

Abstract

Orofacial granulomatose

Orofacial granulomatose (OFG) betegner en sygdomsgruppe med varierende kliniske manifestationer, der histologisk viser epiteloïdcellegranulomer i fravær af fremmedlegemereaktion og erkendt granulomatøs almensygdom, herunder specielt morbus Crohn, sarkoidose, kronisk granulomatøs sygdom og tuberkulose. De tidligere selvstændige sygdomsenheder Melkersson-Rosenthals syndrom og cheilitis granulomatosa opfattes i dag som henhørende til OFG-diagnosen. Udredning for granulomatøse almensygdomme er indiceret, og positivt udfald heraf udelukker OFG. De kliniske manifestationer, differentialdiagnoser, diagnostiske tiltag og behandling diskuteres på baggrund af litteraturen, og tandlægers rolle i diagnostik og behandling beskrives.

Emneord:
Granulomatosis,
orofacial; granu-
loma, giant cell;
Crohn disease;
sarcoidosis

Orofacial granulomatose

Jørgen Rostgaard, afdelingstandlæge, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Afsnit 2002, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet

Søren Krarup, uddannelsestandlæge, ph.d.-studerende, Tand-, Mund- og Kæbekirurgisk Klinik, Afsnit 2002, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet og Afdelingen for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Diagnosen orofacial granulomatose (OFG) blev introduceret af Wiesenfeld et al. i 1985 som forekomsten af persisterende hævelse af orofaciale væv, der histologisk præsenterer non-kaseøs granulomatøs inflammation, hvor granulomatøse almensygdomme som morbus Crohn og sarkoidose samtidigt kan udelukkes (1). Central nekrose i granulomerne ses typisk ved tuberkulose, der ligger uden for denne artikels emne. Granulomatøs inflammation i mundhulen, læberne og periorale region er associeret med en række lidelser (Tabel 1). De hyppigste differentialdiagnoser inkluderer fremmedlegemereaktion, infektion, morbus Crohn og sarkoidose (2-14). Labial hævelse, der er det oftest forekommende symptom ved OFG, kan tillige skyldes en række andre lidelser, hvoraf enkelte, herunder Quinckes ødem (angioødem), kræver akut behandling. Gennemgang af litteraturen viser, at det ofte er uklart, hvorvidt kasuistikker og samleopgørelser fastholder kriteriet om »fravær af erkendt granulomatøs almensygdom«, idet nogle forfattere synes at inkludere fx morbus Crohn og sarkoidose i sygdomsenheden OFG.

Litteraturgennemgang

På baggrund af en gennemgang af litteraturen og den aktuelt fremherskende opfattelse af OFG defineres sygdomsgruppen i nærværende artikel som betegnelse for en sygdomsgruppe med varierende kliniske manifestationer, der histologisk viser epiteloïdcellegranulomer i fravær af fremmedlegemereaktion og erkendt granulomatøs almensygdom. OFG omfatter bl.a. de tidligere selvstændige sygdomsenheder Melkersson-Rosenthals syndrom (MRS) og cheilitis granulomatosa (CG) (9). Udredning for granulomatøse almensygdomme er indiceret, og positivt udfald heraf udelukker OFG. OFG er således på diagnostetidspunktet

Gingiva-afektion



Fig. 1. OFG. Gingival slimhinde hos en 36-årig kvinde med rødme og hævelse svarende til den fastbundne slimhinde.

Fig. 1. OFG. Gingival mucosa from 36-year old woman presenting erythema and swelling located on the attached gingiva.

en sygdom med ukendt baggrund, men kan senere vise sig at være den initiale manifestation af en granulomatøs almensygdom, der endnu ikke kan erkendes eksempelvis pulmonalt (sarkoidose) eller gastrointestinalt (morbus Crohn) (9,15). Diagnosen betragtes derfor generelt som en eksklusionsdiagnose i lighed med eksempelvis leukoplaki.

