

# **Diplomarbeit**

## **Idiopathische orofaziale Granulomatose (OFG) Ätiologie, Pathogenese, Klinik, Differentialdiagnose und Therapie**

eingereicht von:

Sabrina Feuchtnner

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der Zahnheilkunde

(Dr. med. dent.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Dermatologie

unter der Anleitung von

Privatdozent Dr. Wolfgang Weger

Graz, 2016

Eidesstattliche Erklärung:

Ich, erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quelle nicht verwendet habe und die den benutzen Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz Mai 2016

Sabrina Feuchtner eh.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	4
Tabellenverzeichnis .....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
OFG Orofaziale granulomatose .....	5
MRS Melkersson- Rosenthal Syndrom.....	5
Zusammenfassung.....	6
Summary.....	7
1 Einleitung MRS – Historie.....	8
2 Ätiopathogenese .....	9
2.1 Genetik.....	9
2.2 Nahrungsmittelallergien und Allergien auf Dentalmaterialien .....	10
2.3 Infektiöse Ursachen.....	10
2.4 Immunologische Ursachen.....	11
3 Klinische Manifestationen der idiopathischen OFG .....	12
3.1 Orale und extraorale Manifestationen .....	12
4. Neurologische Manifestationen .....	13
5. Ophthalmologische Manifestationen .....	15
6. Histologie .....	19
7 Differentialdiagnosen .....	23
7.1 Morbus Crohn .....	23
7.2 Sarkoidose.....	24
7.3 Tuberkulose.....	25
7.4 Filler induzierte granulomatöse Schwellungen der Lippen .....	26
7.5 Orofaziale granulomatoseartige Läsionen bei Transplantationspatienten .....	26
8 Therapie bei idiopathischer orofazialer Granulomatose .....	27
8.1 Kortikosteroide.....	27
8.2 Thalidomid.....	28
8.2 TNF- $\alpha$ Inhibitoren (Adalimumab und Infliximab).....	28
8.4 Clofazimin.....	29

8.5 Immunsuppressive Therapien .....	30
8.6 Antibiotika.....	30
8.7 Diät .....	31
8.8 Chirurgische Therapie.....	31
9. Konklusion .....	34
10. Referenzen.....	35

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Lingua plicata bei Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose ..	17
Abb. 2: Isolierte Oberlippenschwellung bei idiopathischer OFG im Kindesalter .....	18
Abb. 3: Beidseitige Lippenschwellung bei einem Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose .....	18
Abb. 4: Epitheloidzellige Granulome bei idiopathischer OFG.....	21
Abb. 5: Histologie idiopathische orofaziale Granulomatose.....	21
Abb. 6: Therapiealgorithmus.....	33

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Differentialdiagnose der peripheren Fazialisparese (modifiziert nach Gunitinas-Lichius, HNO 2004].....	14
<b>Tabelle 2:</b> Klinische Manifestationen der orofazialen Granulomatose [Al Johani 2009 oral Dis, Sciubba 2003 Feng 2014 Yeatts, Ates, Chu 2016].....	16
<b>Tabelle 3:</b> Diagnostische Untersuchungen der orofazialen Granulomatose (modifiziert nach Al-Hamad A., Porter S., Fedele S., Orofacial Granulomatosis. Dermatol Clin 33 (2015) 433-446.....	22
<b>Tabelle 4:</b> Dosierung alternativer Therapieoptionen [modifiziert nach Banks].....	32

## **Abkürzungsverzeichnis**

OFG Orofaziale granulomatose

MRS Melkersson- Rosenthal Syndrom

## Zusammenfassung

Bei der idiopathischen orofazialen Granulomatose (OFG) handelt es sich um eine seltene chronisch-entzündliche Erkrankung der Weichteile der orofazialen Region. Unter diesem Begriff werden das Melkersson-Rosenthal Syndrom (Cheilitis granulomatosa, Lingua plicata und Facialisparesie) und die monosymptomatische Form, die sogenannte Mieschers Cheilitis (Cheilitis granulomatosa) zusammengefasst. Klinisch kann die OFG aber ein weitaus größeres Spektrum zeigen. So kann es zu lineären als auch aphthösen Ulzerationen der Mundschleimhaut, einer Schwellung der Gingiva, Otagien, Blepharospasmen, migräneartigen Kopfschmerzen, Glossodynien und Schwellungen der Augenlider als auch zu diffusen Gesichtsschwellungen kommen. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist dadurch deutlich eingeschränkt. Die Ätiopathogenese der OFG ist nach wie vor nicht vollständig geklärt. Ursächlich werden hereditäre, entzündliche, immunologische und allergische Faktoren diskutiert. Differentialdiagnostisch muss an einen Morbus Crohn, eine Sarkoidose, Fremdkörperreaktionen, sowie an hereditäre und erworbene Angioödeme gedacht werden. Eine rasche und effiziente Therapie ist notwendig, um eine permanente Schwellung der orofazialen Weichteile und schmerzhaftes Ulzerationen der Mukosa hintanzuhalten. Die Therapie der OFG ist schwierig und da es sich um eine seltene Erkrankung (eine sogenannte Orphan disease handelt) liegen auch keine evidenzbasierten Therapieoptionen vor. Die bisherigen Therapien mit Kortikosteroiden (systemisch als auch intraläsional), Clofazimin, Dapson, Immunsuppressiva, chirurgischer Intervention zeigen ein variables Ansprechen. Einen neuen erfolgversprechenden Therapieansatz stellen anti-Tumornekrosefaktor-alpha Antagonisten (Thalidomid, Infliximab und Adalimumab) dar.

## Summary

Idiopathic orofacial granulomatosis Etiology, pathogenesis, clinical presentation, differential diagnosis and treatment.

Idiopathic orofacial granulomatosis (OFG) is a rare chronic inflammatory disease affecting the soft tissues of the orofacial region. It comprises Melkersson-Rosenthal syndrome (granulomatous cheilitis, facial palsy and fissured tongue) and the mono-symptomatic form, the so-called Miescher's cheilitis (comprising only granulomatous cheilitis). Clinically the spectrum of OFG can comprise a much broader spectrum. In patients with OFG linear and aphthous ulcers of the oral mucosa, gingival swelling, otalgia, blepharospasms, migraine-like-headache, glossodynia, swelling of the eye lids as well as diffuse facial swelling have been observed. Quality of life in patients with OFG is significantly impaired. The etiopathogenesis of OFG is still not fully elucidated. Hereditary, inflammatory, immunologic as well as allergic factors are under discussion. Differential diagnosis comprises Crohn's disease, sarcoidosis, foreign body reactions, hereditary as well as acquired angioedemas. Fast and efficient treatment is mandatory to prevent permanent swelling of the orofacial tissues and painful mucosal ulcerations. Unfortunately, therapy of OFG is difficult and due to the fact that OFG is a rare disease (a so-called orphan disease) evidence-based treatment recommendations are missing. The treatment options available so far include corticosteroids (systemic and intralesional), clofazimine, dapsone, immunosuppressive agents and surgical interventions. The efficacy of these treatment options is variable. Anti- TNF-alpha antagonists (Thalidomide, Infliximab and adalimumab) seem to be a promising new therapeutic option.

# 1 Einleitung MRS – Historie

Die idiopathische orofaziale Granulomatose stellt eine seltene, jedoch für den Patienten durchaus schwerwiegende Erkrankung dar. Neben dem Befall des orofazialen Gewebes, stellen neurologische und ophthalmologische Manifestationen einen wichtigen, jedoch unterschätzten Aspekt dieser Erkrankung dar. Erstmals wurde 1928 von Melkersson ein orofaziales Ödem in Kombination mit einer Fazialisparese beschrieben [Melkersson, 1928]. Drei Jahre später konnte Rosenthal [Rosenthal 1931] bei Patienten mit der oben genannten Symptomatik auch das Auftreten einer Lingua plicata beobachten und in den folgenden Jahren wurde diese Trias in der medizinischen Literatur nach ihren Erstbeschreibern als Melkersson-Rosenthal Syndrom benannt. Es konnte jedoch bereits bald darauf beobachtet werden, dass diese klassische Trias nur in etwa einem Drittel aller Patienten zu beobachten ist [Okudo, Oluyide, 2015]. Im Jahre 1945 beschrieb Miescher dann erstmals das alleinige Auftreten einer Cheilitis granulomatosa [Miescher 1945] ohne die zusätzliche Manifestation einer Fazialisparese und einer Lingua plicata. Histologisch konnte er eine granulomatöse Infiltration zeigen. Richter et al konnten 1950 nachweisen, dass die histologischen Manifestationen des Melkersson-Rosenthal Syndroms und der Cheilitis granulomatosa identisch sind. [Richter 1950]. Da auch andere Erkrankungen (z.B. der Morbus Crohn und die Sarkoidose) das Bild granulomatöser orofazialer Schwellungen zeigen können, wurde von Wiesenfeld 1985 der Begriff der orofazialen Granulomatose in die Literatur eingeführt. Hierbei wird zwischen einer idiopathischen orofazialen Granulomatose (unter der das sogenannte Melkersson Rosenthal Syndrom und die Cheilitis granulomatosa subsummiert werden) und einer durch andere Erkrankungen (Morbus Crohn, Sarkoidose, etc.) induzierten orofazialen Granulomatose unterschieden [Al-Hamad, Porter, Fedele, 2015].

