribuiría a alcanzar grandes logros en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento.

Sin embargo, el punto clave para frenar el Noma parece radicar en la mejora de las condiciones de vida de los ciudadanos más pobres mediante medidas educativas, higiénicas y alimentarias. Esto, junto con el aumento la concienciación social y la implantación de programas de vigilancia epidemiológica

supondría la tabla de salvación para uno de los colectivos olvidados. Por suerte, y aunque no sea suficiente, existen numerosas organizaciones, y algunos investigadores, que dedican sus esfuerzos a tratar de cambiar la situación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Mafart B, Thiery G, Dubosq JC. Noma: past, present and future? *Med Trop (Mars)* 2002; 62:124-5.
- Jelliffe DB. Infective gangrene of the mouth (cancrum oris). *Pediatrics* 1952; 9:544-50.
- Leila Srour M, Marck KW, Baratti-Mayer D. Noma: neglected, forgotten and a human rights issue. *Int Health* 2015 Jan 21. pii: ihv001.
- Enwonwu CO, Falkler Jr WA, Idigbe EO, Afolabi MB, Ibrahim M, Onwujekwe D, et al. Pathogenesis of cancrum oris (noma): confounding interactions of malnutrition with infection. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60:223-32.
- Rotbart HA, Levin MJ, Jones JF, Hayward AR, Allan J, McLane MF, Essex M. Noma in children with severe combined-immunodeficiency. *J Pediatr* 1986; 109:596-600.
- Chidzonga MM. Noma (cancrum oris) in human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54(9):1056-60.
- Nath S, Jovic G. Cancrum oris: management, incidence, and implications of human immunodeficiency virus in Zambia. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:350-7.
- Niekerk van C, Khammissa RAG, Altini M, Lemmer J, Feller L. Noma and cervicofacial necrotizing fasciitis: clinicopathological differentiation and an illustrative case report of noma. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2014; 30:213-6.
- Enwonwu CO, Phillips RS, Ibrahim CD, Danfillo IS. Nutrition and oral health in Africa. *Int Dent J* 2004; 54(6)(Suppl 1):344-51.
- Baratti-Mayer D, Pittet B, Montandon D, Bolivar I, Bornard JE, Hugonnet S, et al. Noma: an infectious disease of unknown aetiology. *Lancet Infect Dis* 2003;3:419-31.
- Bolivar I, Whiteson K, Stadelmann B, Baratti-Mayer D, Gizard Y, Mombelli A, et al. Bacterial diversity in oral samples of children in Niger with acute noma, acute necrotizing gingivitis, and healthy controls. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6:1-11.
- Tempest MN. Cancrum oris. *Br J Surg* 1966; 53:949-69.
- Marck KW. A history of noma, the "face of poverty". *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:1702-7.
- Adelsberg L. Medical observations in Auschwitz concentration camp. *Lancet* 1945; 1:317-20.
- Barnes DE, Enwonwu CO, Leclercq MH, Bourgeois D, Falkler WA. The need for action against orofacial gangrene (noma). *Trop Med Intern Health* 1997; 2:1111-4.
- Dawson J. Cancrum oris. *Br Dent J* 1945; 79:151-7.
- World Health Organization. Application of the International Classification of Diseases to Dentistry and Stomatology. Geneva 1995 3rd ed. 1995 Disponible en: http://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/40919/1/9241544678_eng.pdf. Consultado el 12 de marzo de 2015.
- Baratti-Mayer D, Pittet B, Montandon D. GESNOMA (Geneva Study group on Noma): une recherche médicale de pointe à but humanitaire. *Ann Chir Plast Esthet* 2004; 49:302-5.
- Marck KW. Cancrum oris and noma: some etymological and historical remarks. *Br J Plast Surg* 2003; 56:524-7.
- Huyghe A, François P, Mombelli A, Tangomo M, Girard M, Baratti-Mayer D, et al. Microarray analysis of microbiota of gingival lesions in noma patients. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:1-11. e2453.
- Tourdes J. Du noma ou du sphacele de la bouche chez les enfants. Thesis, Strasbourg, 1848.