Klinik og epidemiologi

Kliniske karakteristika (Tabel 2) er en persisterende smertefri hævelse af orofaciale væv, hyppigst læberne, der kan være uni- eller bilateralt volumenforøget eventuelt med vertikale fissurer. Intraoralt ses forandringer som generaliseret ødem og erytem (Fig. 1) samt overfladiske ulcerationer og papler, gingival hypertrofi og brostenslignende kindslimhinde. Endvidere er beskrevet hyperplasier i omslagsfolderne (Fig. 2), ofte i alle fire kvadranter sammen med lineære ulcerationer. Disse er dog næsten patognomoniske for Crohns sygdom i mundhulen (4). Forvrænget smagsperception, dysgeusi er ligeledes beskrevet hos en række patienter (2,5,6). Melkersson (1928) og Rosenthal (1932) beskrev en klassisk triade af labial/facial hævelse, facial paralyse og fissureret tunge efterfølgende benævnt Melkersson-Rosenthals syndrom (16,17). En tilstand, hvor læberne alene var involveret, er beskrevet af Miescher (1945) og benævnes cheilitis granulomatosa (18). Disse tilstande betragtes i dag af mange som hørende til begrebet OFG (Fig. 3). OFG er beskrevet for alle aldersgrupper uden sikker prædilektion for køn eller race. OFG synes oftest at debutere i 20-40-års-alderen, men tilsyneladende uden øvre eller nedre grænse (2,5,6,19,20). Da det i litteraturen ofte er uklart, hvorvidt en senere udvikling af granulomatøs almensygdom fører til, at de orale forandringer klassificeres i henhold til almensygdommen, eller om diagnosen OFG oprettholdes, er incidensen for OFG ukendt (2).

Ætiologi og patogenese

Ætiologien og patogenesen for OFG som en tilstand, der alene omfatter den orofaciale region, har længe været debatteret og er stadig uafklaret. Genetiske faktorer, fødevarerallergi og allergi

Granulomatøse inflammationstilstande

Sygdom	Årsag
Orofacial granulomatose	
Melkersson-Rosenthals syndrom	Ukendt
Cheilitis granulomatosa	Ukendt
Granulomatøse almensygdomme	
Sarkoidose	Ukendt
Morbus Crohn	Ukendt
Kronisk granulomatøs sygdom	Gendefekt, flere undertyper
Infektioner	
Tuberkulose	Mycobacterium tuberculosis
Leptra	Mycobacterium leprae
Histoplasmose	Histoplasma capsulatum
Andre	
Fremmedlegemer	Sutur, amalgam, rodfyldningsmateriale, hår mv.

Table 1. Hyppigste tilstande med granulomatøs inflammation i intraorale og periorale væv.

Table 1. Conditions commonly associated with granulomatous disease in the oral cavity.



Kliniske karakteristika

Region	Klinik	
Læberne	Labial volumenforøgelse	Underlæbe
		Overlæbe
		Begge læber
	Median læbefissur	
	Angulær cheilitis	
Intraoralt	Ulcerationer	Aftøse
		Lineære
	Brostenslignende slimhindeoverflade	
	Gingivahyperplasi	
	Tungefissurer	
	Tungehævelse	
	Mucosale tags	
Ekstraoralt	Facial hævelse eventuelt med erytem	Periorbitalt
		Kind-, hage-, zygomaregion
Neurologisk	Facialisparese	
	Ændret smagsperception	
	Glossodyn	
	Migrænelignende hovedpine	
	Blefarospasmer	

Table 2. Kliniske karakteristika ved orofacial granulomatose.

Table 2. Clinical manifestations of orofacial granulomatosis.

over for dentalmaterialer samt infektioner har været mistænkt som mulige årsager (10,11,13,21,22). En undersøgelse foreslår, at OFG repræsenterer en usædvanlig form for allergisk eller hypersensitiv reaktion, da 12-60 % af patienterne med OFG er atopiske (5). Herudover er immunologiske faktorer nævnt som mulig årsag

Lineær hyperplasi



Fig. 2. Lineære hyperplasier i omslagsfolden hos patient med OFG.