## 2 Ätiopathogenese

Die klassische Trias aus Lippenanschwellung, Lingua plicata und Fazialisparese tritt nur in 25% aller Fälle auf [Greene JAAD 1989]. Die Inzidenz der Erkrankung wird in der Literatur mit 0,08% angegeben. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen und eine ethnische Prädisposition der Erkrankung ist bislang nicht nachweisbar [Hornstein 1973 [Allen 1990, McCartan 2011, Alawi 2005]]. Das mediane Alter der Patienten bei der Erstmanifestation liegt zwischen 25-28 Jahren [Allen 1990, McCartan 2011, Alawi 2005]. Die Erkrankung kann jedoch in jedem Lebensalter auftreten, so auch im Kindesalter oder jenseits des 50. Lebensjahrs [Rawlings 2012, Pierre-Filho 2004, Stein, 1999].

### 2.1 Genetik

Eine genetische Ursache für die idiopathische OFG konnte bislang nur in wenigen Fällen nachgewiesen werden [Hornstein 1973, Smeets 1994, Meisel-Stosiek 1990]. Immer wieder konnten familiäre Häufungen von OFG in der Literatur beschrieben werden [Worsaae 1982, Langevitz 1986, Kolokontronis 1997, Lindelof 1985, Cabero-Gomez 2005, Lygidakis 1979]. Smeets et al konnten in ihrer Studie eine autosomal dominante Vererbung mit unterschiedlich starker Ausprägung sowie eine De-Novo Translokation von t (9; 21) (p11; p11) nachweisen. Ronnblom et al fanden bei Melkersson-Rosenthal Syndrom Patienten eine vermehrte Expression von HLA-B16 und HLA-CW 3 Antigenen. Derzeit liegen jedoch keine ausreichenden Daten vor, die eine genetische Ursache für die Mehrheit der Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose als gesichert erscheinen lassen würden. [Satsangi 1994, Gibbson 2000, Grave 2009].

## **2.2 Nahrungsmittelallergien und Allergien auf Dentalmaterialien**

Als mögliche Ursache der idiopathischen OFG wird in der Literatur auch das Vorliegen von Allergien, hier vor allem von Nahrungsmittelallergien [Campbell 2011, Haworth 1986, Sweatman 1986, Reed 1993, McKenna 1994, White 2006, Oliver 1991, Pachor 1989, Armstrong 1997, Patel 2013] als auch in weit geringeren Ausmaß von Dentalmaterialien (bisher 3 Fälle in der Literatur), hier vor allem Amalgam und Kobalt, [Lazarov 2003, Pryce 1990, Guttmann-Yassky 2003] diskutiert. Die Liste der möglichen Auslöser ist lang und breit gefächert, so werden in der Literatur unter anderen: Glutamat, Tartrazin, Zimt(-bestandteile), Benzoate, Aspartat, Carvon angeführt, wobei Zimt und Benzoate die häufigsten Auslöser zu sein scheinen [Patton 1985, Hayworth 1986, Sweatman 1986, Wray 2000, Armstrong 1997, Pachor 1989, Campbell 2011]. Die Rolle der Hypersensitivitätsreaktionen in der Pathogenese der idiopathischen OFG bleibt jedoch weiterhin kontrovers [Al-Hamad 2015]. Während einige Autoren in ihren Studien zeigen konnten, dass es durch Elimination einer Reihe von möglichen Allergenen zu einer deutlichen klinischen Besserung bei OFG Patienten kommen kann, konnten andere Studien diesen Nachweis nicht erbringen [Morales 1995].

## **2.3 Infektiöse Ursachen**

Als Ursache für die idiopathische OFG wurden in der Vergangenheit auch immer wieder infektiöse Trigger vermutet. Das Vorkommen einer Fazialisparese und von Plasmazellen in der histologischen Aufarbeitung von Biopsien von Patienten mit Melkersson-Rosenthal Syndrom wie es auch bei der Lyme Borreliose vorkommt [Müllegger 2000], lassen eine Infektion mit *Borrelia burgdorferi* möglich erscheinen [Müllegger 2000, Liu H 2001, Liu 1993]. Liu et al wiesen in ihrer Studie Serumantikörper gegen *Borrelia burgdorferi* in zirka 80% ihrer Patienten mit Cheilitis granulomatosa und Melkersson Rosenthal Syndrom nach. In der Warthin-Starry Färbung konnten Spirochäten bei allen Patienten mit Cheilitis granulomatosa und Melkersson-Rosenthal Syndrom nachgewiesen werden [Li H 2001]. Hingegen konnten Müllegger et al in ihrer Studie mit 12 OFG-Patienten weder mittels

Borrelien-PCR im Gewebe von OFG Patienten noch mittels Borrelienimmunoblot einen positiven Nachweis zeigen. Eine weitere Reihe infektiöser Erreger für die Entstehung der idiopathischen OFG wurde bislang in der Literatur diskutiert: unter anderen Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium paratuberculosis, Saccharomyces cerevisiae, Candida albicans und Streptococcus mutans [Apaydin 2000; 2004, Ivanyi 1993, Riggio 1997, Handa 2003, Savage 2004]. Wenn auch in besagten Studien positive Resultate gezeigt werden konnten, gibt es bislang keine großen Studien die diese Ergebnisse repliziert haben [Al Hamad 2015].

## 2.4 Immunologische Ursachen

Bislang konnte auch in der Pathogenese der orofazialen Granulomatose keine sichere Rolle für eine primär immunologische Genese gezeigt werden. Zwar konnten sowohl Freysdottir als auch Tilakarante et al. eine prädominante Th1-Antwort zeigen und auch das Ansprechen der orofazialen Granulomatose auf TNF-alpha Inhibitoren und Thalidomid, die besonders auf die TH1 Zellen wirken, unterstützt diese These [Zitat Ratzinger, 2007]. Eine sehr ähnliche zellmedierte Th1- Antwort findet sich auch bei Patienten mit Morbus Crohn [Freysdottir 2007]. De Quatrebarbes et al. konnten bei 2 Patienten mit Cheilitis granulomatosa eine klonale Proliferation von T Lymphozyten feststellen. Facchetti et al konnten keine Unterschiede in der T-Zell Rezeptor (TCR) Diversität zwischen läsionalen und peripheren Lymphozyten bei einem Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose beobachten. Lim et al untersuchten die Variabilität der Expression des TCRV $\beta$  Gens bei Patienten mit orofazialer Granulomatose. Hier zeigte sich, dass von den 24 bekannten Varianten nur V $\beta$ 3, V $\beta$ 4 und vor allem V $\beta$ 6 exprimiert werden. Die Autoren konnten zusätzlich ein in läsionalen V $\beta$ 6 Lymphozyten wiederkehrend auftretendes Transkript beobachten, welches für sie auf eine klonale T Zellexpansion spricht und als eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion auf ein Antigen interpretiert wurde [Lim1997]. Immunologische Ursachen für die orofaziale Granulomatose wären als pathogenetischer Mechanismus sehr plausibel, jedoch fehlen auch hier bislang größere Studien die Licht in die Pathogenese der orofazialen Granulomatose bringen könnten [Grave 2009, Al- Hamad 2015].

## **3 Klinische Manifestationen der idiopathischen OFG**

### **3.1 Orale und extraorale Manifestationen**

Als häufigste Manifestation generell und besonders zu Beginn der Erkrankung wird die Lippenschwellung bzw. eine orofaziale Schwellung angesehen [Allawi 2005, Wiesenfeld 1985], jedoch konnten Al Johani et al (Oral Dis 2009) in ihrer Studie zeigen, dass nur 15 Patienten ihrer 49 Patienten (30,6%) eine isolierte Lippenschwellung (entweder Ober- oder Unterlippe, oder beide) zeigten. 22,4% der Patienten zeigten eine Lippenschwellung und verschiedene intraorale Manifestationen (Gingivahyperplasie, intraorale Ulzerationen, eine Wangenschwellung, ein periorales Erythem, Cobblestoning der Mucosa, sowie eine anguläre Cheilitis). Intraorale Ulzerationen als Erstmanifestation einer orofazialen Granulomatose konnten bei 28,6% der betroffenen Patienten diagnostiziert werden. Weiters zeigten 10,2% intraorale Schwellungen im Sinne einer Gingivahyperplasie (8,2%) bzw. einer isolierten Zungenschwellung (2%). Neurologische Manifestationen fanden sich bei 8,2% der Patienten als Erstmanifestation der Erkrankung (Fazialisparese sowie eines paroxysmalen Halbseitenkopfschmerzes). Im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelten 47 Patienten (95,9%) eine orofaziale Schwellung. Eine Lippenschwellung konnte bei 46 Patienten (93,9%) im weiteren Krankheitsverlauf diagnostiziert werden, wohingegen nur bei 49% der Patienten intraorale Ulzerationen zu beobachten waren. Interessanterweise konnten die Autoren [Al Johani K 2009] bei keinem der Patienten, die am Beginn ihrer Krankheit keine neurologische Manifestation aufwiesen, im weiteren Krankheitsverlauf das Auftreten neurologischer Symptome beobachten. Sehr selten wurde bislang auch das Auftreten genitaler Manifestationen einer orofazialen Granulomatose beobachtet. Klinisch zeigen sich Schwellungen, als auch eine penile Granulomatose bzw. eine granulomatöse Vulvitis.[Chu 2016]

