



ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΖΗΤΗΣΕΙΣ
Α' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ – ΑΘΗΝΑ

CLINICOPATHOLOGICAL ROUNDS
FIRST DEPARTMENT ON INTERNAL MEDICINE
NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF MEDICINE – LAIKO GENERAL HOSPITAL –
ATHENS, GREECE

Υπεύθυνος στήλης: Καθηγητής ΓΙΑΝΝΗΣ Χ. ΜΕΛΕΤΗΣ

Στοματοπροσωπική κοκκιωμάτωση

Λέξεις ευρετηρίου:

Στοματοπροσωπική κοκκιωμάτωση

Ο όρος κοκκιωματώδης φλεγμονή αναφέρεται σε έναν τύπο χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης, ο οποίος χαρακτηρίζεται μικροσκοπικά από αθροίσεις μακροφάγων που προσλαμβάνουν χαρακτηριστικά επιθηλιοειδών κυττάρων ή γιγαντοκυττάρων (κοκκιώματα).¹ Διάφορες παθολογικές οντότητες μπορούν να εμφανιστούν με τη μορφή κοκκιωματώδους φλεγμονής, περιλαμβάνοντας ειδικές λοιμώξεις (φυματίωση, σύφιλη, εν τω βάθει μυκητιάσεις), αντιδράσεις ξένου σώματος και συστηματικές νόσους (σαρκοείδωση, νόσος Crohn, χρόνια κοκκιωματώδης νόσος).¹ Η πρώτη αναφορά στη διεθνή βιβλιογραφία για ανάπτυξη κοκκιωμάτων στη στοματοπροσωπική χώρα έγινε από τον Melkersson το 1928 και αφορούσε σε περίπτωση με διόγκωση στη στοματοπροσωπική χώρα και συνοδό παράλυση του προσωπικού νεύρου.² Στη συνέχεια, τα σημεία αυτά συσχετίστηκαν με την οσχεοειδή γλώσσα από τον Rosenthal το 1931 και προτάθηκε ο όρος «σύνδρομο Melkersson-Rosenthal» (MRS).³ Ο Miescher το 1945 εισήγαγε τον όρο «κοκκιωματώδης χειλίτιδα». ⁴ Έκτοτε, στη βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί πολλά περιστατικά με κοκκιωματώδη φλεγμονή της στοματοπροσωπικής χώρας που συνοδεύεται από ετερογενή τοπικά ή και γενικά σημεία και συμπτώματα.⁵⁻¹⁰ Κάποιες από τις περιπτώσεις κοκκιωματώδους φλεγμονής της στοματοπροσωπικής χώρας οφείλονται σε εκδηλώσεις συστηματικών κοκκιωματωδών νόσων.¹¹⁻¹³ Οι περιπτώσεις που δεν αναγνωρίζονται ως στοματικές εκδηλώσεις συστηματικών νόσων αποτελούν μια σχετικά ετερόκλητη ομάδα, η οποία περιλαμβάνει το MRS, την κοκκιωματώδη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2011, 28(3):416-425
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2011, 28(3):416-425

.....
Ν. Νικητάκης,¹
Γ. Καμπέρος,¹
Μ. Σκλαβενίτη,²
Α. Δοντά-Μπακογιάννη,²
Α. Σκλαβούνου-Ανδρικοπούλου¹
.....

¹Εργαστήριο Στοματολογίας,
²Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας
Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών, Αθήνα

Orofacial granulomatosis:
Case report and literature review

Abstract at the end of the article

χειλίτιδα, καθώς και άλλες κοκκιωματώδεις βλάβες που περιορίζονται στη στοματοπροσωπική χώρα.^{14,15} Οι εν λόγω οντότητες χαρακτηρίστηκαν από τον Wiesenfeld το 1985 ως «στοματοπροσωπική κοκκιωμάτωση» (orofacial granulomatosis, OFG), η οποία συνεπώς αποτελεί μια διάγνωση εξ αποκλεισμού.¹⁴ Ως αίτια για την OFG έχουν αναφερθεί η γενετική προδιάθεση, οι αλλεργικές αντιδράσεις, οι λοιμώξεις, η αντίδραση ξένου σώματος, καθώς και η φλεγμονώδης/ανοσολογική απάντηση, αν και πολλές φορές τα ακριβή αίτια παραμένουν άγνωστα.^{12,16-23} Δεν έχει αποσαφηνιστεί αν οι οντότητες που συνιστούν την OFG έχουν πράγματι κοινή αιτιοπαθογένεια, καθώς και ποια είναι η σχέση μεταξύ OFG και συστηματικών κοκκιωματωδών νόσων (ιδιαίτερα της νόσου Crohn).^{24,25}

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η παρουσίαση μιας περίπτωσης OFG, καθώς και η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά στα κλινικοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου και τη σχέση της με άλλα συστηματικά κοκκιωματώδη νοσήματα.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας 16 ετών προσήλθε στην Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών με «πρόβλημα στα χείλη και στο στόμα». Ο ασθενής ανέφερε διογκώσεις στο κάτω χείλος και τη στοματική κοιλότητα που επέμεναν τους τελευταίους 6 μήνες και συνοδεύονταν από πόνο, αίσθημα καύσου και δυσφαγία. Επίσης, ανέφερε ότι πριν

από μία εβδομάδα η διόγκωση επεκτάθηκε και στο άνω χείλος, ενώ εμφανίστηκε και απολέπιση της περιστοματικής χώρας. Ο ασθενής είχε επισκεφθεί οδοντίατρο πριν από 1–2 μήνες, ο οποίος χορήγησε εμπειρικά κορτικοστεροειδές συστηματικά για 10 ημέρες, με πρόσκαιρη βελτίωση. Από το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς αξιοσημείωτη ήταν η εγχείρηση στον πρωκτικό δακτύλιο λόγω ραγάδων πριν από 1 έτος (χωρίς ιστολογική εξέταση του αφαιρεθέντος ιστού), καθώς και αναφορά πρόσφατων αιμορραγικών κενώσεων. Δεν υπήρχε ιστορικό λήψης φαρμάκων, αλλεργίας, δερματικών, νευρολογικών ή άλλων βλαβών.

Κατά την κλινική εξέταση, η οποία πραγματοποιήθηκε στην Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος και στην Κλινική Στοματολογίας, εξωστοματικά παρατηρήθηκε διόγκωση ελαστικής σύστασης στο άνω και στο κάτω χείλος, ερύθημα και απολέπιση του ερυθρού κρασπέδου και της περιστοματικής περιοχής (εικ. 1α), καθώς και ψηλαφητοί και επώδυνοι υπογενειδίοι και υπογόναθιοι λεμφαδένες. Δεν υπήρχαν δερματικές βλάβες. Ενδοστοματικά, παρατηρήθηκαν διαβρώσεις καλυπτόμενες από ψευδομεμβράνες στο βλεννογόνο των χειλέων, πτυχώσεις του βλεννογόνου στην κάτω ουλοχειλική αύλακα (εικ. 1β), ελκώσεις με ακανόνιστο σχήμα καλυπτόμενες από ψευδομεμβράνη στο όριο σκληρής και μαλακής υπερώας καθώς και στα οπισθογόμφια τρίγωνα και πολλαπλά συρρέοντα ογκίδια στο βλεννογόνο της παρειάς αμφοτερόπλευρα, με εικόνα πλακόστρωτου (εικόνες 1γ, 1δ).