Fig. 2. Linear hyperplasia in the vestibular sulcus in a patient with OFG.

Labial hævelse – OFG



Fig. 3. Labial hævelse hos patient med OFG.

Fig. 3. Swelling in the upper lip in a patient with OFG.

med flere undersøgelser, der peger på en række lighedspunkter mellem OFG og morbus Crohn, uden at der hidtil har kunnet findes evidens for en sikker sammenhæng (3,6,7), når der ses bort fra de tilfælde, der senere udvikler morbus Crohn.

Diagnostik og behandling

Diagnosen OFG er vanskelig at stille både klinisk og histologisk, da det kliniske billede er overensstemmende med en række andre tilstande (Tabel 3). Labial hævelse, der forekommer som hyppigste kliniske symptom på OFG, kan tillige skyldes en række andre tilstande. Diagnostisk er det væsentligt, hvorvidt hævelsen er opstået akut eller over en længere tidsperiode. Akut læbehævelse kan være tegn på Quinckes ødem (angioødem) (Fig. 4), som er kendetegnet ved en pludselig hævelse af ansigtet omkring øjne, kinder og/eller læber, der oftest er udløst af allergi. Tilstanden kræver akut medicinsk behandling, da en alvorlig komplikation til Quinckes ødem er hævelse af de øvre luftveje med nedsat eller standset vejtrækning til følge. Hævelse som følge af infektion, cyste- eller tumordannelse vil typisk være opstået over en længere tidsperiode, mens læbetaumer med deraf følgende ødem eller blødning vil fremgå af anamnesen. Endelig kan dermale fillers injiceret af kosmetiske grunde være årsag til læbehævelse. Histologisk er OFG på samme måde som sarkoidose og morbus Crohn karakteriseret ved epiteloïdcellegranulomer af non-kaseøs type med eller uden multinukleære kæmpeceller (Fig. 5 og 6). Der vil derfor være behov for en række yderligere radiologiske og laboratoriemæssige undersøgelser. Eksempelvis vil SACE (serum angiotensin converting enzym) typisk være forhøjet ved sarkoidose og OFG, og S-jern, folinsyre og B12 vil typisk ligge under normalværdierne ved morbus Crohn. På baggrund af mulig allergisk genese vil priktest og eliminationsdiæt ligeledes kunne indgå

KLINISK RELEVANS

Tandlægen vil hyppigt være første kontakt til sundhedsvæsenet for patienter med de klassiske symptomer på orofacial granulomatose. Derfor er det vigtigt, at tandlægen har kendskab til sygdommen og differentialdiagnostiske lidelser. Tandlægen skal altid henvise patienter med symptomer på orofacial granulomatose til nærmere medicinsk udredning, specielt med tanke på diagnoserne morbus Crohn og sarkoidose, der kan have alvorlige konsekvenser for patienterne. Tandlægen kan bidrage i den diagnostiske udredning med biopsi af suspekterede orale forandringer. Hvis almensygdom ikke konstateres, er det vigtigt, at tandlægen følger patienterne med henblik på eventuel senere udvikling af granulomatøs almensygdom. Behandlingen af OFG kan være kompleks og betragtes som en specialstopgave.

i de diagnostiske tiltag (2,3). Behandling er ofte nødvendig, da spontan remission af OFG er sjælden (3,6), og den labiale hævelse kan antage et niveau, der er kosmetisk generende og vanskeliggør tale og fødeindtag. Da sygdommens ætiologi er ukendt, foreligger der endnu ingen specifik behandling (21). Behandlingsvalget vil typisk tage udgangspunkt i subjektive kriterier og omfatte forskellige administrationsformer af kortikosteroider. Intralabiale injektioner med kortikosteroider har i flere studier vist sig effektive, og en gradueret med lokalbehandling til milde læbehævelser, intralæsonale injektioner til moderate og systemisk behandling