- Feller L, Altini M, Chandran R, Khammissa RAG, Masipa JN, Mohamed A, et al. Noma (cancrum oris) in the South African context. *J Oral Pathol Med* 2014; 43:1-6.
- Enwonwu CO. Epidemiological and biochemical studies of necrotizing ulcerative gingivitis and noma (cancrum oris) in Nigerian children. *Arch Oral Biol* 1972; 17:1357-71.
- Falkler WA Jr, Enwonwu CO, Idigbe EO. Microbiological understandings and mysteries of noma (cancrum oris). *Oral Dis* 1999; 5:150-5.
- Enwonwu CO, Falkler Jr WA, Phillips RS. Noma (cancrum oris). *Lancet*; 2006; 368: 147-56.
- Enwonwu CO, Falkler Jr WA, Idigbe EO. Oro-facial gangrene (noma/cancrum oris): pathogenetic mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 159-71.
- Paster BJ, Falkler Jr WA, Enwonwu CO, Idigbe EO, Savage KO, et al. Prevalent bacterial species and novel phylotypes in advanced noma lesions. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2187-91.
- Enwonwu CO, Falkler WA Jr, Idigbe EO, et al. Noma (cancrum oris): questions and answers. *Oral Dis* 1999; 5: 144-9.
- Lubala TK, Mutombo AM, Mukuku KO, Ilunga MP, Shongoya MP. Association noma aigu -VIH- malnutrition sévère chez l'enfant: à propos de 2 cas. *Pan Afr Med J* 2012; 13:1-7.
- Idigbe EO, Enwonwu CO, Falkler WA, Ibrahim MM, Onwujekwe D, Afolabi BM, et al. Living conditions of children at risk for noma: Nigerian experience. *Oral Dis* 1999; 5:156-62.
- Masipa JN, Baloyi AM, Khammissa RAG, Altini M, Lemmer J, Feller L. Noma (Cancrum Oris): A Report of a Case in a Young AIDS Patient with a Review of the Pathogenesis. *Head Neck Pathol* 2013; 7:188-92.
- Chidzonga MM, Mahomva L. Noma (cancrum oris) in human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome (HIV and AIDS): clinical experience in Zimbabwe. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:475-85.
- Ogbureke KU, Ogbureke EI. NOMA: a Preventable "Scourge" of African Children. *Open Dent J* 2010; 4: 201-6. Disponible en:

34. Berthold P. Noma: a forgotten disease. *Dent Clin North Am* 2003; 47:559-74.
35. World Health Organization Oral Health Programme. Noma, a little-known public health problem. World Health Organization, Geneva 1994. Disponible en: <https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/64082/1/WHD94.6.pdf>. Consultado el 22 de febrero de 2015.
36. Bourgeois DM, Diallo B, Friehe C, Leclercq MH. Epidemiology of the incidence of oro-facial noma: a study of cases in Dakar, Senegal, 1981-1993. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:909-13.
37. Okolo SN, Chukwu GA, Egbuonu I, Ezeogu FA, Onwuanaku C, Adeleke OA, et al. Oral hygiene and nutritional status of children aged 1-7 years in a rural community. *Ghana Medical Journal* 2006; 40:22-5.
38. Whiteson KL, Lazarevic V, Tangomo-Bento M, Girard M, Maughan H, Pittet D, et al. Noma affected children from Niger have distinct oral microbial communities based on high-throughput sequencing of 16S rRNA gene fragments. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2014; 8: e3240.
39. Baratti-Mayer D, Gayet-Ageron A, Hugonnet S, François P, Pittet-Cuenod B, Huyghe A, et al., and the GESNOMA study group. Risk factors for noma disease: a 6-year, prospective, matched case-control study in Niger. *Lancet Glob Health* 2013; 1: e87-96.
40. Konsem T, Millogo M, Gare J, Ouedraogo D, Ouoba K. Noma and Burkitt disease; a particular association about three observations seen in the Teaching Hospital Center Yalgado Ouedraogo (Burkina Faso). *Bull Soc Pathol Exot* 2014; 107:146-50.