Η κλινική εικόνα κατεύθυνε τη διάγνωση κυρίως προς κοκκιωματώδεις νόσους, αλλά και άλλες καταστάσεις που προκαλούν διόγκωση χειλέων. Παράλληλα, οι γαστρεντερικές διαταραχές έθεσαν την υποψία συστηματικής νόσου. Συνεπώς, η κλινική διαφορική διάγνωση περιλάμβανε κοκκιωματώδεις νόσους (τοπικές και συστηματικές), ενώ άλλες διαγνωστικές πιθανότητες για τη διόγκωση των χειλέων ήταν η αδενική χειλίτιδα και το αγγειοίδημα. Διενεργήθηκαν διαγνωστικές βιοψίες με λήψη ιστοτεμαχίων από (α) την κάτω ουλοχειλική αύλακα (πτυχώσεις) και (β) το βλεννογόνο του κάτω χείλους. Εν αναμονή της ιστολογικής διάγνωσης, χορηγήθηκε συνδυασμός κορτικοστεροειδούς, αντιβιοτικού και αντιμυκητιασικού (betamethasone valerate 0,1% + neomycin sulfate 0,5% και hydrocortisone acetate 1% + miconazole nitrate 2% σε μορφή κρέμας για εξωτερική χρήση) για τοπική επάλειψη, εναλλάξ στα χείλη. Συστήθηκε επίσης γενική αίματος, καθώς και οι ακόλουθες ορολογικές εξετάσεις: Σίδηρος, φερριτίνη, TIBC, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B₁₂, ασβέστιο, ολικές πρωτεΐνες ορού, λευκωματίνη (για έλεγχο της εντερικής απορρόφησης), C3, C4, C1-inhibitor και μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης (ACE) (για διερεύνηση κληρονομικού αγγειοοιδήματος και σαρκοειδωσης).

Κατά την ιστολογική εξέταση παρατηρήθηκαν κοκκιώματα αποτελούμενα από πολυάριθμα επιθηλιοειδή ιστιοκύτταρα και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα σε συνδυασμό με χρόνια φλεγμονώδη, κυρίως λεμφοκυτταρική, διήθηση (εικ. 2). Η ιστολογική διάγνωση ήταν κοκκιωματώδης φλεγμονή. Με βάση τα μικροσκοπικά ευρήματα, η διαφορική διάγνωση τροποποιήθηκε ώστε να περιλαμβάνει νόσους που μπορούν να προκαλέσουν κοκκιωματώδη φλεγμονή με παρόμοια κλινική εικόνα: Στοματοπροσωπική κοκκιωματώση, νόσο Crohn, σαρκοειδωση, φυματίωση, λέπρα, αντίδραση ξένου

σώματος, εν τω βάθει μυκητίαση. Οι δύο τελευταίες πιθανότητες αποκλείστηκαν με βάση τη μη διαπίστωση παρουσίας ξένου σώματος (με τη χρήση πολωμένου φωτός) ή μυκήτων (αρνητική χρώση PAS).

Ο ασθενής επανήλθε σε μία εβδομάδα με βελτίωση της εξωστοματικής κλινικής εικόνας (εικ. 3α). Οι εξετάσεις αίματος που είχαν ζητηθεί ήταν όλες εντός φυσιολογικών ορίων. Συστήθηκε ακτινογραφία θώρακα για διερεύνηση φυματίωσης και σαρκοειδωσης, ενώ ο ασθενής παραπέμφθηκε σε γαστρεντερολόγο για διερεύνηση νόσου Crohn. Στην ίδια συνεδρία έγινε ενδοϊστική έγχυση βηταμεθαζόνης (betamethasone acetate 3 mg/mL + betamethasone sodium phosphate 3 mg/mL σε ενέσιμη μορφή) στο άνω και το κάτω χείλος και χορηγήθηκε αλοιφή κορτικοστεροειδούς για ενδοστοματική χρήση (fluocinonide 0,05%). Σε μία εβδομάδα ο ασθενής επανήλθε και η κλινική εικόνα ήταν σαφώς βελτιωμένη. Η ακτινογραφία θώρακα ήταν φυσιολογική. Ο ασθενής ανέφερε ότι κατά την επίσκεψή του σε γαστρεντερολόγο αποκλείστηκε η νόσος Crohn. Κατόπιν αποκλεισμού των υπόλοιπων πιθανοτήτων, η τελική διάγνωση ήταν στοματοπροσωπική κοκκιωματώση. Ο ασθενής ενημερώθηκε για τη διάγνωση και την πιθανότητα υποτροπών. Επαναλήφθηκε η ενδοϊστική ένεση βηταμεθαζόνης (betamethasone acetate 3 mg/mL + betamethasone sodium phosphate 3 mg/mL σε ενέσιμη μορφή) και συστήθηκε η συνέχιση της τοπικής αγωγής για δύο εβδομάδες. Μετά από αυτό το διάστημα, ο ασθενής επανήλθε με πολύ καλή κλινική εικόνα (εικόνες 3β, 3γ και 3δ). Συστήθηκε συνέχιση της τοπικής αγωγής σε δοσολογία συντήρησης για 3 ακόμη εβδομάδες και καθορίστηκε πρόγραμμα επανεξετάσεων.

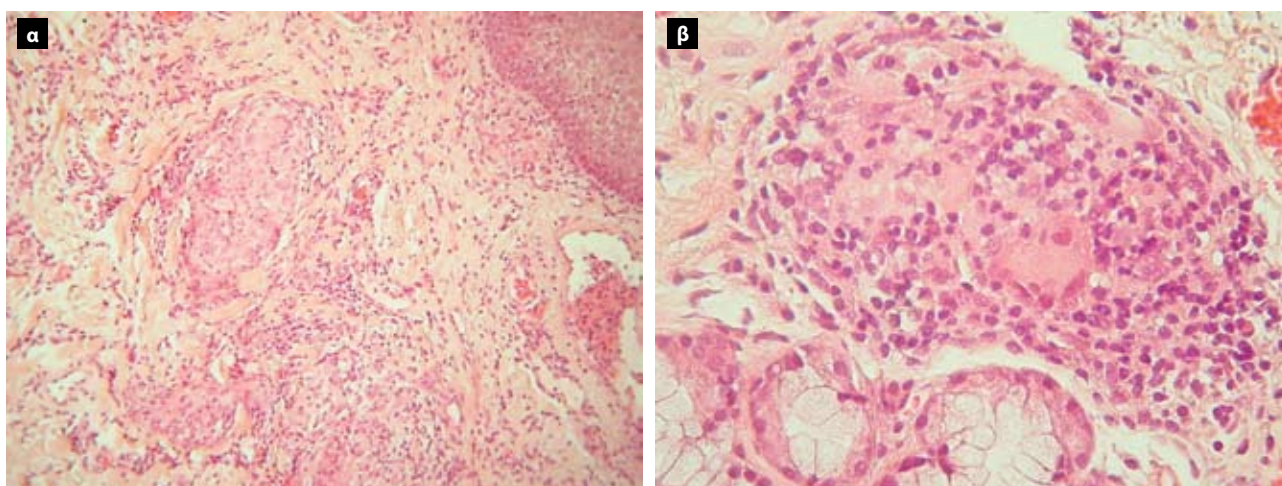
ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ορισμοί – Επιδημιολογία

Η στοματοπροσωπική κοκκιωματώση (OFG) αποτελεί μια ενδιαφέρουσα και σε κάποιο βαθμό αινιγματική κλινική οντότητα, η κατανόηση της οποίας εξελίσσεται όπως αποτυπώνεται και στη μεταβαλλόμενη κλινική ορολογία. Ως σύνδρομο Melkersson-Rosenthal (MRS) έχει οριστεί η χαρακτηριστική τριάδα διόγκωσης των χειλέων, οσχεοειδούς γλώσσας και παράλυσης του προσωπικού νεύρου.⁷ Επίσης, το σύνδρομο αυτό έχει συσχετιστεί και με διογκώσεις ούλων, γλώσσας ή προσώπου, αλλά και ποικιλία άλλων νευρολογικών σημείων.^{7,26,27} Ο όρος ολιγοσυμπτωματική μορφή MRS δεν περιλαμβάνει την κλασική τριάδα και αναφέρεται κυρίως στην κοκκιωματώδη χειλίτιδα ή χειλίτιδα του Miescher.^{4,8,28} Πλέον, ο όρος αυτός δεν θεωρείται δόκιμος και προτείνεται ο γενικότερος όρος OFG για όλες τις κοκκιωματώδεις βλάβες που περιορίζονται στη στοματοπροσωπική χώρα και δεν αποτελούν εκδήλωση συστηματικού νοσήματος ούτε μπορούν να αποδοθούν σε ειδικά τοπικά αίτια κοκκιωματώδους φλεγμονής, όπως αντίδραση ξένου σώματος ή εν τω βάθει μυκητιάσεις.²⁹