Granulomatøse tilstande

Sygdom	Kliniske karakteristika
Morbus Crohn	Patienterne har oftest symptomer på tyndtarmslidelse og/eller rektal/intraoral involvering.
Sarkoidose	Patienterne har hyppigst pulmonale symptomer. Herudover kan ses påvirkning af hud, tåre- og spytkirtler samt neurologisk og/eller øssøs involvering.
Miescher's cheilitis (cheilitis granulomatosa) (Variant af OFG)	Alene manifest labial hævelse.
Melkersson-Rosenthals syndrom (Variant af OFG)	Triade af labial hævelse, lingua plicata og (oftest) unilateral facial paralysé.
Tuberkulose	Lokaliseret hævelse og ulceration, ofte på tungen. Sjældent labial affektion. Hyppigst hos patienter med HIV-infektion og patienter fra lande med udbredt TB. Histopatologisk ses oftest granulomer med kaseøs nekrose.
Kronisk granulomatøs sygdom	Infektioner i luftveje, huden og indre organer. Kan forårsage kronisk inflammation i fx gingiva, mave-tarm-systemet og lymfoidt væv.

Tabel 3. Granulomatøse tilstande med histologiske epiteloïdcellegranulomer.

Table 3. Granulomatous conditions with histological epithelioid cell granulomas.



Labial hævelse – Quinckes ødem



Fig. 4. Labial hævelse hos patient med Quinckes ødem (angioødem).

Fig. 4. Labial swelling in a patient with angioedema.

Gingivabiopsi

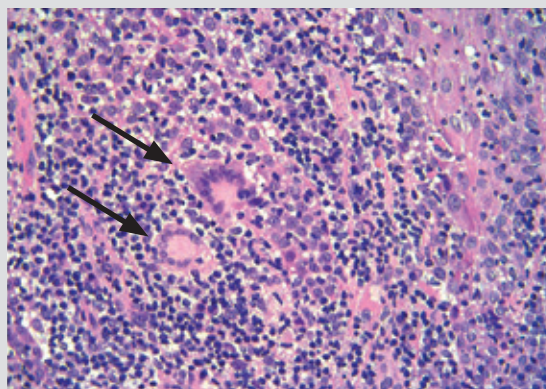


Fig. 6. Biopsi af gingiva, som viser granulomatøs inflammation i form af epiteloidecellegranulomer med Langhans' kæmpeceller (pile).

Fig. 6. Biopsy of gingiva showing granulomatous inflammation (epithelioid cell granulomas) with Langhans' giant cells (arrows).

Gingivabiopsi

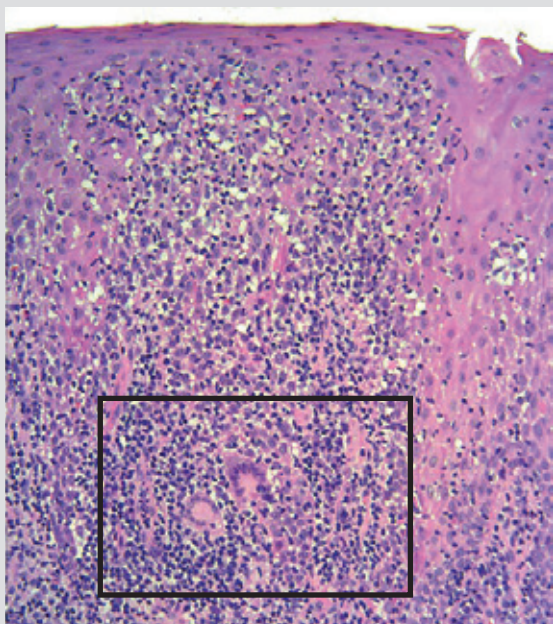


Fig. 5. Biopsi af gingiva, som viser granulomatøs inflammation i form af epiteloidecellegranulomer.

Fig. 5. Biopsy of gingiva showing granulomatous inflammation (epithelioid cell granulomas).

Kenacort-T-injektion



Fig. 7. Samme patient som Fig. 3. Efter injektion af 0,5 ml Kenacort-T (40 mg/ml).