41. Cocquempot K, Javaudin O, Lerasle P, Aigle L. Noma chez une enfant: une observation au Tchad. *Med Sante Trop* 2014; 24: 99-104.
42. Oginni FO, Oginni AO, Ugboko VI, Otuyemi OD. A survey of cases of cancrum oris seen in Ile-Ife, Nigeria. *Int J Paediatr Dent* 1999; 9: 75-80.
43. Adedjoja D, Kabue MM, Sahila P. Cancrum oris in HIV infected children in Lesotho: report of two cases. *East Afr Med J* 2002; 79:499-501.
44. Fieger A, Marck KW, Busch R, Schmidt A. An estimation of the incidence of noma in north-west Nigeria. *Trop Med Int Health* 2003; 8:402-7.
45. Wood NH, Blignaut E, Lemmer J, Meyerov R, Feller L. Necrotizing periodontal diseases in a semirural district of South Africa. *AIDS Res Treat* 2011; 2011: 638584.
46. Ndiaye FC, Bourgeois D, Leclercq MH, Berthe O. Noma: public health problem in Senegal and epidemiological surveillance. *Oral Dis* 1999; 5:163-6.
47. Bonkougou P, Sawadogo A, Balaka B, Tall F. The child's noma in an hospital center in Burkina Faso: Clinical features and course. *Mali Med* 2005; 20:40-2.
48. Barrera J, Connor MP. Noma in an Afghani child: a case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76:742-4.
49. Takahara S. Progressive oral gangrene probably due to lack of catalase in the blood (acatalasaemia); report of nine cases. *Lancet* 1952; 2(6745):1101-4.
50. Srour ML, Watt B, Phengdy B, Khansoulivong K, Harris J, Bennett C, et al. Noma in Laos: stigma of severe poverty in rural Asia. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78:539-42.
51. Biswal N, Mahadevan S, Srinivasan S. Gangrenous stomatitis following measles. *Indian Pediatr* 1992; 29:509-11.
52. Malden N. An interesting case of adult facial gangrene (from Papua, New Guinea). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 59:279-81.
53. Stassen LF, Batchelor AG, Rennie JS, Moos KF. Cancrum oris in an adult Caucasian female. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1989; 27:417-22.
54. Baratti-Mayer D, Pittet B, Montandon D. GESNOMA (Geneva Study Group on Noma): state-of-the-art medical research for humanitarian purposes. *Ann Chir Plast Esthet* 2004; 49:302-5.
55. Marck KW. Noma: a neglected enigma. *Lancet Glob Health* 2013; 1:e58-9.
56. Tonna JE, Lewin MR, Mensh B. A case and review of noma. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4: 869.
57. Costini B, Larroque G, Duboscq JC, Montandon D. Noma ou cancrum oris: aspect étiopathogénique et nosologique. *Med Trop (Mars)* 1995; 55: 263-73.
58. Enwonwu CO1, Falkler WA, Idigbe EO. Oro-facial gangrene (noma/cancrum oris): pathogenetic mechanisms. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11:159-71.
59. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, et al. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001; 183:3770-83.
60. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol* 2005; 43:5721-32.
61. Falkler WA Jr, Enwonwu CO, Idigbe EO. Isolation of *Fusobacterium necrophorum* from cancrum oris (noma). *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60:150-6.
62. Enwonwu CO. Noma (orofacial gangrene). *Int J Dermatol* 2005; 44:707.
63. Huyghe A, Francois P, Charbonnier Y, Tangomo-Bento M, Bonetti EJ, Paster BJ, et al. and Geneva Study Group on Noma (GESNOMA). Novel microarray design strategy to study complex bacterial communities. *Appl Environ Microbiol* 2008; 74:1876-85.
64. Nayak PA, Nayak UA, Khandelwal V, Gupta A. Noma neonatorum. *BMJ Case Rep* 2013; May 9. pii: ber2013009912
65. Ruan Y, Shen L, Zou Y, Qi Z, Yin J, Jiang J, et al. Comparative genome analysis of *Prevotella intermedia* strain isolated from infected root canal reveals features related to pathogenicity and adaptation. *BMC Genomics* 2015; 16:122.