## 4. Neurologische Manifestationen

In der Literatur wurden neurologische Manifestationen mit stark variierenden Prävalenzen aufgeführt (8,2-57,1%) [Wiesenfeld 1985; Armstrong 1997, Mignogna 2003, Kanerva 2003, Al Johani 2009]. Patienten, die an einer OFG erkrankt sind, zeigen ein sehr variables Spektrum an neurologischen Manifestationen, wobei die Fazialisparese sicher die bekannteste Manifestation der Erkrankung darstellt. Eine retrospektive chinesische Studie [Feng 2014 et al] konnte zeigen, dass 22 von 42 Patienten mit diagnostizierten Melkersson-Rosenthal Syndrom zumindest 2, und 20 Patienten mehr als zwei Episoden einer Fazialisparese hatten. Weiters konnten die Autoren mittels High resolution Computertomographie (HRCT) eine Verbreiterung des Canalis facialis in 38,6% ihrer Patienten nachweisen. Zudem konnte in 31 Patienten mittels Elektroneurographie eine über 90% Degeneration des Nervus facialis festgestellt werden [Feng 2014]. In den Fällen, in welchen eine chirurgische Dekompression des Nervus facialis erfolgte, konnte bei 26/31 (83,9%) die stärkste Schwellung des Nervs im mastoidalen Segment des Nerven und bei 3 Patienten (9,7%) im labyrinthären Segment beobachtet werden [Feng 2014]. Seltener neurologische Manifestationen bei Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose stellen Paresen des Nervus glossopharyngeus, des Nervus vagus, Blepharospasmus, migräneartige Kopfschmerzen, Hyper- und Hyposalivation, Tinnitus, Hyper- und Hypakusis, Dysguesien und eine Hyperhidrose dar [Zheng2009, Al Hamad 2015]. In einer rezenten Arbeit konnte von Kuok et al [Kuok 2015] auch mittels Magnetresonanztomographie gezeigt werden, dass es im Bereich der Kaumuskeln zu einer Entzündung kommen kann, die sich klinisch in Schmerzen des Temporomandibulargelenks und einer Schwäche der Kaumuskulatur manifestierte. Eine ähnliche Symptomatik konnte bereits 2009 von Zeng et al. beschrieben werden, allerdings wurde in dieser Fallbeschreibung keine Bildgebung mittels Magnetresonanztomographie durchgeführt.

Idiopathisch	Bell-Lähmung Melkersson Rosenthal Syndrom Sarkoidose
Angeboren	Möbius Syndrom
Traumatisch	Geburtstrauma Felsenbeinfraktur Gesichtsverletzung
Entzündlich	Herpes zoster oticus Guillan-Barré- Syndrom Akute Otitis media Mastoiditis Otitis externa maligna Borreliose
Iatrogen	zB bei Kleinhirnbrückenwinkelchirurgie
Neoplastisch	Neurinom des Nervus facialis Vestibularis Schwannom Meningeom Glomustumor Maligner Tumor der Glandula parotis
Metabolisch	Diabetes mellitus Schwangerschaft

**Tabelle 1:** Differentialdiagnose der peripheren Fazialisparese (modifiziert nach Gunitinas-Lichius, HNO 2004]

## 5. Ophthalmologische Manifestationen

Ophthalmologische Manifestationen im Rahmen der orofazialen Granulomatose werden selten beobachtet und sind aber wahrscheinlich als unterdiagnostiziert anzusehen [Yeatts 1997]. Patienten mit orofazialer Granulomatose zeigen in seltenen Fällen auch nur eine isolierte Schwellung des Augenlids/der Augenlider [Cockerham 2000 ; Filho 2004, Rawlings2012]. Eine isolierte Manifestation einer orofazialen Granulomatose an einem Augenlid kann durchaus aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ein großes diagnostisches Dilemma darstellen [Rawlings 2012]. Weitere ophthalmologische Manifestationen umfassen neben den ophthalmologischen Konsequenzen einer Fazialisparese (Lagophthalmus), eine Neuritis nervi optici, eine Parese des Nervus oculomotorius, einen Exophthalmus und eine Keratitis [Yeatts1997, Heinz 2001, Hallett 1968, Greene 1989, Gottwald1981]. Yeatts et al konnten in ihrer Fallserie bei drei Patienten mit Melkersson-Rosenthal Syndrom mit Lidödemen zeigen, dass alle Patienten charakteristische perilymphatische Granulome mit einem deutlich ausgeprägten Ödem im Sinne einer granulomatösen Blepharitis hatten. Heinz et al konnten histologisch eine konjunktivale Beteiligung im Rahmen eines Melkersson-Rosenthal Syndroms nachweisen, die sich auf die Gabe von Clofazimin deutlich besserte. Ein weitere seltene Manifestation stellt eine unilaterale anteriore Uveitis dar [Ates 2006]. Babu et al berichten auch über das kombinierte Auftreten eines Melkersson-Rosenthal Syndroms mit einer tuberkulösen Panuveitis [Babu 2010]. Eine PCR auf *Mycobacterium tuberculosis* in einem Paraffin eingebetteten Biopsiepräparats des betroffenen rechten Oberlids war negativ, sodass die Autoren eine zufällige Assoziation eines Melkersson-Rosenthal Syndroms und einer Tuberkulose, nicht jedoch eine kausale Verknüpfung der beiden Entitäten als gegeben annahmen.

<b>Intraorale Manifestationen</b>	<b>Extraorale Manifestationen</b>	<b>Neurologische Manifestationen</b>
Runde flache aphthöse Ulcera	Lippenschwellung	Periphere Facialisparesie
Lineare Ulzerationen (Bukkale und labiale Vestibuli)	Periorbitale Schwellung Schwellung der Regio zygomata und/oder mentalis	Hyperacusis, Hypoacusis, Ohrenschmerzen (präaurikulär)
Pflastersteinartiger Aspekt der Mucosa (Cobblestoning)	Lidödeme	Parese des Nervus glossopharyngeus
Gingivahyperplasie	Mediane bzw. anguläre Cheilitis	Parese des Nervus vagus
Mucosal tags	Granulomatöse Blepharitis	Hyperhidrose
Lingua plicata	Uveitis anterior	Glossodynie
Zungenschwellung	Exophthalmus	Akroparästhesie
	Lagophthalmus	Schwäche der Kaumuskulatur
	Granulomatöse Vulvitis	Abnorme Tränensekretion
	Penile Granulomatose	Dysguesie, Hypoguesie
		Migräne-artige Kopfschmerzen
		Blepharospasmus
		Hyper- und Hyposalivation
		Tinnitus

**Tabelle 2:** Klinische Manifestationen der orofazialen Granulomatose [Al Johani 2009 oral Dis, Sciubba 2003 Feng 2014 Yeatts, Ates, Chu 2016]



Abb. 1: Lingua plicata bei Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose



Abb. 2: Isolierte Oberlippenschwellung bei idiopathischer OFG im Kindesalter



Abb. 3: Beidseitige Lippenschwellung bei einem Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose

## 6. Histologie

Histologisch zeigen sich bei der idiopathischen orofazialen Granulomatose in der Frühphase zuerst ein Ödem und ein perivaskuläres lymphozytäres Infiltrat, welches einen variablen Anteil von Plasmazellen aufweisen kann [Haneke 1985; Haneke 2003]. Im weiteren Verlauf kommt es dann zum Auftreten epitheloidzelliger nichtverkäsender Granulome. Die Häufigkeit des Auftretens von Granulomen zeigt eine gewisse Variabilität und schwankt in den einzelnen Studien zwischen 43-82% [Marcoval 2016; Al Joani 2010, Greene 1989, Van der Waal 2002, Kanerva 2008, McCartan 2011]. Marcoval et al unterscheiden in ihrer Arbeit zwischen sogenannten lymphonodulären und sarkoidalen Granulomen: erstere zeichnen sich durch kleine, lose Cluster aus epitheloiden Histiozyten mit umgebenden Lymphozyten und Plasmazellen aus, während letztere durch kompakte und runde Ansammlungen aus epitheloiden Histiozyten teilweise mit Riesenzellen und spärlich in der Peripherie verstreuten Lymphozyten gebildet werden. Sarkoidale Granulome waren in ihrer Patientenpopulation jedoch eher selten, die Granulome selbst meist an der Korium-Dermis Grenze lokalisiert. Neben perivaskulären lymphozytären Infiltraten, welche fast immer bei Patienten mit orofazialer Granulomatose [Marcoval 2016, Al Joani JAAD 2010] gefunden werden, können auch Mastzellen und eosinophile Granulozyten beobachtet werden. Interessanterweise ist das Auftreten von Mastzellen von Marcoval et al in ihrer Studienpopulation hauptsächlich bei Patienten mit einem therapieresistenten Verlauf beobachtet worden. Ein weiterer Aspekt von großem histopathologischen Interesse ist das Auftreten intralymphatischer Histiozyten und intralymphatischer epitheloidzelliger Granulome [Requena 2015, Franz 2014, Rhodes 1965, Nozicka 1985, Grosshans 1991, Sabroe 1996, Cockerham 2000, Cocuroccia 2005, Lau 2012, Emanuel 2015]. Allerdings sind beide Manifestationen nicht pathognomisch, da das Auftreten intralymphatischer Histiozyten auch bei anderen Erkrankungen (zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis, des Morbus Crohn, der Rosai Dorfmannschen Erkrankung sowie nach orthopädischen Operationen mit Metallimplantaten) auftreten kann [Requena 2009, Rieger 1999, Purim 2000, Van Kruningen 2008, Bakr 2014, LeBoit, Watanabe 2008]