Εικόνα 1. Αρχική κλινική εικόνα του ασθενούς. Παρατηρείται διόγκωση και απολέπιση στα χείλη (α), πτυχώσεις στην κάτω ουλοχειλική αύλακα (β), ελκώσεις και πολλαπλά συρρέοντα ογκίδια στο βλεννογόνο της παρειάς και στα οπισθογόμφια τρίγωνα αμφοτερόπλευρα (γ και δ).



Εικόνα 2. Ιστολογικές εικόνες (α και β), όπου διακρίνονται κοκκιώματα αποτελούμενα από πολυάριθμα επιθηλιοειδή ιστοκύτταρα και πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα σε συνδυασμό με χρόνια φλεγμονώδη, κυρίως λεμφοκυτταρική, διήθηση (αιματοξυλίνη-ηωσίνη, α 100×, β 400×).



Εικόνα 3. (α) Κλινική εικόνα του ασθενούς μετά από 1 εβδομάδα τοπικής αγωγής συνδυασμού κορτικοστεροειδούς, αντιβιοτικού και αντιμυκητιασικού στα χείλη. (β-δ) Τελική κλινική εικόνα του ασθενούς μετά από δύο συνεδρίες ενδοϊστικών εγχύσεων βηταμεθαζόνης στο άνω και στο κάτω χείλος (β) και τοπικής εφαρμογής αλοιφής κορτικοστεροειδούς στο στοματικό βλεννογόνο για δύο εβδομάδες (γ και δ).

Αντίθετα, προτείνεται η χρήση του όρου MRS μόνον όταν εμφανίζεται με την κλασική τριάδα.¹²

Οι δυσχέρειες στην ακριβή διάγνωση, οι οποίες οφείλονται κυρίως στα αλληλοεπικαλυπτόμενα με άλλες ειδικές κοκκιωματώδεις νόσους κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, δεν έχουν επιτρέψει τη δημοσίευση μεγάλου αριθμού επιδημιολογικών μελετών με αμιγείς περιπτώσεις OFG.²⁸⁻³⁰ Η μεγαλύτερη επιδημιολογική έρευνα είναι αυτή των Campbell et al, σε 207 ασθενείς με OFG ή και νόσο

Crohn, όπου υποστηρίζεται ότι η νόσος προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικες.³¹

Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιολογία της νόσου δεν είναι πλήρως εξακριβωμένη. Έχουν προταθεί διάφορα αίτια που όμως εξηγούν μεμονωμένα περιστατικά και όχι το σύνολό τους και ενδεχομένως ο όρος OFG περιλαμβάνει μια ομάδα συναφών οντοτήτων πολυπαραγοντικής αιτιολογίας.²⁹ Οι παράγοντες που έχουν

ενοχοποιηθεί είναι οι ακόλουθοι:

Γενετική προδιάθεση: Στη βιβλιογραφία έχουν δημοσιευτεί μεμονωμένα περιστατικά MRS συσχετιζόμενα με κληρονομική προδιάθεση.^{15,21,32-34} Έχει αναφερθεί ότι το MRS μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τύπο κληρονομικότητας, με ατελή όμως διείσδυση και ότι το γονίδιο το οποίο έχει μεταλλαχθεί στη διαταραχή αυτή βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9.^{21,32} Πάντως, ο περιορισμένος αριθμός περιπτώσεων σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ένα από τα τρία σημεία του MRS, η οσχεοειδής γλώσσα, είναι συχνή στο γενικό πληθυσμό, δεν επιτρέπει την εξαγωγή σαφών συμπερασμάτων για τη γενετική βάση της OFG.^{15,33} Σε έρευνα των Gibson et al, η OFG συσχετίστηκε σε 16 ασθενείς με τα αλληλόμορφα A2/3, B7 και DR2/3/4 του συστήματος HLA, ενώ σε έρευνα των Stosiek et al συσχετίστηκε το MRS με τα HLA-B16 και HLA-Cw3.^{19,34} Αν και υπάρχουν ενδείξεις, ο περιορισμένος αριθμός ερευνών δεν επιτρέπει ασφαλή συσχέτιση του OFG και του συστήματος HLA.¹⁵

Αλλεργική αντίδραση: Στη βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις, όπου η OFG αποδίδεται σε καθυστερημένο τύπο υπερευαισθησίας ή υπερευαισθησία εξ επαφής. Σε έρευνα των James et al, ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με OFG ήταν ατοπικοί.³⁵ Επίσης, έχουν παρουσιαστεί μεμονωμένες περιπτώσεις OFG που προκλήθηκαν ή επιδεινώθηκαν λόγω έκθεσης σε συστατικά της διατροφής, προϊόντα στοματικής υγιεινής ή οδοντιατρικά υλικά. Σε μερικές περιπτώσεις, η κατάσταση βελτιώθηκε με ειδική δίαιτα ή αντικατάσταση μεταλλικών εμφράξεων.^{15,17,36-43} Σε άλλες έρευνες, μετά από ειδικό αλλεργιολογικό έλεγχο δεν βρέθηκε συσχέτιση με την OFG.⁴⁴

Μικροβιολογικοί παράγοντες: Στη βιβλιογραφία, η OFG έχει συσχετιστεί με κάποιους μικροβιακούς παράγοντες, όπως το *Mycobacterium tuberculosis*, το *Mycobacterium paratuberculosis*, την *Borrelia burgdorferi*, τον *Saccharomyces cerevisiae* και διάφορες σπειροχαίτες.^{20,45-52} Οι συγκεκριμένοι μικροοργανισμοί έχουν ανιχνευτεί είτε με ειδικές χρώσεις στα ιστοτεμάχια (Ziehl Neelsen για μυκοβακτηρίδια, Warthin-Starry για σπειροχαίτες) ή με τεχνικές μοριακής βιολογίας στα ιστοτεμάχια, τον ορό ή το σάλιο.^{20,45-50} Πάντως, δεν έχει επιβεβαιωθεί αν τα εν λόγω μικρόβια αποτελούσαν κύριο ή δευτερεύοντα αιτιολογικό παράγοντα ή απλά επρόκειτο για τυχαία επιλοίμωξη, ενώ η χρήση αντιβιοτικών σε ασθενείς με ανίχνευση μυκοβακτηριδίων δεν φαίνεται να βελτιώνει την κατάσταση.⁴⁵ Αντίθετα, δεν έχει γίνει συσχέτιση της OFG με ιούς, αν και το γεγονός αυτό ερευνάται στη νόσο Crohn.⁵³

Ανοσολογικοί παράγοντες: Αρκετές έρευνες προσπαθούν να συσχετίσουν το μηχανισμό ανοσολογικής απάντησης με την παθογένεια του MRS ή της OFG.^{22,23,54-56} Σε μια από αυτές αναγνωρίζεται ένας μηχανισμός, όπου μέσω ενεργοποίησης

των λεμφοκυττάρων προκαλείται κοκκιωματώδης φλεγμονή.⁵⁵ Απαιτείται ιδιαίτερη έρευνα προς την κατεύθυνση του ανοσολογικού μηχανισμού της OFG.¹⁵