Fig. 7. Same patient as Fig. 3. After injection of 0,5 ml Kenacort-T (40 mg/ml).

til svære læbehævelser er beskrevet (Fig. 7) (3,23-27). Kirurgi anbefales alene til tilfælde, der er betydelig disfigurerende og medicinsk behandlingsrefraktære (3,28,29).

Diskussion

Siden Wiesenfeld et al. for 25 år siden introducerede diagnosen OFG, er tilstanden beskrevet i talrige patientkasuistikker og samleopgørelser. Gennemgang af litteraturen viser generelt

manglende konsensus om, hvorvidt OFG kan betragtes som en selvstændig sygdomsenhed eller opfattes som en initial præsentation af anden granulomatøs sygdom, herunder specielt morbus Crohn og sarkoidose (6,9,30,31). Det er forfatterernes holdning, at der findes behov for en overordnet stillingtagen til nomenklaturen i relation til orofacial granulomatose. Dette uanset at ætiologien i dag ikke er fuldt klarlagt, og at fremtidig indsigt i mekanismerne bag orofacial granulomatose kan tænkes at medføre ændringer i måden, hvorpå vi forstår og kategoriserer tilstanden. Da hovedparten af tidligere kliniske studier og samleopgørelser for OFG-lignende tilstande inkluderer patienter med hypersensitive reaktioner og morbus Crohn, bør resultaterne betragtes med en vis forsigtighed (1,10,32,33). På samme vis ses varierende opfattelser af klassifikationen for MRS, CG og OFG. Nogle forfattere betragter CG som en monomorfoloisk variant af MRS (9,14,25,34), andre betragter tilstandene som værende forskellige sygdomsenheder (28,35).

Ætiologien og patogenesen for OFG som en tilstand, der alene omfatter den orofaciale region, er ligeledes uklar (3,7). Grundet immunologiske og kliniske ligheder mellem OFG og morbus Crohn anbefaler enkelte forfattere terminologien »idiopatisk OFG« anvendt, idet tilstanden kan betragtes som den orale manifestation af morbus Crohn forud for eventuelle senere gastrointestinale symptomer (31). OFG viser ligeledes en række ligheder med andre granulomatøse lidelser, der kan afficere hoved- hals-området. Kronisk orofacial hævelse, med eller uden ulcerationer og inflammation af orale væv, kan ses ved sarkoidose, dybe svampeinfektioner, spedalskhed, tuberkulose, fremmedlegemereaktion og forsinkede hypersensitivitetsreaktioner. Da det fremherskende symptombillede og de laboratoriemæssige værdier for disse lidelser typisk er manglende hos OFG-patienter, betragtes ætiopatologien som værende forskellig (1). En række forfattere foreslår, at OFG repræsenterer et spektrum af lidelser, der strækker sig fra lokaliseret granulomatøs inflammation i læberne (CG), over orofaciale hævelser med mukosale ulcerationer til lidelser med tungefissurering og neurologiske udfald (MRS) (6,9,24,28). Labial hævelse er beskrevet som det hyppigst forekommende symptom og den hyppigste årsag til, at patienter med OFG henvender sig for behandling (2). Gennemgang af litteraturen viser dog, at det kliniske billede ved OFG kan være yderst variabelt og dynamisk over tid hos den enkelte patient og tillige omfatte affektion af mundslimhinden samt det kraniofaciale nervesystem (1,5,14,24) (Tabel 2). Symptombilledet synes ofte progressivt med udvikling af yderligere kliniske symptomer over tid. Mignogna et al. (2003) angiver, at omkring halvdelen af deres OFG-patienter (9/19) debuterede med andre symptomer end den labiale hævelse, der dog senere udviklede sig hos de fleste af individerne (24). Zimmer et al. (1992) rapporterede, at af 42 undersøgte OFG-patienter udviklede 74 % labial hævelse over tid fra de 43 %, der debuterede med labial hævelse (14). Et nyligt studie med 49 OFG-patienter viser, at facial, herunder labial, hævelse (53 %) og orale ulcerationer (29 %) er de hyppigste ini-