Kaminagakura et al konnten in ihrer Studie bei einem Patienten mit dem Vollbild des Melkersson-Rosenthal Syndroms eine Dominanz von CD20+ positiven B Lymphozyten in den nichtverkäsenden Granulomen und eine vermehrte CD4+ T Zell Präsenz in der Peripherie nachweisen, wohingegen bei einem Patienten mit der monosymptomatischen Form ohne nachweisbare Granulombildung eine Verminderung der T Zell CD4/CD8 Ratio festgestellt werden konnte. Eine Erklärung für das Vorliegen der unterschiedlichen Zellpopulationen könnte einerseits darin liegen, dass es sich bei den Patienten ohne Granulombildung um eine frühe Manifestation des Melkersson-Rosenthal Syndroms, bei dem Patienten mit dem Vollbild des Melkersson-Rosenthal Syndroms um ein Spätstadium des Melkersson-Rosenthal Syndroms handeln könnte. Alternativ muss man aber auch unterschiedliche Immunantworten im Rahmen der orofazialen Granulomatose in Betracht ziehen. Da sich sowohl beim Morbus Crohn als auch bei der idiopathischen orofazialen Granulomatose nicht-verkäsende Granulome mit CD 68+ multinukleäre Riesenzellen zeigen, wurde in einer rezenteren Studie versucht, immunophänotypisch eine Unterscheidung zwischen den beiden Formen der orofazialen Granulomatose zu treffen [Gale 2014]. Die Autoren konnten zeigen, dass Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose einen höheren Anteil an T Zellen, insbesondere CD3+ T Zellen aufweisen als Patienten mit Morbus Crohn assoziierter orofazialer Granulomatose [Gale 2014]. Kein Unterschied konnte hingegen in den beiden Gruppen bei CD4+ als auch CD8+ T-Zellen beobachtet werden [Gale 2014]. Ebenso wurden die verschiedenen Subtypen dendritischer Zellen (DC), im speziellen die CD1a+ Langerhanszellen (LC) und die CD11c+ dendritischen Zellen in der Lamina propria (CD 11c+ DC) untersucht. Während zwischen den CD1a+ LCs kein Unterschied zwischen Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose und Morbus Crohn Patienten festgestellt werden konnten, zeigte sich eine Vermehrung der CD11c+ DC bei Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose [Gale 2014]. Ein weiterer interessanter Aspekt dieser Studie ist das Vorhandensein von CD20+ B-Zellen im Bindegewebe von orofazialen Granulomatose- Patienten. Hierbei konnte zwar kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose und Patienten mit Morbus Crohn gefunden werden, immerhin aber ein Trend für eine höhere Anzahl CD20+ B Zellen bei Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose. Mastzellen konnten in beiden Patientenpopulationen in

erhöhter Anzahl nachgewiesen werden, ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen bestand jedoch in dieser Studie nicht [Gale 2014].

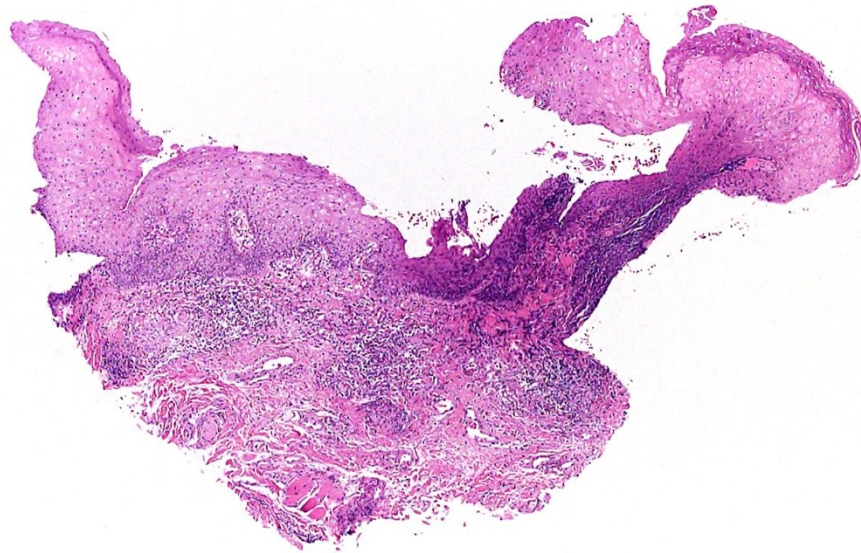


Abb 4 Epitheloidzellige Granulome bei idiopathischer OFG

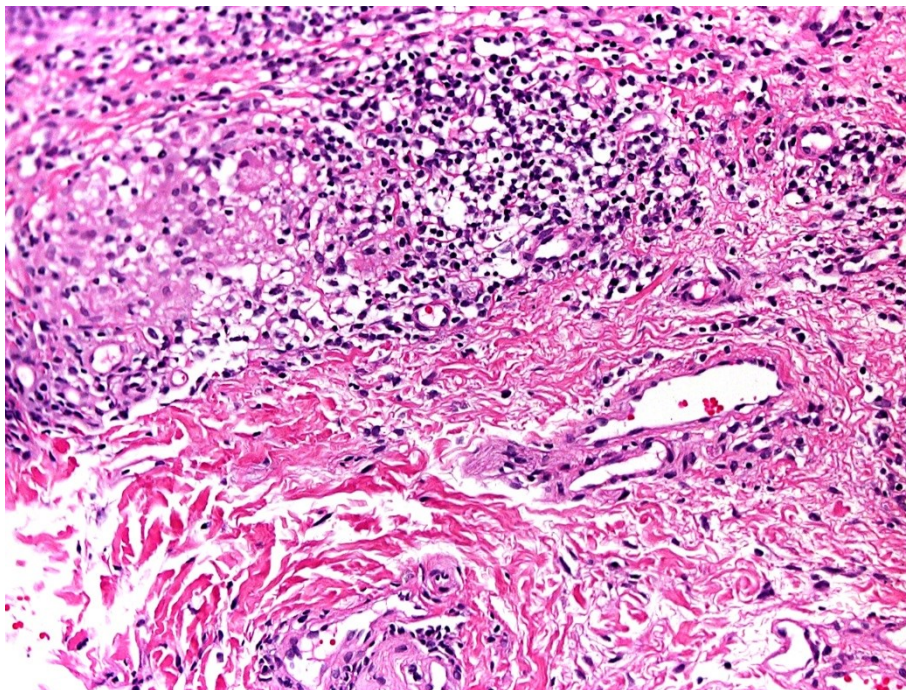


Abb 5: Histologie idiopathische orofaziale Granulomatose

## Bluttest

*Diese Werte sollten sich im Normbereich befinden:*

- Vollblutzellzählung
- Hämoglobin
- Serum Angiotensin die Enzym-Ebenen umwandeln
- C-1 Esterase-Inhibitor-Ebenen
- Serum-Eisen und Transferrin

*Dieser Wert sollte negativ ausfallen:*

- Tuberkulin-Hauttest (Quantiferon-Test)

## Bildgebende Untersuchungen

*Sollte unauffällig sein:*

- Thorax-Röntgen (wenn klinisch gerechtfertigt)

*Wenn entzündliche Veränderungen vorhanden sind, sollte Morbus Crohn ausgeschlossen werden:*

- Gastrointestinale Endoskopie / Histopathologie

## Histologie

*Sollte vorhanden sein:*

- Histopathologie I: dilatierte Lymphgefäße, leichte Fibrose, Ödeme im Corium, mit / ohne mehreren verkäsenden Granulomen mit Langerhans-Riesenzellen und Lymphozyten

*Sollte negativ sein:*

- Histopathologie II: Periodische Säure-Schiff-Reaktion und Ziehl-Neelson-Färbung (wenn klinisch gerechtfertigt)

*Sollte negativ sein:*

- Polarisationsmikroskopie: Für die Identifizierung von Doppelbrechungs-Außen-Körpermaterial

**Tabelle 3:** Diagnostische Untersuchungen der orofazialen Granulomatose

[modifiziert nach Al-Hamad A., Porter S., Fedele S., Orofacial Granulomatosis. Dermatol Clin 33 (2015) 433-446]

## 7 Differentialdiagnosen

Die idiopathische orofaziale Granulomatose weist eine Reihe von Differentialdiagnosen auf. Eine Unterscheidung der orofazialen Granulomatose zu anderen Erkrankungen, die eine orofaziale Schwellung bzw. Granulomatose hervorrufen können, kann im klinischen Alltag durchaus große Schwierigkeiten machen. In erster Linie muss hier als Differentialdiagnose besonders an den Morbus Crohn gedacht werden. Andere Differentialdiagnosen umfassen Erkrankungen wie die Sarkoidose, tiefe fungale Infektionen, Lepra, Tuberkulose, erworbene und angeborene Formen eines Angioödems, Fremdkörperreaktionen sowie verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen [Neville 2002, Al Johani Oral Dis 2009]. Im Anschluss sollen nun einige der wichtigsten Differentialdiagnosen etwas ausführlicher diskutiert werden.