Ως πιθανή θεωρία για την πρόκληση OFG θα μπορούσε να προταθεί η επαφή ατόμων με κάποια γενετική ή και αλλεργική προδιάθεση σε κάποιο άγνωστο αντιγόνο (ίσως μικρόβιο), με αποτέλεσμα την πυροδότηση μιας σειράς ανοσολογικών μηχανισμών που προάγουν την κοκκιωματώδη φλεγμονή.¹⁵

Συσχέτιση με νόσο Crohn

Η σχέση μεταξύ OFG και νόσου Crohn αποτελεί αντικείμενο συνεχιζόμενης μελέτης και συζήτησης. Η νόσος Crohn είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος που μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε σημείο του γαστρεντερικού σωλήνα, αλλά και άλλα συστήματα (οφθαλμούς, αρθρώσεις, δέρμα κ.ά.).^{24,25} Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πόνο στο γαστρεντερικό, διάρροια, αιματηρές ή μέλαινες κενώσεις, ναυτία, απώλεια βάρους, διατροφικές διαταραχές λόγω δυσαπορρόφησης και καθυστέρηση στην ανάπτυξη, ενώ με την πρόοδο της νόσου αναπτύσσονται στενώσεις, αποστήματα, συρίγγια και διατρήσεις του σωλήνα.⁵⁷ Η διάγνωση βασίζεται σε κλινικά και σε εργαστηριακά σημεία, απεικονιστικό έλεγχο και επεμβατικές τεχνικές (ενδοσκόπηση, κολonosκόπηση) για διενέργεια βιοψίας και ιστοπαθολογικής εξέτασης, η οποία αποκαλύπτει κοκκιωματώδη φλεγμονή.⁵⁷

Οι στοματικές εκδηλώσεις είναι συχνές στη νόσο Crohn, σε ποσοστό 0,5–60% των περιστατικών.^{5,6,58-60} Θεωρείται ότι η συχνότητα των εκδηλώσεων αυτών είναι αυξημένη σε νεαρούς ασθενείς.^{58,61} Στο 30% των ασθενών με νόσο Crohn στο στόμα και το υπόλοιπο γαστρεντερικό, η πρώτη εκδήλωση ήταν στη στοματική κοιλότητα.¹² Για το λόγο αυτόν, πάντοτε απαιτείται παραπομπή των ασθενών με OFG σε γαστρεντερολόγο. Πάντως, δεν εξελίσσονται όλες οι περιπτώσεις OFG σε νόσο Crohn, αν και το γεγονός αυτό είναι συχνότερο σε νεαρούς ασθενείς.³¹ Η κλινική εικόνα των ενδοστοματικών αλλοιώσεων της νόσου Crohn είναι ίδια με τις εκδηλώσεις της OFG (πτυχώσεις, ελκώσεις, οζίδια, διόγκωση, εικόνα πλακόστρωτου) και δεν παρατηρούνται μικροσκοπικά διαφορές.^{5,6,59,60,62} Σύμφωνα με τους Plauth et al, η συχνότερη στοματική εκδήλωση της νόσου Crohn είναι η διόγκωση των χειλέων, ενώ σύμφωνα με τους Basu et al η εικόνα πλακόστρωτου στις παρειές και οι γραμμοειδείς ελκώσεις.^{6,63} Επί πλέον, η νόσος Crohn έχει συσχετιστεί με πολλαπλές άφθες.⁵⁸ Σε έρευνα των Barnard et al, σε 91 παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο Crohn, το 58% εμφάνιζε υποτροπιάζουσες άφθες.⁶¹ Γενικά, οι στοματικές εκδηλώσεις της νόσου Crohn παρέρχονται με τη συνολική αντιμετώπιση της νόσου, ενώ αν επιμένουν, αντιμετωπίζονται συνήθως

με χρήση κορτικοστεροειδών τοπικά ή ενδοϊστικά, και σπανιότερα με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα.¹²

Συνεπώς, εγείρεται το ερώτημα αν η OFG και η νόσος Crohn αποτελούν ξεχωριστές νόσους ή ανήκουν στην ίδια ομάδα νόσων ή αποτελούν διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας νόσου.²⁴ Το ερώτημα δεν μπορεί να απαντηθεί μόνο από τις ομοιότητες στην κλινική και την ιστοπαθολογική εικόνα, ενώ απαιτείται διερεύνηση και σύγκριση της παθογένειας των δύο νόσων.¹⁵ Τόσο η νόσος Crohn όσο και η OFG έχουν συσχετιστεί με την προσβολή από μικροοργανισμούς (κυρίως μυκοβακτηρίδια).^{15,47} Θεωρείται ότι το HLA-A2 συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου Crohn, ενώ το HLA-A11 με μειωμένο κίνδυνο.¹⁵ Το γεγονός αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα της έρευνας των Gibson et al, όπου σε μικρό αριθμό ασθενών με OFG, το 50% είχαν HLA-A2 και μόνο το 25% είχε HLA-A11.¹⁹ Επί πλέον, παρατηρείται κάποια ομοιότητα στην ανοσολογική αρχή των δύο νόσων.⁵⁶ Ο μικρός αριθμός ερευνών δεν μπορεί να δώσει σαφή συμπεράσματα, αν και παρατηρούνται σημαντικές ομοιότητες.¹⁵

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί η προσπάθεια να προβλεφθεί πιθανή ανάπτυξη γαστρεντερικών εκδηλώσεων (και άρα τελικής διάγνωσης νόσου Crohn) όταν υπάρχουν μόνο εκδηλώσεις OFG από το στόμα.^{49,62} Στην έρευνα των Scully et al, έγινε προσπάθεια ανίχνευσης διατροφικών διαταραχών σε ασθενείς με μόνη εκδήλωση νόσου από το στόμα μέσω εξετάσεων αίματος (γενική αίματος, εξετάσεις σιδήρου, B₁₂, λευκωματίνη, ασβέστιο, φωσφόρος, μαγνήσιο, ψευδάργυρος).⁶² Στην έρευνα των Savage et al, ανιχνεύθηκαν τα επίπεδα IgA έναντι του *S. cerevisiae* σε ορό και σάλιο, με δυνατότητα πρόβλεψης, σύμφωνα με την έρευνα, της γαστρεντερικής προσβολής.⁴⁹

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της OFG εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία και καλύπτει ένα ευρύ φάσμα σημείων και συμπτωμάτων.^{10,12,29,64,65} Το συνηθέστερο σημείο είναι η ασυμπτωματική διόγκωση του ενός ή και των δύο χειλέων, η οποία αναπτύσσεται σταδιακά και τελικά γίνεται μόνιμη.^{7,10,66} Ελαστικές επιμένουσες διογκώσεις ενδέχεται να παρατηρηθούν και σε άλλους μαλακούς ιστούς της στοματοπροσωπικής χώρας –ακόμη και στα βλέφαρα– ενώ πιθανόν να αποκτήσουν σκληρή σύσταση.^{10,29,64,65} Σε έρευνα των Al Johani et al, σε 49 ασθενείς με OFG, το 75,5% εμφάνιζε διόγκωση χειλέων.⁶⁶ Οι συγκεκριμένες διογκώσεις μπορεί να συνδυάζονται με^{10,12,29,64,65} (α) κλινικά σημεία, όπως ερυθρότητα, διαβρώσεις/ελκώσεις, πτυχωώσεις βλεννογόνου, εικόνα πολλαπλών πλακών στον παρειακό βλεννογόνο που θυμίζει πλακόστρωτο, ανάπτυξη φυσαλίδων

στο βλεννογόνο οι οποίες ομοιάζουν με λεμφαγγείωμα, διόγκωση ούλων, λεμφαδενοπάθεια και (β) νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως υπεριδρωσία, ξηροστομία, διαταραχή της γεύσης, γλωσσοδυνία, βλεφαρόσπασμο, παράλυση προσωπικού.