Faktaboks

Orofacial granulomatose

- Samlediagnose for sygdomsgruppe med varierende kliniske manifestationer, der histologisk viser epiteloïdcellegranulomer.
- Diagnosen forudsætter fravær af granulomatøs almen sygdom, herunder morbus Crohn og sarkoidose samt fremmedlegemereaktion eller infektion som årsag til granulomerne.
- I et ukendt antal tilfælde udvikler patienterne senere alvorlig almensygdom (morbus Crohn, sarkoidose).
- Behandlingen, der alene er symptomatisk, består primært af steroidtilførsel administreret lokalt, intralæsionalt eller systemisk og betragtes som en specialistopgave.
- Differentialdiagnosen Quinckes ødem (angioødem) kræver akut medicinsk behandling.

tiale manifestationer på OFG. De fleste patienter (86 %) udvikler yderligere faciale og/eller intraorale manifestationer over år (4). Forekomsten af neurologiske symptomer hos OFG-patienter er rapporteret yderst variabelt fra 8,3 % til 57,1 % (1,24,36,37). Al Johani et al. (2009) finder, at patienter, der ikke i tidligt stadium viser neurologiske symptomer, sjældent udvikler disse senere, da samtlige i deres patientmateriale (8 %) havde disse som primært symptom (5). Usikkerheden omkring nomenklaturen kan således skyldes flere forhold, dels er der flere tilstande (tuberkulose, fremmedlegemereaktion, morbus Crohn mfl.), der kan vise samme symptombillede – fænotypisk sammenfald, dels er der tilfælde, hvor man ikke kan klarlægge årsagen. Endvidere kan det bidrage til forvirringen, at der i de tilfælde, hvor man ikke kan klarlægge årsagen til et OFG-lignende symptombillede, kan være tale om første tegn på en senere udvikling af systemisk sygdom.

Konklusion

Det er forfatterernes opfattelse, at diagnosen OFG repræsenterer en sygdomsgruppe med varierende kliniske manifestationer, der histologisk viser epiteloïdcellegranulomer i fravær af fremmedlegemereaktion og erkendt granulomatøs almensygdom. OFG omfatter hermed de tidligere selvstændige sygdomsenheder MRS og CG. Såfremt der senere konstateres systemisk granulomatøs lidelse, bør diagnosen OFG frafalde. OFG repræsenterer således et sygdomsbillede med mulig heterogen ætologi, ukendt incidens, og hvor relationen til mulig udvikling af systemisk sygdom er usikker. Upåagtet dette forhold er tandlægers mulighed for at bidrage til tidlig diagnostik væsentlig, da følgetilstande af de granulomatøse lidelsers systemiske manifestationer kan være alvorlige. ■

Taksigelse

Manuskriptet er gennemset af professor, dr.odont. Jesper Reibel, som hermed takkes for bidrag. Professor, odont.dr. Mats Jontell takkes for bidrag med udlån af kliniske fotos til figuren 2-4 og 7.

Abstract (English)

Orofacial granulomatosis

Orofacial granulomatosis (OFG) comprises a group of conditions showing varying clinical manifestations, but always characterized by non-caseating granulomatous inflammation in the absence of foreign body reaction or diagnosable systemic granulomatous disease, e.g. Crohn's disease, sarcoidosis, chronic granulomatous disease or tuberculosis. Melkersson-Rosenthal Syndrome and cheilitis granulomatosa, previously thought of as separate diseases, are now considered part of the same entity – OFG. The diagnostic approach to and the treatment of OFG are reviewed based on the current literature and the challenges the dentist face is described.