### 7.1 Morbus Crohn

In erster Linie muss, wie bereits erwähnt, bei der Differentialdiagnose der idiopathischen orofazialen Granulomatose besonders an den Morbus Crohn gedacht werden. Beim Morbus Crohn handelt es sich um eine immunmedierte Erkrankung mit einem komplexen genetischen Hintergrund, die hauptsächlich den Gastrointestinaltrakt betrifft [Baumgart 2012, Torres 2016]. Die Erkrankung zeigt einen segmentalen Befall der Schleimhaut und kann vom Lippenrot bis zum Anus alle Abschnitte des Verdauungstrakts befallen [Baumgart 2012, Alawi 2005]. Orale Manifestationen sind in 5-10% aller Crohnpatienten das Erstsymptom der Erkrankung [Lankarani 2013], im Laufe der Erkrankung zeigen lt. Literatur 20-50% aller Crohnpatienten orale Läsionen. [Lankarani 2013, Troiano 2015] Die häufigsten oralen Manifestationen des Morbus Crohn umfassen eine Schwellung der und/oder Ulzeration der Lippen, Stomatitis angularis, Gingivitis, Ulzera, einen pflastersteinartigen Aspekt der Mundschleimhaut (Cobblestoning) und Hyperplasien in den vestibulären Sulci, sowie Wangenschwellungen [Plauth 1991, Hagen 2015, Alawi 2005]. Da die klinischen Charakteristika der Mundschleimhaut bei beiden

Erkrankungen partiell ident sein können, die idiopathische orofaziale Granulomatose jedoch zu keinem Zeitpunkt eine gastrointestinale Beteiligung im Sinne eines Morbus Crohn. [Al Hamad 2015] zeigt, sind Patienten, die sich primär mit einer orofazialen Granulomatose präsentieren und als solche klassifiziert werden, jedoch im Verlauf gastrointestinale Krankheitsmanifestationen eines Morbus Crohn (histologisch durch Biopsien der betroffenen Darmabschnitte verifiziert) entwickeln, als Morbus Crohn zu reklassifizieren [Zitate Al Hamad 2015, Alawi 2005, Zbar 2012]. Ein weiterer Hinweis, dass die idiopathische orofaziale Granulomatose und der Morbus Crohn verschiedene Entitäten darstellen, ist das Nichtansprechen von Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose auf Azathioprin, wohingegen Patienten mit Morbus Crohn ein gutes Ansprechen zeigen [Lazzerini 2015]. Da die oralen Manifestationen des Morbus Crohn der Darmbeteiligung, wie bereits oben erwähnt, vorangehen können, kann die Diagnose, besonders im Kindesalter, eine große Herausforderung darstellen [Campell 2011, Mentzer 2011, Lazzerini 2015]. Besonders bei Kindern mit orofazialer Granulomatose sollte daher immer an eine Erstmanifestation eines Morbus Crohn gedacht werden und bei Folgeuntersuchungen immer auf gastrointestinale Manifestationen eines Morbus Crohn geachtet werden.

## **7.2 Sarkoidose**

Die Sarkoidose ist eine immunmedierte Erkrankung unklarer Ätiologie [Valerye] mit einer Prävalenz von 4,7-64/100000. In der Pathogenese der Sarkoidose scheinen zudem, wie auch beim Morbus Crohn, eine genetische Suszeptibilität als auch Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen [Baughman 2003, Newman 2004, Muller-Quernheim 2010, Valerye 2014]. Weiters zeigt sich ebenso wie beim Morbus Crohn eine verstärkte TH1 Antwort, die sich durch eine erhöhte Produktion von Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ , Interferon (INF)- $\gamma$  und Interleukin (IL)-2 auszeichnet [Zissel]. Histologisch zeichnet sich die Sarkoidose durch das Auftreten nicht verkäsender epitheloidzell-reicher Granulome aus [Valerye 2014, Baughman 2003]. Das am häufigsten betroffene Organ dieser Multisystemerkrankung stellt die Lunge dar [Valerye 2014], aber die Sarkoidose kann unter anderem auch eine Reihe anderer Organe betreffen. Die häufigsten extrapulmonalen Manifestationen der Sarkoidose finden sich in der Haut (15%), den peripheren Lymphknoten (10-20%), den Augen (10-20%), der Leber (20-30%), und der Milz (20%) [Valerye 2014]. Selten sind

Manifestationsorte einer extrapulmonalen Sarkoidose das Herz (2-5%), das ZNS (5%), die Niere (0,5-2%), die Glandula Parotis (4%), die Nase respektive die Nasenschleimhäute (0,5-6%), der Larynx (0,5-1%), die Knochen (<5%), die Muskulatur, der Urogenital- als auch der Gastrointestinaltrakt (mit einer Prävalenz von jeweils 1%) [Valerye 2014]. Die Sarkoidose kann sich jedoch auch in der Mundhöhle bzw. in den sie begrenzten Strukturen manifestieren, jedoch stellt diese eine seltene Manifestation der Sarkoidose dar [Bouaziz 2012]. Klinisch präsentiert sich eine orale Sarkoidose meist als harter, nicht schmerzhafter Knoten [Boauziz 2012]. Die beschriebenen Lokalisationen der oralen Sarkoidose umfassen die Lippen, den harten und weichen Gaumen, die Wangenschleimhäute, die Gingiva, die Zunge und die Tonsillen. [Bouaziz 2012, Lowry 2004, Kasamatsu 2007, Kolokotronis 1997, Moretti 2007, Shams 2007, Soto 1997, Blinder 1997]

### **7.3 Tuberkulose**

Die Tuberkulose stellt eine weltweit häufige Infektionskrankheit (9 Millionen Neuerkrankte weltweit) dar, die durch Mycobacterium tuberculosis verursacht wird und eine ganze Reihe von Organen, unter anderem auch den Gastrointestinaltrakt und die Haut betreffen kann [Dheda 2016]. Die orofaziale Tuberkulose ist eine seltene Manifestation der extrapulmonalen Tuberkulose (0,5-5% aller Tuberkulosemanifestationen) [Bansal 2015, Vaid 2010, Wang 2009, Eng 1996]. Die häufigste klinische Manifestation der oralen Tuberkulose stellen Mundschleimhautulzera dar, der häufigste Manifestationsort an der Mundschleimhaut ist die Zunge und die Gingiva [Bansal 2016, Eng 1996]. Eine Tuberkulose kann selten auch die Lippen betreffen [Kakiski 2010, Kilic 2009, Wang, Eng 1996, Gupta 2014]. Klinisch zeigen sich bei einer Manifestation an der Lippe eine Lippenschwellung und/oder Ulzera [Grave 2009, Wang 2009, Eng 1996, Bansal 2015, Tovar 2004]. Histologisch findet man bei der Tuberkulose allerdings in der Regel verkäsende Granulome [Tovar 2004, Gupta 2014, Yepes 2004 Bhattacharya 2009, Kavala 2004] und klinisch findet sich meist auch eine Lymphadenopathie [Eng 1996, Wang 2009, Bansal 2015]. Laborchemisch ist ein positiver Quantiferontest (bzw. Mendel Mantoux Test, dieser wurde aber in den letzten Jahren in der westlichen Welt zunehmend durch den wesentlich exakteren Quantiferontest ersetzt) wegweisend. Ein Thoraxröntgen zum Nachweis einer pulmonalen TBC ist als obligat anzusehen.

## **7.4 Filler induzierte granulomatöse Schwellungen der Lippen**

Ein in den letzten Jahren beobachtetes Phänomen stellen Nebenwirkungen einer Therapie mit sogenannten Fillern zu kosmetischen Zwecken dar. Es kann durch Silikone zu granulomatösen Reaktionen im Bereich der tiefen Dermis und Subkutis kommen, die eine orofaziale Granulomatose imitieren können [Requena 2015]. Histologisch zeigen sich interstitielle Vakuolen, leere zystische Hohlräume unterschiedlicher Größe, die zwischen Kollagenfasern angeordnet sind. Im Gegensatz zu den klassischen Silikon-induzierten Granulomen, die im Regelfall Jahre nach der Silikonapplikation auftreten und über einen langen Zeitraum stabil bleiben, kommt es bei den durch Silikon-induzierten Granulomen, die eine orofaziale Granulomatose imitieren, zum Auftreten eines Ödems im Bereich der Granulome.[Requena 2015]. Anamnestisch war bei allen betroffenen Patienten eine Fillerapplikation in der Vergangenheit erhebbar [Requena 2015]. Therapeutisch stellen Filler-induzierte Granulome eine große Herausforderung dar und eine große Anzahl verschiedener Therapieoptionen (systemische oder intraläsionell applizierte Kortikosteroide, Clofazemin und Minozyklin) sind in der Literatur beschrieben worden [Requena 2011, Senet 1999, Bigata 2001]

## **7.5 Orofaziale granulomatoseartige Läsionen bei Transplantationspatienten**

Eine relativ neue Entität und damit auch eine neue Differentialdiagnose stellt das Auftreten OFG-artiger Mundschleimhautläsionen bei Transplantationspatienten dar [Petti 2013, Saalman 2010, Vivas 2013]. Bislang wurden diese OFG-artigen Mundschleimhautveränderungen hauptsächlich bei Kindern, welche entweder lebertransplantiert (73 Patienten) bzw. nierentransplantiert wurden, diagnostiziert [Saalman 2010, Vivas 2013]. Klinisch zeigten sich hauptsächlich multiple polypoide Knoten am Zungenrücken, Lippenschwellungen, mucosal tags, Lippenfissuren, Lingua plicata, pflastersteinartige Veränderungen der Mundschleimhaut, eine Cheilitis angularis als auch eine Hypertrophie der Plica sublingualis und des Frenulum labii superioris [Saalman 2010, Vivas 2013]. Interessanterweise hatten alle Patienten eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus, sodass ein Tacrolimus induzierte

Genese wahrscheinlich erscheint. Gabe et al konnten in ihrer bereits 1997 publizierten Studie zeigen, dass Tacrolimus zu einer Veränderung der intestinalen Barriere führen kann und dieser Prozess ähnlich dem Morbus Crohn und der idiopathischen orofazialen Granulomatose zu sein scheint [Vivas 2013].