Οι βλάβες προκαλούνται λόγω της ανάπτυξης κοκκιωμάτων και της λεμφοκυτταρικής διήθησης.^{29,30} Οι νευρολογικές εκδηλώσεις πιθανότατα οφείλονται σε κοκκιωματώδη διήθηση των νευρών ή του ελύτρου τους είτε αναπτύσσονται δευτερογενώς λόγω συμπίεσης από το αναπτυσσόμενο οίδημα.³⁰

Ιστολογική εικόνα

Παρατηρούνται κοκκιώματα, τα οποία αποτελούνται από ενεργοποιημένα μακροφάγα που προσλαμβάνουν χαρακτηριστικές επιθηλιοειδών κυττάρων και πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων με συνοδό λεμφοκυτταρική διήθηση.⁶⁷ Τα κοκκιώματα συγκεντρώνονται συνήθως γύρω από αγγεία και δεν είναι τόσο καλά σχηματισμένα ή ευδιάκριτα όπως στη σαρκοείδωση.¹² Σε μακροχρόνιες βλάβες μπορεί να παρατηρηθεί ίνωση.⁶⁷

Διαφορική διάγνωση

Συστηματικές κοκκιωματώδεις νόσοι με παρόμοια προς την OFG κλινική εικόνα

Αρκετά συστηματικά κοκκιωματώδη νοσήματα –κυρίως νόσος Crohn αλλά και σαρκοείδωση, φυματίωση, λέπρα– μπορεί να έχουν στοματικές εκδηλώσεις παρόμοιες της κλινικής εικόνας της OFG.^{9,12,62}

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική κοκκιωματώδης νόσος, πιθανόν αυτοάνοσης ή και λοιμώδους αιτιολογίας.⁵⁷ Προσβάλλει κυρίως πνεύμονες, οφθαλμούς, δέρμα, λεμφαδένες και σιαλογόνους αδένες.⁵⁷ Στο δέρμα παρατηρούνται σκληρές, ερυθρές πλάκες ή διογκώσεις.⁶⁸ Στη στοματική κοιλότητα, εκτός από ξηροστομία και διόγκωση σιαλογόνων αδένων, μπορεί να παρατηρηθούν οζίδια ή ερυθρηματώδεις κηλίδες.^{11,12} Ο συνδυασμός διογκωσης των παρωτίδων, πρόσθιας ραγοειδίτιδας, παράλυσης του προσωπικού και πυρετού αναφέρεται ως σύνδρομο Heerfordt (uveoparotid fever). Η διάγνωση τίθεται κυρίως από την ιστολογική έκθεση, τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ACE) στον ορό του αίματος (αυξημένα στο 40–90% των ασθενών), την ακτινογραφία θώρακα που θα δείξει πυλαία λεμφαδενοπάθεια στο 90% των ασθενών, αλλά και από άλλες μεθόδους όπως το σπινθηρογράφημα με κιτρικό γάλλιο 67 και το κυψελιδικό έκπλυμα.⁵⁷

Η φυματίωση είναι μια λοιμώδης νόσος που οφείλεται

στο *M. tuberculosis* και σε κάποια άλλα μυκοβακτήρια της ίδιας οικογένειας.⁵⁷ Στην τραχηλοπροσωπική χώρα παρατηρείται ο κοινός φυματιώδης λύκος, ως εξελκωμένο ογκίδιο που αφήνει ουλή με τάση προς επέκταση, η φυματιώδης τραχηλική αδενίτιδα, ως διόγκωση των λεμφαδένων, καθώς και άλλες δερματικές βλάβες.^{11,12} Στη στοματική κοιλότητα, η πρωτογενής φυματίωση μπορεί να εμφανιστεί σε παιδιά ή εφήβους, ενώ συνηθέστερη είναι η δευτεροπαθής σε μέσης ηλικίας άτομα, λόγω ενοφθαλμισμού του μικροβίου από τα πτύελα ή και αιματογενούς διασποράς.^{11,12} Εμφανίζεται είτε με σκληρά, χρόνια, πιθανόν πολλαπλά έλκη είτε με πολλαπλά ογκίδια, ενώ η επέκταση της λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε οστεομυελίτιδα.^{11,12} Η διάγνωση τίθεται με συνδυασμό ιστορικού, κλινικής εικόνας και ευρημάτων από ακτινογραφία θώρακα, τη δερμοαντίδραση φυματίωσης, την ανίχνευση και καλλιέργεια μυκοβακτηρίων από τα πτύελα ή άλλα σωματικά υγρά.⁵⁷ Η βιοψία αποκαλύπτει χαρακτηριστικά κοκκιώματα (φυμάτια) με τυροειδή νέκρωση και πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα τύπου Langhans, ενώ ειδικές οξεάντοχες χρώσεις (όπως Ziehl-Neelsen) ή τεχνικές μοριακής βιολογίας ενδέχεται να αναδείξουν την παρουσία των μυκοβακτηριδίων.¹

Η λέπρα (νόσος Hansen) είναι μια λοιμώδης νόσος που οφείλεται στο *Mycobacterium leprae*.⁵⁷ Διακρίνεται στη φυματιώδη (ή περιορισμένη) μορφή, με λίγες, καλά περιγεγραμμένες, υποχρωστικές δερματικές κηλίδες, απώλεια αίσθησης ή και εφίδρωσης στα σημεία αυτά και σπάνιες στοματικές βλάβες, καθώς και σε λεπρωματώδη (ή πολλαπλή) μορφή, όπου οι δερματικές και οι νευρολογικές βλάβες είναι περισσότερες και οι ασθενείς εμφανίζουν χαρακτηριστικό λεόντειο προσωπείο.⁶⁸ Στη λεπρωματώδη μορφή, οι στοματικές βλάβες παρατηρούνται σε ποσοστό 19–60% και περιλαμβάνουν διογκώσεις και ελκώσεις, οι οποίες κατά την επούλωση μπορεί να αφήσουν έλλειμμα, κυρίως σε περιοχές όπου η ροή αέρα δροσίζει τους ιστούς (υπερώα, γλώσσα, χείλη).⁶⁹ Η νόσος μπορεί να προσλάβει εικόνα κοκκιωματώδους χειλίτιδας.⁶⁹ Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική και στην ιστολογική εικόνα, σε συνδυασμό με την ανίχνευση μικροοργανισμών με ειδικές χρώσεις ή τεχνικές μοριακής βιολογίας.⁵⁷

Τοπικές νόσοι με παρόμοια με την OFG κλινική εικόνα

Εικόνα διάχυτης διόγκωσης των χειλέων παρόμοια με την OFG μπορεί να οφείλεται σε αγγειοοίδημα και αδενική χειλίτιδα. Επίσης, η διαφορική διάγνωση κοκκιωματώδους φλεγμονής στη στοματική κοιλότητα περιλαμβάνει την αντίδραση ξένου σώματος και την εν τω βάθει μυκητίαση.¹²

Το αγγειοοίδημα –νόσος Quincke, παλαιότερη ονομασία ήταν αγγειονευρωτικό οίδημα– είναι μια νόσος αλλεργικής