Litteratur

1. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, MacDonald DG, Scully C, Cochran K et al. Orofacial granulomatosis – a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985; 54: 101-13.
2. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 203-21, x.
3. **Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D.** Orofacial granulomatosis – a 20-year review. *Oral Dis* 2009; 15: 46-51.
4. Schiødt M. Mundhulens sygdomme. I: Schaffalitzky de Muckadell OB, Haunsø S, Vilstrup H, eds. *Medicinsk kompendium*. 17. udg. København: Nyt Nordisk Forlag, 2009; 1500-17.
5. Al Johani K, Moles DR, Hodgson T, Porter SR, Fedele S. Onset and progression of clinical manifestations of orofacial granulomatosis. *Oral Dis* 2009; 15: 214-9.
6. **Sciubba JJ, Said-Al-Naief N.** Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 576-85.
7. Tilakaratne WM, Freysdottir J, Fortune F. Orofacial granulomatosis: review on aetiology and pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 191-5.
8. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L. Orofacial granulomatosis with gingival onset. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 692-6.
9. Kauzman A, Quesnel-Mercier A, Lalonde B. Orofacial granulomatosis: 2 case reports and literature review. *J Can Dent Assoc* 2006; 72: 325-9.
10. Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A, James J. Oro-facial granulomatosis: a possible allergic basis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23: 235-42.
11. Guttman-Yassky E, Weltfriend S, Bergman R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 344-7.
12. 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: 127-9.
13. Saalman R, Mattsson U, Jontell M. Orofacial granulomatosis in childhood – a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy. *Acta Paediatr* 2009; 98: 1162-7.
14. 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: 610-9.
15. Girlich C, Bogenrieder T, Palitzsch K D, Schölmerich J, Lock G. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 873-6.
16. Melkersson E. Case of recurrent facial paralysis with angioneurotic oedema. *Hugiea* 1928; 90: 737.
17. **Rosenthal C.** *Klinisch-erbbiologischer Beitrag zur constitutions-Pathologie: Gemeinsames Auftreten von rezidivierender familiärer, Fazialislahmung, angineurotischem Gesichtsoedem und Lingua plicata in Arthritisfamilien.* *Ztschr Neurol Psych* 1932; 131: 475.
18. **Miescher G.** *Über essentielle granulomatöse Makrocheilie (cheilitis granulomatosa).* *Dermatologica* 1945; 91: 57-85.
19. Lourenço SV, Lobo AZ, Boggio P, Fezzi F, Sebastião A, Nico MM. Gingival manifestations of orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol.* 2008; 144: 1627-30.
20. 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: 611-20.
21. Rogers RS 3rd. Granulomatous cheilitis, Melkersson-Rosenthal syndrome, and orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1557-8.
22. **Ramesh V.** Orofacial granulomatosis due to tuberculosis. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 108-9.
23. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Adamo D, Satriano RA. Effectiveness of small-volume, intralésional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 265-8.
24. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L. The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 200-5.
25. 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: 444-50.
26. Sussman GL, Yang WH, Steinberg S. Melkersson-Rosenthal syndrome: clinical, pathologic, and therapeutic considerations. *Ann Allergy* 1992; 69: 187-94.
27. Leão JC, Hodgson T, Scully C, Porter S. Review article: orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1019-27.
28. El-Hakim M, Chauvin P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 Sep; 62: 1114-7.
29. Rogers RS 3rd. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 371-9.
30. Lloyd DA, Payton KB, Guenther L, Frydman W. Melkersson-Rosenthal syndrome and Crohn's disease: one disease or two? Report of a case and discussion of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18: 213-7.
31. 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: 840-6.
32. James J, Ferguson MM. Orofacial granulomatosis presenting clinically as tuberculosis of cervical lymph nodes. *Br Dent J* 1986; 161: 17-9.
33. Williams AJ, Wray D, Ferguson A. The clinical entity of orofacial Crohn's disease. *Q J Med* 1991; 79: 451-8.
34. Worsaae N, Christensen KC, Schiødt M, Reibel J. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 404-13.
35. van der Waal RI, Schultens 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: 225-9.
36. Armstrong DK, Biagioni P, Lamey PJ, Burrows D. Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 35-8.
37. **Kanerva M, Moilanen K, Virolainen S, Vaheri A, Pitkäranta A.** Melkersson-Rosenthal syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 246-51.