## **8 Therapie bei idiopathischer orofazialer Granulomatose**

Die orofaziale Granulomatose zeigte in der überwiegenden Anzahl der Fälle einen chronischen Verlauf, selten wurden auch Spontanremissionen beobachtet [Sciubba 2003]. Milde Formen können durchaus mit topischen Medikamenten (topische Steroide und Tacrolimus) erfolgreich therapiert werden [Banks 2012, Casson 2000]. Ein großes Problem in der Behandlung von Patienten mit idiopathischer orofazialer Granulomatose stellt aufgrund des seltenen Auftretens der Erkrankung (sogenannte orphan disease) das Fehlen großer randomisierter Doppelblindstudien dar [Banks 2012]. Die meisten Daten zur Therapie der idiopathischen orofazialen Granulomatose stammen daher aus kleineren Fallserien bzw. Fallberichten [Banks 2012]. Ein Therapiealgorithmus zur Behandlung der orofazialen Granulomatose wäre von großem Interesse und wurde erstmals von Mentzer et al. 2015 publiziert, jedoch muss bzgl. seiner Sinnhaftigkeit immer die derzeit schlechte Studienlage zur Therapie der orofazialen Granulomatose mitberücksichtigt werden

### **8.1 Kortikosteroide**

Den bislang am besten in der Literatur dokumentierten Erfolg konnte man mit intraläsionellen (hierbei vor allem Triamcinolon in einer Dosierung von 10-20 mg/mL in wöchentlichen bis monatlichen Intervallen) [Bacci 2010, Coskum 2004, El Hakim, 2004 Fedele 2001-2004-2013, Kolokotronis 1997, Lynde, 2011 Martini 2010, Perez 2004, Sakuntabhai 1992/93, Sciubba, Sobjanek 2008/10, Van der Waal 2002] als auch systemischen Kortikosteroiden (Prednisolon 25-50mg/d) erzielt werden [Banks 2012, Sciubba 2003, Kauzman 2006]. Teilweise werden diese aber auch in Kombinationstherapien verwendet [Coskum 2004]. Die Wirksamkeit intraläsioneller

als auch systemischer Kortikosteroide konnte sowohl klinisch als auch histologisch nachgewiesen werden [Coskum 2004; Eisenbud 1971]. Fedele et al konnten in einer rezenten Kohortenstudie [Fedele 2014] zeigen, dass die intraläsionelle Injektion von Triamcinolon ( $40 \text{ mg mL}^{-1}$ ) jeweils 1 x/Woche für 3 Wochen zu einem rezidivfreien Intervall von durchschnittlich 28,9 Monaten führte. In dieser Studie konnten keinen signifikanten Nebenwirkungen beobachtet werden. Es kam in dieser Studie auch nicht zum Auftreten perioraler steroidinduzierter Hyperpigmentierungen.

Nebenwirkungen, die bei intraläsioneller Steroidapplikationen beschrieben wurden, umfassen milde Lippenanschwellungen, Hämatome, Hautatrophien, Hypo- und Hyperpigmentierungen sowie sehr selten Candidainfektionen [Al Hamad 2015, Eisenbud 1971, Sakuntabhai 1992/93, Mignogna 2004, El-Hakim 2004].

In verschiedenen Fallserien bzw. Fallberichten [Sciubba 2003 2014, El-Hakim 2004, Kauzman 2006, Banks 2012] konnte gezeigt werden, dass Kortisonstoßtherapien (Prednisolon  $25 - 50 \text{ mg/d}$ ;  $0,3-0,7 \text{ mg/kg/d}$ ) effektiv sind, jedoch ist der Effekt oftmals nur kurz anhaltend [Banks 2012, Al-Hamad 2015]. Bislang liegen keine Studien über die Langzeitwirksamkeit von systemischen Kortikosteroiden in der Therapie der idiopathischen OFG vor [Banks 2012].

## **8.2 Thalidomid**

Niedrigdosiertes Thalidomid ( $20-100 \text{ mg/d}$ ) stellt aufgrund seiner immunsuppressiven Aktivität (es führt bekanntlich zu einer Inhibition von  $\text{TNF-}\alpha$ ) eine weitere Therapieoption zur Behandlung der idiopathischen OFG dar. Hierzu liegen allerdings nur kleinere Studien unter anderem von Hegarty et al sowie Fallberichte [Safa 1995, Eustace 2014, Weinstein 1999, Medeiros 2002, Thomas 2003, und Odeka 1997] vor. Aufgrund der bekannten Teratogenität von Thalidomid bzw. seiner möglichen Nebenwirkungen (u.a. sensorische als auch motorische Neuropathien und Benommenheit) hat es jedoch bislang keine größere Bedeutung in der Therapie der idiopathischen OFG erlangt.

## **8.2 TNF- $\alpha$ Inhibitoren (Adalimumab und Infliximab)**

Nachdem bei Patienten mit Morbus Crohn ein exzellentes Ansprechen der Erkrankung mit einer signifikanten Reduktion der Granulombildung in den

befallenen Darmabschnitten bzw. eine Vollremission der Erkrankung durch die Therapie mit TNF- $\alpha$  Inhibitoren (Adalimumab und Infliximab) erzielt werden konnte [Baert 1999, Cardoso H 2006], lag es nahe, diese neuen Medikamente auch zur Therapie der orofazialen Granulomatose zu verwenden. Barry et al haben 2006 erstmals eine Patientin mit Cheilitis granulomatosa erfolgreich mit Infliximab behandelt und konnten mit der Infliximabtherapie eine Vollremission erzielen. In den folgenden Jahren gab es einige Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz von Granulomatose [Kakimoto 2007, Gaya 2006, Peitsch 2007, Ratzinger 2007, Ruiz Villaverde 2012, Stein 1999]. Die bislang größte Fallserie zur Behandlung der idiopathischen OFG wurde von Elliot et al publiziert. Diese behandelten 7 Patienten mit OFG mit Infliximab oder Adalimumab. Innerhalb der ersten 2 Monate zeigten 4/7 Patienten (57,1%) mit orofazialer Granulomatose ein Ansprechen auf die Therapie mit Infliximab. Alle Patienten in dieser Studie wurden primär mit Infliximab behandelt. Aufgrund eines Wirkverlusts von Infliximab wurden 2 Patienten im weiteren Verlauf auf eine Therapie mit Adalimumab umgestellt [Elliot 2011]. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der TNF- $\alpha$  Therapie bei Patienten mit orofazialer Granulomatose geführt hätten, wurden im Gegensatz zu anderen Fallberichten nicht beobachtet [Gaya 2006]. Interessanterweise waren alle in dieser Fallserie eingeschlossenen Patienten solche mit langbestehender orofazialer Granulomatose, mit schwerem Krankheitsverlauf und Nichtansprechen auf andere Therapien. Prädiktiv für ein gutes Ansprechen auf die TNF- $\alpha$  Therapie war vor allem das Vorliegen von Ulcera im Sulcus buccalis bzw. vestibularis, während eine Erhöhung der Entzündungsparameter (CRP) keinen prädiktiven Einfluss zu haben schien. Einschränkung ist allerdings zu sagen, dass in dieser Studie nur wenige Patienten eingeschlossen wurden, sodass größere Fallzahlen notwendig sind um diese Frage endgültig zu klären. Paradoxerweise wurde jedoch auch bereits über das Auftreten einer Cheilitis granulomatosa unter laufender anti-TNF- $\alpha$  Therapie mit Etanercept berichtet [Gaudio 2013].

## **8.4 Clofazimin**

Clofazimin, ein Phenazinfarbstoff, ist ein Medikament, das in der Therapie der Lepra eine wichtige Rolle spielt [Al Hamad 2015]. Sussman et al therapierten 10 Patienten mit orofazialer Granulomatose mit Clofazimin (400-700 mg/Woche für 3-11

Monate). Sie konnten mit dieser Therapie bei 5 von 10 eine komplette Remission und bei 3 von 10 Patienten eine partielle Remission erzielen. In einigen weiteren kleinen Fallstudien als auch Fallberichten konnte auch ein gutes Ansprechen der orofazialen Granulomatose auf Clofazimin beobachtet werden, andere Fallserien konnten dies jedoch nicht bestätigen [Podmore 1986, Fernandez-Freire 2005, Cusano, Van der Waal 2002, Neuhofer 1984, Ratzinger 2007, Ridder 2001].

## **8.5 Immunsuppressive Therapien**

Vereinzelt wurden in der Literatur auch weitere immunsuppressive bzw. immunmodulierende Therapien beschrieben. So wurde unter anderem auch Fumaderm (Fumarsäurester) in der Therapie der orofazialen Granulomatose eingesetzt. Kleine et al als auch Jansen et al konnten ein gutes Ansprechen ihrer Patienten auf die Fumadermtherapie beobachten, während Breuer et al bei ihrer Patientin mit Cheilitis granulomatosa keinen Therapieerfolg erzielen konnten. Ebenso wurde Methotrexat in der Therapie der orofazialen Granulomatose versucht. Hierzu liegen 2 Fallberichte vor, in denen über ein gutes Ansprechen der orofazialen Granulomatose auf MTX berichtet wurde. [Tonkovic 2006, Leicht 1989]. Chiba et al beschrieben bereits 1989 den erfolgreichen Einsatz von Tranilast (einem Mastzellinhibitor) in Kombination mit Ketotifen in der Therapie der OFG. Abschließend muss zu den hier genannten Medikationen jedoch bemerkt werden, dass trotz ihres partiell sehr erfolgreichen Einsatzes bei der Therapie der OFG nicht genügend Evidenz für ihre Wirksamkeit zur Therapie der OFG vorliegt und größere Studien daher unbedingt erforderlich wären, um eine evidenzbasierte Beurteilung ihrer Wirksamkeit machen zu können.

## **8.6 Antibiotika**

Aufgrund ihrer immunmodulatorischen Eigenschaften wurden in der Vergangenheit auch immer wieder Antibiotika zur Therapie der OFG eingesetzt [Banks 2012]. Vor allem der Einsatz von Metronidazol wurde in der Literatur immer wieder als effektiv beschrieben [Coskum 2004, Dummer 1999, Kano 1992, Gupta 2014, Dar 2007]. Für zwei weitere Antibiotika - Minozykline als auch Roxithromycin - gibt es Hinweise auf

ein gutes Ansprechen in der Therapie der orofazialen Granulomatose [Stein1999, Veller 1992, Hazey 2009, Oliver 1991, Gupta 2014, Ishiguro 2008].