ή ανοσολογικής αρχής, που προκαλεί διάχυτο οίδημα στον υποβλεννογόνο και στον υποδόριο ιστό, ακόμη και στη γαστρεντερική ή και την αναπνευστική οδό, σύντομης συνήθως διάρκειας.⁷⁰ Θεωρείται ότι μπορεί να είναι κληρονομικής αιτιολογίας ή επίκτητο, αναπτυσσόμενο ως αντίδραση σε αλλεργιογόνα, φυσικό τραυματισμό, stress, ψύχος, ηλιακή ακτινοβολία, συστηματικές νόσους (ερυθηματώδης λύκος, νόσοι του λεμφικού ιστού), λοιμώξεις και λήψη φαρμάκων (αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, αΜΕΑ).⁵⁷ Εργαστηριακά, σε περιπτώσεις κληρονομικής αρχής στον ορό του αίματος παρατηρούνται μεταβολές σε συστατικά του συμπληρώματος (όπως στον αναστολέα της εστεράσης C1), ενώ σε περιπτώσεις εμφανούς αλλεργικής αιτιολογίας διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα IgE.⁵⁷

Στην αδενική χειλίτιδα παρατηρείται ελαφρά διόγκωση του χείλους με ταυτόχρονη διεύρυνση και φλεγμονή των στομίων των ελασσόνων σιαλογόνων αδένων, με συχνότερη εντόπιση στο κάτω χείλος.^{11,12} Στον πυώδη τύπο της νόσου, ο οποίος διακρίνεται σε επιφανειακό (νόσος Baelz) και εν τω βάθει, η κλινική εικόνα είναι περισσότερο εκσεσημασμένη λόγω βακτηριακής λοίμωξης.^{11,12} Η σχετικά χαρακτηριστική κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τα ιστολογικά χαρακτηριστικά (χρόνια σιαλαδενίτιδα, διεύρυνση πόρων) θέτουν τη διάγνωση.^{11,12}

Η αντίδραση ξένου σώματος μπορεί να προκαλέσει τοπικά ερυθρή διόγκωση στην περιοχή ενοφθαλμισμού με ιστολογική εικόνα κοκκιωμάτων.¹⁷ Η εν λόγω εικόνα μπορεί να παρατηρείται στα ελεύθερα και στα προσεφυκότα ούλα, συχνά οφειλόμενη σε ιατρογενή παρέμβαση (κοκκιωματώδης ουλίτιδα).¹² Ιστολογικά, τα τεμάχια του ξένου σώματος μπορεί να μην είναι ορατά παρά μόνο με πολωμένο φως.^{10,12,65} Υπάρχουν περιπτώσεις επέκτασης του οιδήματος λόγω ξένου σώματος όπου δημιουργείται εικόνα συμβατή με OFG.¹⁷

Τέλος, οι εν τω βάθει μυκητιάσεις οφείλονται σε διάφορα γένη μυκήτων και μπορεί να προκαλέσουν κοκκιωματώδη φλεγμονή και εικόνα διόγκωσης.¹² Οι καταστάσεις αυτές παρατηρούνται συνήθως σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και η κλινική εικόνα ποικίλλει.¹¹ Οι ιστοχημικές χρώσεις (π.χ. PAS) στις περιπτώσεις αυτές βοηθούν στην ανίχνευση των μυκήτων.¹²

Διαγνωστική μεθοδολογία

Όπως προκύπτει από τα ανωτέρω, η OFG είναι μια νόσος που διαγιγνώσκεται εξ αποκλεισμού και για το λόγο αυτόν απαιτείται ενδελεχής διερεύνηση.^{29,30,65} Για τη διάγνωση της απαιτούνται σε γενικές γραμμές:^{12,29,30,65}

- Λήψη λεπτομερούς ιστορικού, προκειμένου να απο-

κλειστούν γενικά συμπτώματα που κατευθύνουν σε συστηματική νόσο

- Συμβατές ενδοστοματικές ή και εξωστοματικές βλάβες
- Βιοψία με ανάδειξη χαρακτήρων μη ειδικής κοκκιωματώδους φλεγμονής
- Ειδικές χρώσεις ή άλλες τεχνικές για μυκοβακτηρίδια και μύκητες
- Ακτινογραφία θώρακα, για διερεύνηση φυματίωσης ή σαρκοείδωσης
- Κατάλληλες αιματολογικές εξετάσεις
- Παραπομπή σε γαστρεντερολόγο, για διερεύνηση νόσου Crohn.

Σημαντική είναι η ενημέρωση του ασθενούς και η επισήμανση ότι για οποιοδήποτε νέο σύμπτωμα πρέπει να προσέλθει στο θεράποντα ιατρό, καθώς μπορεί να δοθεί νέα κατεύθυνση στη διαγνωστική προσέγγιση.

Θεραπευτική αντιμετώπιση και πρόγνωση της OFG

Η OFG αρκετές φορές αποδράμει χωρίς θεραπεία, ενώ άλλοτε είναι ιδιαίτερα ανθεκτική στη θεραπεία, με πολλές υποτροπές.^{12,30} Σε περιπτώσεις υποψίας αλλεργικής αιτιολογίας, η αντιμετώπιση και η πρόληψη υποτροπών προϋποθέτει αποφυγή του ενοχοποιημένου παράγοντα. Στο παρελθόν, έχουν προταθεί ποικίλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, αλλά πλέον προτιμώνται κυρίως οι ενδοβλαβικές εγχύσεις κορτικοστεροειδούς (σε χείλη, παρειά, γένειο ή σε άλλα προσβεβλημένα σημεία της στοματοπροσωπικής

περιοχής) ανά εβδομάδα μέχρι την αποδρομή της διόγκωσης, σε συνδυασμό με άλλα τοπικά ή και συστηματικά κορτικοστεροειδή.^{28,65,71,72} Σε υποτροπές, το πρωτόκολλο αυτό επαναλαμβάνεται και μπορεί να προσφέρει μακρές ασυμπτωματικές περιόδους.^{65,71} Στην έρευνα των Al Johani et al, από τους 45 ασθενείς με OFG που έχρηζαν θεραπείας, οι 24 αντιμετωπίστηκαν μόνο με τοπικά φαρμακευτικά προϊόντα και είχαν πλήρη αποδρομή των βλαβών σε ποσοστό 78,8%, ενώ οι 21 αντιμετωπίστηκαν με συνδυασμό συστηματικής και τοπικής αγωγής, με πλήρη αποδρομή στο 70% των περιπτώσεων.⁶⁶ Επί πλέον, έχει προταθεί η χρήση άλλων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, όπως το tacrolimus και η θαλιδομίδη, σε συνδυασμό ή όχι με κορτικοστεροειδή.⁶⁷ Ένα φάρμακο δεύτερης επιλογής είναι η κλοφαζιμίνη, αντιλεπρικό με αντικοκκιωματώδεις ιδιότητες, σε μη βελτίωση της κατάστασης μετά από τη χρήση κορτικοστεροειδών.^{12,30} Από την άλλη πλευρά, οι Elliott et al, σε 14 ασθενείς με OFG, χορήγησαν anti-TNF-α παράγοντες (infliximab ή adalimumab) και έδειξαν ότι το infliximab έχει καλά βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, με μειωμένη όμως μακροπρόθεσμη ανταπόκριση, όπου ενδεχομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί το adalimumab.⁷³ Σε μη ανταποκρινόμενες καταστάσεις διόγκωσης χειλέων μπορεί να γίνει χειλεοπλαστική, με μη προβλέψιμα όμως αποτελέσματα, σε συνδυασμό με χρήση κορτικοστεροειδών.¹² Όσον αφορά στα νευρολογικά σημεία, δεν υπάρχει στη βιβλιογραφία σαφής σύσταση, εκτός από το γεγονός ότι με την προαναφερόμενη φαρμακευτική αντιμετώπιση αυτά θα περιοριστούν σημαντικά. Σε επίμονη παράλυση του προσωπικού προτείνεται και η χειρουργική αποσυμπίεση.³⁰