66. Enwonwu CO. Noma--the ulcer of extreme poverty. *N Engl J Med* 2006; 354:221-4.
67. Phillips RS, Enwonwu CO, Falkler WA. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in African children with acute oro-facial noma(cancrum oris, noma). *Eur Cytokine Netw* 2005; 16:70-7.
68. Millogo M, Konsem T, Ouédraogo D, Ouoba K, Zwetyenga N. VIH et noma au Burkina Faso. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2012; 113:433-6.
69. Yuca K, Yuca SA, Cankaya H, Caksen H, Calka O, Kiri M. Report of an infant with noma (cancrum oris). *J Dermatol* 2004; 31: 488-91.

70. Lazarus D, Hudson DA. Cancrum oris—a 35-year retrospective study. *S Afr Med J* 1997; 87: 1379–82.
71. Owotade FJ, Greenspan SJ. Malaria and oral health. *Oral Dis* 2008; 14:302–7.
72. Koech KJ. Cancrum oris in an adult with human immunodeficiency virus infection: case report. *East Afr Med J* 2010; 87: 38–40.
73. Naidoo S, Chikte UM. Noma (cancrum oris): case report in a 4-year-old HIV-positive South African child. *SADJ* 2000; 55:683–6.
74. Tall F, Ki-Zerbo G, Ouédraogo I, Guigma Y. Le noma de l'enfant en milieu hospitalier de Bobo-Dioulasso : Aspects épidémiologiques, cliniques et prise en charge. *Odontostomatol Trop* 2001; 24:21–5.
75. Konsem T, Millogo M, Assouan C, Ouedraogo D. Evolving form of cancrum oris, about 55 cases collected at the Academic Hospital Yalgado Ouedraogo of Ouagadougou. *Bull Soc Pathol Exot* 2014; 107:74–8.
76. Wood NH, Blignaut E, Lemmer J, Meyerov R, Feller L. Necrotizing periodontal diseases in a semirural district of South Africa. *AIDS Res Treat* 2011; 2011:638584.
77. Enwonwu CO, Phillips RS, Ferrell CD. Temporal relationship between the occurrence of fresh noma and the timing of linear growth retardation in Nigerian children. *Trop Med Int Health* 2005; 10:65–73.
78. Martin D, Pinsolle V, Pelissier P, Barthelemy I, Weis C, Baudet J. Noma. Proposal for a surgical treatment. *Ann Chir Plast Esthet* 2004; 49:294–301.
79. Pittet B, Jaquinet A, Montandon D. Clinical experience in the treatment of noma sequelae. *J Craniofac Surg* 2001; 12:273–83.
80. Montandon D, Pittet B. Lip reconstruction in noma sequelae. *Ann Chir Plast Esthet* 2002; 47(5):520–35.
81. Adeola DS, Obiadazie AC. Protocol for managing acute cancrum oris in children: an experience in five cases. *Afr J Paediatr Surg* 2009; 6:77–81.
82. Stones, H. H. (1954). *Oral and Dental Diseases*. 3rd Edition, Chap. 32. Edinburgh: Livingstone, pp 638–40.
83. Adekeye EO, Ord RA. Cancrum oris: principles of management and reconstructive surgery. *J Maxillofac Surg* 1983; 11: 160–70.
84. Adolph HP, Yugueros P, Woods JE. Noma: a review. *Ann Plast Surg* 1996; 37: 657–68.
85. Auluck A, Pai KM. Noma: life cycle of a devastating sore - case report and literature review. *J Can Dent Assoc* 2005; 71:757.
86. Behanan AG, Auluck A, Pai KL. Cancrum oris. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2004; 42:267–9.
87. Barthélémy I, Martin D, Sannajust JP, Marck K, Pistre V, Mondié JM. Prefabricated superficial temporal fascia flap combined with a submental flap in noma surgery. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109:936–40.
88. Marck KW, de Bruijn HP. Surgical treatment of noma. *Oral Dis* 1999; 5: 167–71.