ABSTRACT

Orofacial granulomatosis: Case report and literature review

N. NIKITAKIS,¹ G. KAMPEROS,¹ M. SKLAVENITI,² A. DONTA-MPAKOGIANNI,² A. SKLAVOUNOU-ANDRIKOPOULOU¹
¹Department of Oral Medicine and Pathology, ²Department of Oral Diagnosis and Radiology, School of Dentistry, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2011, 28(3):416–425

Orofacial granulomatosis (OFG) usually presents as a persistent swelling of the soft tissues of the orofacial area, mainly the lips, and is characterized histologically by non-specific granulomatous inflammation. A 16-year-old male was referred to the Dental School of the University of Athens, for evaluation of persistent swelling of the lips and multiple painful oral lesions of 6 months duration. Clinical examination revealed diffuse swelling of both lips, exfoliative cheilitis, multiple nodules, fissures and ulcers in the oral cavity. The diagnostic biopsies showed granulomatous inflammation with no signs of a foreign body or fungi. The diagnostic procedure involved hematological tests, chest X-ray and gastroenterological consultation to rule out systemic diseases. The final diagnosis was OFG. The patient was treated with topical corticosteroids in the form of injections and ointments. After 3 weeks of treatment, the lesions had dis-

appeared and the patient reported no further symptoms. The etiopathogenesis of OFG remains unclear. Genetic factors, infections, allergies and immunological factors have all been identified as possible causes. The relationship between OFG and Crohn's disease requires further research. OFG presents a wide spectrum of clinical manifestations with both extraoral and intraoral signs (soft tissue swelling, ulcers, nodules, fissured tongue), as well as neurological signs (such as paralysis of the facial nerve and xerostomia). Many systemic diseases can simulate the clinical appearance of OFG. Differential diagnosis requires great attention and experience. The treatment of OFG consists mainly of topical and systemic corticosteroids.

Key words: Orofacial granulomatosis

Βιβλιογραφία

1. KUMAR V, COTRAN RS, ROBBINS SL. *Robbins basic pathology*. 7th ed. Saunders, Philadelphia, 2003:56
2. MELKERSSON E. Case of recurrent facial paralysis with angioneurotic oedema. *Hugiea* 1928, 90:737
3. ROSENTHAL C. Klinisch-erbbiologischer Beitrag zur Konstitutions-pathologie: Gemeinsames Auftreten von (rezidivierender familiärer) Facialislähmung, angioneurotischem Gesichtödem und Lingua plicata in Arthritisfamilien. *Ztschr Neurol Psych* 1931, 131:475
4. MIESCHER G. Über essentielle granulomatöse Makrocheilie (cheilitis granulomatosa). *Dermatologica* 1945, 91:57–85
5. DUPUY A, COSNES J, REVUS J, DELCHIER JC, GENDRE JP, COSNES A. Oral Crohn disease: Clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol* 1999, 135:439–442
6. PLAUTH M, JENSS H, MEYLE J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991, 13:29–37
7. ZIMMER WM, ROGERS RS 3rd, REEVE CM, SHERIDAN PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, 74:610–619
8. ALLEN CM, CAMISA C, HAMZEH S, STEPHENS L. Cheilitis granulomatosa: Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1990, 23:444–450
9. GIRLICH C, BOGENRIEDER T, PALITZSCH KD, SCHÖLMERICH J, LOCK G. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: A report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, 14:873–876
10. KAUZMAN A, QUESNEL-MERCIER A, LALONDE B. Orofacial granulomatosis: 2 case reports and literature review. *J Can Dent Assoc* 2006, 72:325–329
11. REGEZI JA, SCIUBBA JJ, JORDAN RCK. *Oral pathology: Clinical pathologic correlations*. 5th ed. Saunders Elsevier, St Louis, 2008:28–37, 46–48, 186–187
12. NEVILLE B, DAMM DD, ALLEN CM. *Oral and maxillofacial pathology*. 3rd ed. Saunders Elsevier, St Louis, 2009:160–162, 188–193, 195–201, 338–347, 356–358
13. CROHN BB, GINSBURG L, OPPENHEIMER GD. Regional ileitis 1932: A pathologic and clinical entity. *Mt Sinai J Med* 2000, 67:263–268
14. WIESENFELD D, FERGUSON MM, MITCHEL DN, McDONALD DG, SCULLY C, COCHRAN K ET AL. Oro-facial granulomatosis – a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985, 54:101–113
15. TILAKARATNE WM, FREYSDOTTIR J, FORTUNE F. Orofacial granulomatosis: Review on aetiology and pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2008, 37:191–195
16. ARMSTRONG DK, BIAGIONI P, LAMEY PJ, BURROWS D. Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermat* 1997, 8:35–38
17. LAZAROV A, KIDRON D, TULCHINSKY Z, MINKOW B. Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49:1117–1120
18. SHENGOLD MA, SHEINGOLD H. Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1951, 4:239–250
19. GIBSON J, WRAY D. Human leucocyte antigen typing in orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol* 2000, 143:1119–1121
20. RIGGIO MP, GIBSON J, LENNON A, WRAY D, McDONALD DG. Search for *Mycobacterium paratuberculosis* DNA in orofacial granulomatosis and oral Crohn's disease tissue by polymerase chain reaction. *Gut* 1997, 41:646–650
21. GOTO A, KUME A, AIBA I, YASUDA T, MURAKAMI N. A case of typical Melkersson-Rosenthal syndrome with possible autosomal dominant inheritance. *Rinsho Shinkeigaku* 1999, 39:1020–1024
22. FACCHETTI F, SIGNORINI S, MAJORANA A, MANGANONI MA, SAPELLI P, IMBERTI L. Non-specific influx of T-cell receptor alpha/beta and gamma/delta lymphocytes in mucosal biopsies from a patient with orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* 2000, 29:519–522
23. LIM SH, STEPHENS P, CAO QX, COLEMAN S, THOMAS DW. Molecular analysis of T cell receptor beta variability in a patient with orofacial granulomatosis. *Gut* 1997, 40:683–686
24. CHALLACOMBE SJ. Oro-facial granulomatosis and oral Crohn's disease: Are they specific diseases and do they predict systemic Crohn's disease? *Oral Dis* 1997, 3:127–129
25. SANDERSON J, NUNES C, ESCUDIER M, BARNARD K, SHIRLAW P, ODELL E ET AL. Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease? *Inflamm Bowel Dis* 2005, 11:840–846
26. ZIEM PE, FROMMER C, GOERDT S, ORFANOS CE, BLUME-PEYTAU U. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: A challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 2000, 143:860–863
27. GREENE RM, ROGERS RS 3rd. Melkersson-Rosenthal syn-

- drome: A review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989, 21:1263–1270
28. VAN DER WAAL RI, SCHULTEN EA, VAN DER MEIJ EH, VAN DE SCHEUR MR, STARINK TM, VAN DER WAAL I. Cheilitis granulomatosa: Overview of 13 patients with long-term follow-up – Results of management. *Int J Dermatol* 2002, 41:225–229
 29. MIGNOGNA MD, FEDELE S, LO RUSSO L, LO MUZIO L. The multi-form and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* 2003, 32:200–205
 30. SCIUBBA JJ, SAID-AL-NAIEF N. Orofacial granulomatosis: Presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med* 2003, 32:576–585
 31. CAMPBELL H, ESCUDIER M, PATEL P, NUNES C, ELLIOTT TR, BARNARD K ET AL. Distinguishing orofacial granulomatosis from Crohn's disease: Two separate disease entities? *Inflamm Bowel Dis* 2011 (in press)
 32. SMEETS E, FRYNS JP, VAN DEN BERGHE H. Melkersson-Rosenthal syndrome and *de novo* autosomal t(9;21)(p11;p11) translocation. *Clin Genet* 1994, 45:323–324
 33. MEISEL-STOSIEK M, HORNSTEIN OP, STOSIEK N. Family study on Melkersson-Rosenthal syndrome. Some hereditary aspects of the disease and review of literature. *Acta Derm Venereol* 1990, 70:221–226
 34. STOSIEK N, SIMON M Jr, MEISEL-STOSIEK M, HORNSTEIN OP. HLA typing in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome. *Z Hautkr* 1987, 62:1476, 1479–1482
 35. JAMES J, PATTON DW, LEWIS CJ, KIRKWOOD MM, FERGUSON MM. Orofacial granulomatosis and clinical atopy. *J Oral Med* 1986, 41:29–30
 36. PACHOR ML, URBANI G, CORTINA P, LUNARDI C, NICOLIS F, PEROLI P ET AL. Is the Melkersson-Rosenthal syndrome related to the exposure to food additives? A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989, 67:393–395
 37. SWEATMAN MC, TASKER R, WARNER JO, FERGUSON MM, MITCHEL DN. Oro-facial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy* 1986, 16:331–338
 38. TAIBJEE SM, PRAIS L, FOULDS IS. Orofacial granulomatosis worsened by chocolate: Results of patch testing to ingredients of Cadbury's chocolate. *Br J Dermatol* 2004, 150:595
 39. GUTTMAN-YASSKY E, WELTFRIEND S, BERGMAN R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003, 17:344–347
 40. OLIVER AJ, RICH AM, READE PC, VARIGOS GA, RADDEN BG. Monosodium glutamate-related orofacial granulomatosis. Review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991, 71:560–564
 41. PATTON DW, FERGUSON MM, FORSYTH A, JAMES J. Orofacial granulomatosis: A possible allergic basis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985, 23:235–242
 42. LEVY FS, BIRCHER AJ, BÜCHNER SA. Delayed-type hypersensitivity to cow's milk protein in Melkersson-Rosenthal syndrome: Coincidence or pathogenic role? *Dermatology* 1996, 192:99–102
 43. PRYCE DW, KING CM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol* 1990, 15:384–386
 44. MORALES C, PEÑARROCHA M, BAGÁN JV, BURCHÉS E, PELEAZ A. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy* 1995, 25:260–264
 45. APAYDIN R, BAHADIR S, KAKLIKKAYA N, BILEN N, BAYRAMGÜRLER D. Possible role of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Melkersson-Rosenthal syndrome demonstrated with Gen-probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *Australas J Dermatol* 2004, 45:94–99
 46. IVANYI L, KIRBY A, ZAKRZEWSKA JM. Antibodies to mycobacterial stress protein in patients with orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* 1993, 22:320–322
 47. GRANT IR. Zoonotic potential of *Mycobacterium avium* ssp paratuberculosis: The current position. *J Appl Microbiol* 2005, 98:1282–1293
 48. MUELLEGGER RR, WEGER W, ZOECHLING N, KADDU S, SOYER HP, EL SHABRAWI-CAELEN L ET AL. Granulomatous cheilitis and *Borrelia burgdorferi*: Polymerase chain reaction and serologic studies in a retrospective case series of 12 patients. *Arch Dermatol* 2000, 136:1502–1506
 49. SAVAGE NW, BARNARD K, SHIRLAW PJ, RAHMAN D, MISTRY M, ESCUDIER MP ET AL. Serum and salivary IgA antibody responses to *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 2004, 135:483–489
 50. LIU HG. Spirochetes in the cheilitis granulomatosa and sarcoidosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1993, 73:142–144, 189–190
 51. LIU HG, ZHENG LF, XIAO XZ. Relationship between Melkersson-Rosenthal syndrome and spirochetes infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1994, 74:92–93, 127
 52. LIU HG, ZHENG LF, LIU H. Spirochetes – the possible etiological factor of the cheilitis granulomatosa. *Chi Med Sci J* 2001, 16:52–55
 53. HERMON-TAYLOR J, FORD J, SUMAR N, MILLAR D, DORANT, TIZARD M. Measles virus and Crohn's disease. *Lancet* 1995, 345:922–923
 54. RÖNNBLOM L, SJÖBERG O, EVRIN PE, NETHANDER G. Phenotypes of peripheral blood leukocytes in Melkersson-Rosenthal syndrome. *Acta Derm Venereol* 1988, 68:154–158
 55. DE QUATREBARBES J, CORDEL N, BRAVARD P, LENORMAND B, JOLY P. Miescher's cheilitis and lymphocytic clonal expansion: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 2004, 131:55–57
 56. FREYSDOTTIR J, ZHANG S, TILAKARATNE WM, FORTUNE F. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm Bowel Dis* 2007, 13:439–445
 57. ΧΑΤΖΗΓΙΑΝΝΗΣ Σ, ΜΑΥΡΙΚΑΚΗΣ Μ, ΜΟΥΝΤΟΚΑΛΑΚΗΣ Θ, ΝΑΝΑ-ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ Μ, ΠΑΓΚΑΛΗΣ Γ, ΠΑΠΑΔΟΓΙΑΝΝΗΣ Δ ΚΑΙ ΣΥΝ. *Παθολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα*, 2002:262–273, 363–370, 859–861
 58. ROWLAND M, FLEMING P, BOURKE B. Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010, 16:332–337
 59. DUDENEY TP. Crohn's disease of the mouth. *Proc R Soc Med* 1969, 62:1237
 60. PITTOCK S, DRUMM B, FLEMING P, McDERMOTT M, IMRIE C, FLINT S ET AL. The oral cavity in Crohn's disease. *J Pediatr* 2001, 138:767–771

61. BARNARD KM, WALKER-SMITH JA. Prevalence of oral manifestations of inflammatory bowel disease in a paediatric population. *J Dent Res* 1994, 73:835
62. SCULLY C, COCHRAN KM, RUSSELL RI, FERGUSON MM, GHOURI MA, LEE FD ET AL. Crohn's disease of the mouth: An indicator of intestinal involvement. *Gut* 1982, 23:198–201
63. ASQUITH P, THOMPSON RA, COOKE WT. Oral manifestations of Crohn's disease. *Gut* 1975, 16:249–254
64. ALAWI F. Granulomatous diseases of the oral tissues: Differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am* 2005, 49:203–221
65. EL-HAKIM M, CHAUVIN P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: Review of 6 new cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62:1114–1117
66. AL JOHANI KA, MOLES DR, HODGSON TA, PORTER SR, FEDELE S. Orofacial granulomatosis: Clinical features and long-term outcome of therapy. *J Am Acad Dermatol* 2010, 62:611–620
67. GRAVE B, McCULLOUGH M, WIESENFELD D. Orofacial granulomatosis – a 20-year review. *Oral Dis* 2009, 15:46–51
68. McKEE PH, CALONJE E, GRANTER SR. *Pathology of the skin with clinical correlations*. 3rd ed. Elsevier Mosby, London, 2005:287–296, 913–917
69. SCHEEPERS A, LEMMER J, LOWNIE JF. Oral manifestations of leprosy. *Lepr Rev* 1993, 64:37–43
70. GREAVES M, LAWLOR F. Angioedema: Manifestations and management. *J Am Acad Dermatol* 1991, 25:155–161
71. MIGNOGNA MD, FEDELE S, LO RUSSO LL, ADAMO D, SATRIANO RA. Effectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004, 51:265–268
72. SAKUNTABHAI A, McLEOD RI, LAWRENCE CM. Intralesional steroid injection after nerve block anesthesia in the treatment of orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol* 1993, 129:477–480
73. ELLIOTT E, CAMPBELL H, ESCUDIER M, POATE T, NUNES C, LOMER M ET AL. Experience with anti-TNF- α therapy for orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* 2011, 40:14–19

Corresponding author:

N. Nikitakis, Department of Oral Medicine and Pathology, School of Dentistry, University of Athens, 2 Thivon street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: nnikitakis1@yahoo.com