## **8.7 Diät**

Aufgrund der Tatsache, dass immer wieder vermutet wurde, dass Nahrungsmittelallergien eine Rolle in der Pathogenese der idiopathischen orofazialen Granulomatose spielen könnten, gibt es auch einige Studiendaten zu Diäten als Therapie der orofazialen Granulomatose. Hierbei handelt es sich um eine Zimt und benzoatfreie Diät, eine Phenolsäurearme Diät bzw. eine Diät bei der Lebensmittel vermieden werden, welche eine Kreuzreaktion mit Weißbirke, Gräsern, Beifuß, Ragweed und Latex aufweisen [Campell 2 x 2013, White 2006]. Aufgrund methodischer Limitierungen der Studien kann derzeit allerdings keine sichere Aussage zur tatsächlichen Effektivität dieser Therapien getroffen werden [Al Hamad 2015]

## **8.8 Chirurgische Therapie**

Besonders bei chronischen Verlauf kann es zu einer Induration des ödematösen Gewebes und damit zu einer permanenten Schwellung kommen [Ziem 2000]. Diese permanente Schwellung stellt erwartungsgemäß nicht nur ein kosmetisches Problem inklusive einer deutlichen bzw. massiven Beeinträchtigung der Lebensqualität dar [Zitat Somech 2001], sondern kann auch zu Sprach- und Eßstörungen führen [Mignogna 2003]. Chirurgische Eingriffe (Cheiloplastik) sollten schweren und entstellenden Formen, sowie Patienten mit einer durch die Erkrankung hervorgerufenen Funktionseinschränkung vorbehalten bleiben [Van der Waal 2002, Banks 2012, Kruse-Losler 2005, Glickman 1992]. Zudem sollten chirurgische Eingriffe nicht während der aktiven Phase der Erkrankung erfolgen [Grave 2009]

Eine weitere operative Intervention stellt die subtotale Dekompression des N. facialis bei Patienten mit Fazialisparese dar [Feng 2014]. Bei 44 Patienten mit rezidivierender Fazialisparese und MRS wurde bei 31 Patienten eine Dekompression des N. facialis durchgeführt. Nur bei einem einzigen Patient kam es zu einer nochmaligen gleichseitigem Rezidiv einer Fazialisparese.

Medikament	Dosierung	Referenz
Clofazimin	100-300 mg/d	Sciubba 2003, Podmore 1986, Fernandez-Freire 2005
Methotrexat	5-10 mg/w	Leicht 1989, Tonkivc
Fumaderm	170-270 mg/d	Kleine 2011, Breuer 2005
Roxithromycin	150-300 mg/d	Ishiguro, Inuo
Minozyklin	100 mg/d	Veller
Metronidazol	750-100 mg/d	Coskun, Miralles, Kano
Hydroxycloquin	200mg/d	Allen CM
Tranilast	200-400 mg/d	Chiba

**Tabelle 4:** Dosierung alternativer Therapieoptionen [modifiziert nach Banks]

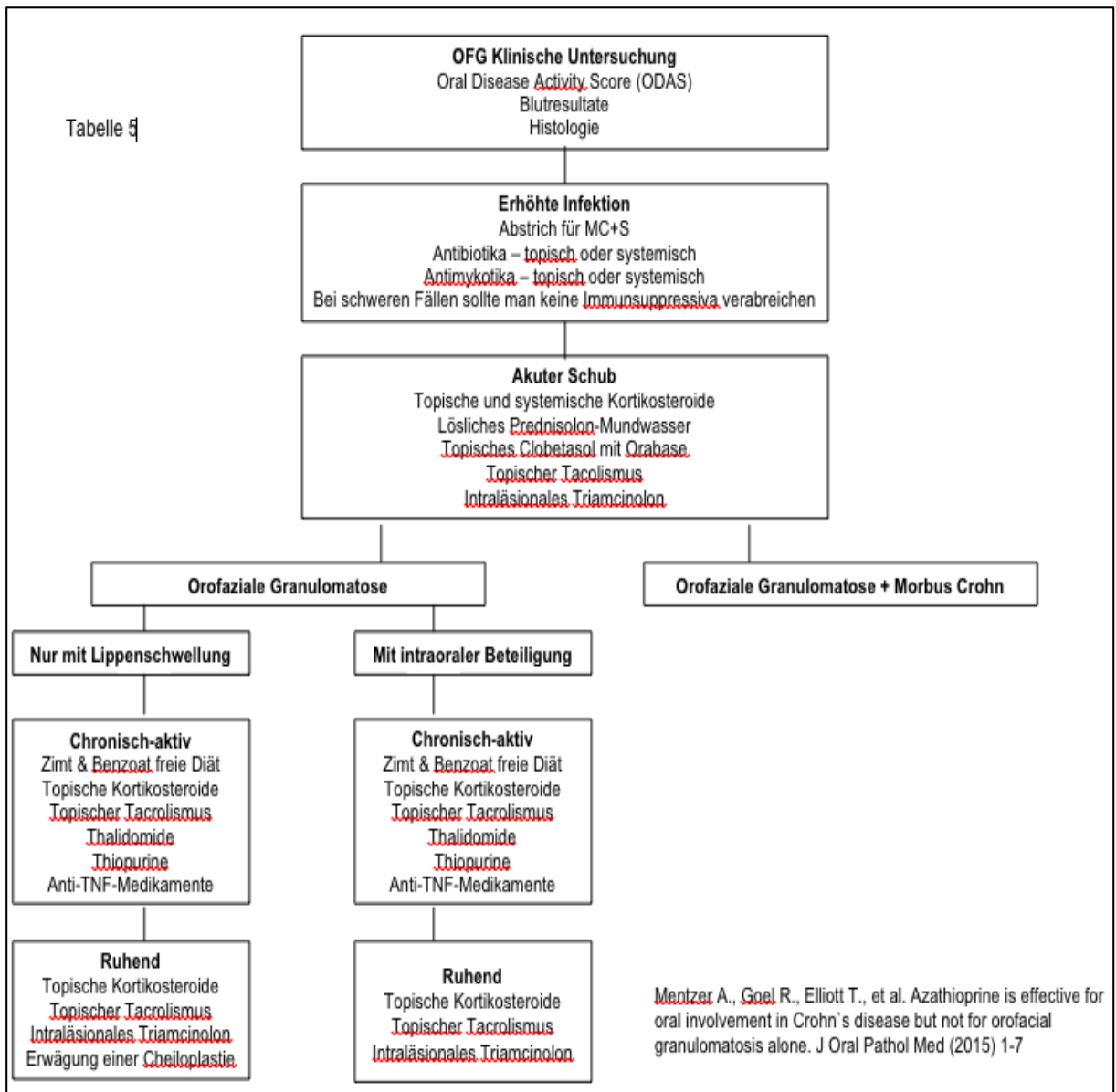


Abb 6: Therapiealgorithmus

## 9. Konklusion

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die idiopathische orofaziale Granulomatose eine seltene Erkrankung, eine sogenannte orphan disease, mit einer bislang weitgehend ungeklärten Pathogenese darstellt. Bei orofazialen Schwellungen unklarer Genese sollte immer auch die idiopathische orofaziale Granulomatose in Betracht gezogen werden und eine entsprechende Diagnostik zum Ausschluss anderer Erkrankungen erfolgen. Die Therapie der idiopathischen orofazialen Granulomatose bleibt auch am Beginn des 21. Jahrhunderts eine Herausforderung, wenngleich einige interessante neue Therapieansätze in den letzten Jahren beobachtet werden konnten.

## 10. Referenzen

- Al-Hamad A, Porter S, Fedele S: Orofacial granulomatosis, *Dermatol Clin* 2015; 33: 433-46.
- Apaydin R, Bilen N, Bayramgürler D, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in a patient with Melkersson- Rosenthal syndrome using polymerase chain reaction. *BJD* 142 (2000) 1251- 1252
- Apaydin R, Bahadir S, Kaklikkaya N et al. Possible role of Mycobacterium tuberculosis complex in Melkersson Rosenthal syndrome demonstrated with Gene probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 94-9.
- Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 203-21.
- Al-Hamad A, Porter S, Fedele S: Orofacial granulomatosis, *Dermatol Clin* 2015; 33: 433-46.
- Allen CM, Camisa C, Hamzeh S, et al. Cheilitis granulomatosa: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 444-50.
- Armstrong DK, Biagioni P, Lamey PJ, et al. Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermatitis* 1997; 8: 35-8
- 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.
- Ates O, Yoruk O. Unilateral anterior uveitis in Melkersson-Rosenthal Syndrome: a case report. *J Int Med Res* 2006; 34: 428-32.
- Al Johani K, Moles DR, Hodgson T, et al Orofacial granulomatosis: clinical features and long-term outcome of therapy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 611-20.
- Alawi F. An update on granulomatous diseases of the oral tissues. *Dent Clin N Am* 2013; 57: 657-71.
- Alajbeg I, Rogulj AA, Huntinec Z. Orofacial granulomatosis treated with intralesional triamcinolone. *Acta Dermatovenerol Croat* 2011; 19: 165-9.
- 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.
- Bansal R, Jain A, Mittal S. Orofacial tuberculosis: Clinical manifestations, diagnosis and management. *J Family Med Prim Care* 2015; 4: 335-41.
- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361: 1111–18.

- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012; 380: 1590-605.
- Bhattacharya M, Rajeshwari K, Sardana K, Gupta P. Granulomatous cheilitis secondary to tuberculosis in a child. *J Postgrad Med* 2009; 55: 190-2.
- Bigata X, Ribera M, Bielsa I, Ferrandiz C. Adverse granulomatous reaction after cosmetic dermal silicone injection. *Dermatol Surg* 2001; 27: 198-200.
- Blinder D, Yahatom R, Taicher S. Oral manifestations of sarcoidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 83: 458-61.
- Bouaziz A, Le Scanff J, Chapelon-Abric C, Varron L, Khenifer S, Gleizal A, Bentz MH, Barthel A, Valerye D, Seve P and the Groupe Sarcoidose francophone. Oral involvement in sarcoidosis: report of 12 cases. *Q J Med* 2012; 105: 755-767.
- Babu K, Gundannavar PV, Satish V, Prabhakaran VC. Melkersson-Rosenthal syndrome in a patient with tubercular panuveitis. *Indian J Ophthalmol* 2010; 58: 78-80.
- Belliveau MJ, Kratky V, Farmer J. Melkersson Rosenthal syndrome presenting with isolated bilateral eyelid swelling: a clinicopathologic correlation. *Can J Ophthalmol* 2011; 46: 286
- Bakr F, Webber N, Fassih H, et al Primary and secondary intralymphatic histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 927-33.
- Banks T, Gada S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis. *Brit J Dermatol* 2012; 166: 934-7.
- Bacci C, Valente ML. Successful treatment of cheilitis granulomatosa with intralesional injection of triamcinolone. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2010; 24: 363-4.
- Banks T, Gada S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis. *Brit J Dermatol* 2012; 166: 934-7.
- Barry O, Barry J, Langan S, Murphy S, Fitzgibbon J, Lyons JF. Treatment of granulomatous cheilitis with infliximab. *Arch Dermatol* 2005, 141: 1080-2.
- Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology*. 1999; 116: 22-28.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605
- Cardoso H, Nunes AC, Carneiro F, Tavela Veloso F. Successful infliximab therapy for oral Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 337-8.
- Breuer K, Gutzmer R, Völker B et al. Therapy of noninfectious granulomatous skin diseases with fumaric acid esters. *Br J Dermatol* 2005; 152:1290-1295

Campbell H, Escudier MP, Brostoff J, et al. Dietary intervention for oral allergy syndrome as a treatment in orofacial granulomatosis: a new approach? *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 517–22.

Campbell HE, Escudier MP, Milligan P, et al. Development of a low phenolic acid diet for the management of orofacial granulomatosis. *J Hum Nutr Diet* 2013;26:527–37.

Coskun B, Saral Y, Cicek D, et al. Treatment and follow-up of persistent granulomatous cheilitis with intralesional steroid and metronidazole. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 333–5.

Chiba M, Kobayashi M, Shiohara T, Nagashima M. Successful treatment of cheilitis granulomatosa with potent inhibitors of mediator release – possible involvement of mast cells in the pathogenesis. *Nihon Hifuka Gakki Zasshi* 1989; 99:883–9.

Cabero-Gomez JA, Echazabal-Santana N, Real-Gonzalez Y, et al. Hereditary Melkerssoon Rosenthal syndrome and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2005; 11: 364-6.

Campbell HE, Escudier MP, Patel P, Challacombe SJ, Sanderson JD, Lomer MCE. Review article: cinnamon- and benzoate-free diet as primary treatment of orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 687-701.

Campbell HE, Escudier MP, Brostoff J et al. Dietary intervention for oral allergy syndrome as a treatment in orofacial granulomatosis: a new approach? *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 517-22.

Chu Z, Liu Y, Zhang H, Zeng W, Geng S. Melkerssoon-Rosenthal Syndrome with Genitalia Involved in a 12-Year-Old Boy. *Ann Dermatol*. 2016; 28: 232-6.

Chen X, Jacobiec FA, Yadav P, Werich XQ, Fay A. Melkerssoon-Rosenthal syndrome with isolated unilateral eyelid edema: an immunopathologic study. *Ophtal Plast Reconstr Surg* 2014 [epub ahead of print]

Cockerham KP, Hidayat AA, Cockerham GC, et al Melkerssoon-Rosenthal syndrome: new clinicopathologic findings in four cases. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 227-32

Cockerham KP, Hidayat AA, Cockerham GC, et al. Melkerssoon-Rosenthal syndrome: new clinicopathologic findings in 4 cases. *Arch Ophtalmol* 2000; 118: 227-32.

Cocuroccia B, Gubinelli E, Annessi G, Zambruno G, Girolomoni G. Persistent unilateral orbital and eyelid oedema as manifestation of Melkerssoon-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2005; 19: 107-11.

Campbell H, Escudier M, Patel P, Nunes C, Elliott TR, Barnard K, Shirlaw P, Poate T, Cook R, Milligan P, Brostoff J, Mentzer A, Lomer MC, Challacombe SJ, Sanderson JD. Distinguishing orofacial granulomatosis from Crohn's disease: two separate disease entities? *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 2109-15.

Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, et al. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perianal Crohn's disease. *Gut* 2000; 47:436-40.

Cusano F, Lamparelli A, Errico A, Errico G. Melkersson-Rosenthal syndrome. A case treated with clofazimine. *Minerva Stomatol.* 1991; 40 :569-72.

Coskum B, Saral Y, Cicek D, Akpolat N. Treatment and follow-up of persistent granulomatous cheilitis with intralesional steroid and metronidazole. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 333-5.

De Quatrebarbes J., Cordel N., Bravard P., et al. Miescher`s cheilitis and lymphocytic clonal expansion: 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 131 ( 1 Pt 1) (2004) 55-571

Dheda K, Barry CE, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet* 2016; 3887: 1211-26.

Dar NR, Raza N, Nadeem A, Manzoor A. Granulomatous cheilitis: sustained response to combination of intralesional steroids, metronidazole and minocycline. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2007; 17: 566-7.

Dummer W, Lurz C, Jeschke R, et al. Granulomatous cheilitis and Crohn`s disease in a 3-year-old boy. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 39–42.

Eustace K, Clowry J, Kirby B, et al. Thalidomide in the treatment of refractory orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol* 2014; 17: 423–5.

Emanuel PO, Lewis I, Gaskin B, Rosser P, Angel N. Periocular intralymphatic histiocytosis or localized Melkersson-Rosenthal syndrome? *J Cutan Pathol* 2015; 42: 289-94.

Eng HL, Lu SY, Yang CH, Chen WJ. Oral tuberculosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 1996; 81: 415-20

Eisenbud L, Hymowitz SS, Shapiro R. Cheilitis granulomatosa. *Oral Surg* 1971; 32: 384-9.

El-Hakim M, Chauvin P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of six new cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:1114-7.

Elliott T, Campbell H, Escudier M, Poate T, Nunes C, Lomer m, Mentzer A, Patel P, Shirlaw P, Brostorff J, Challacombe S, Sanderson J. *J Oral Pathol Med* 2011 40:14-19.

Facchetti F, Signorini S, Majorana A, et al. 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: 519-22.

Franz R, Andres C. Cheilitis granulomatosa und Melkersson-Rosenthal- Syndrom. Intralymphatische Histiocytose als wertvoller diagnostischer Hinweis. *Pathologe* 2014;35:177-81.

Freysdottir J., Zhang S., Tilakaratne WM., et al. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn`s disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm Bowel Dis* 13(4) (2007) 439-445

Fedele S, Fung PP, Bamashoumos N, Petrie A, Porter S. Long-term effectiveness of intralesional triamcinolone acetonide therapy in orofacial granulomatosis; an observational cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 170: 794-801.

- Feng S, Yin J, Li J, Song Z, Zhao G. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients. *Acta Oto-Laryngologica* 2014; 134: 977-81.
- Fernandez Freire LR, Serrano Gotarredona A, Bernabeu Wittel J et al. Clofazimine as selective treatment for granulomatous cheilitis. *J Drugs Dermatol* 2005; 4: 374-7.
- Glickman LT, Gruss JS, Birt BD et al. The surgical management of Melkersson–Rosenthal syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89:815–21.
- Gupta A, Singh H. Granulomatous cheilitis: successful treatment of two recalcitrant cases with combination drug therapy. *Case Rep Dermatol Med*. 2014; 2014:509262. doi: 10.1155/2014/509262.
- Gibson J, Wray D. Human leukocyte antigen typing in orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1119-21.
- Gordon KD, Brice G, Walker Y, Pollok R, Mortimer P, Slater C. Genital lymphoedema due to ano-genital granulomatosis. *Int J STD AIDS* 2013; 24: 149-151.
- Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis – a 20-year review: *Oral Dis* 2009; 14: 46-51.
- Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis – a 20-year review: *Oral Dis* 2009; 14: 46-51.
- Guttman-Yassky E, Weltfriend S, Bergmann R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *Eur J Acad Dermatol Venerol* 2003; 17: 344-7.
- Guerrieri C, Ohlsson E, Rydén G, Westermarck P. Vulvitis granulomatosa: a cryptogenic chronic inflammatory hypertrophy of vulvar labia related to cheilitis granulomatosa and Crohn's disease. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 352-359.
- Gottwald W. Melkersson-Rosenthal Syndrom. Teil 1. Klinisches Bild, Diagnose. *Fortschr Med* 1981;99:249–52.
- Guntinas-Lichius O, Sittel C. Diagnostik von Erkrankungen und der Funktion des N. facialis. *HNO* 2004; 52: 1115-32.
- Greene RM, Rogers RS III, Melkersson Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J am Acad Dermatol* 1989; 21: 1263-70.
- Grosshans E, Pfeffer S. Melkersson-Rosenthal syndrome. Miescher granulomatous cheilitis. *Ann Dermatol Venerol* 1991; 118:245-51.
- Gabe SM, Bjarnason I, Tolou-Ghamari Z et al (1998). The effect of tacrolimus (FK506) on intestinal barrier function and cellular energy production in humans. *Gastroenterology* 1998; 115: 67– 74.
- Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis – a 20 year review. *Oral Dis* 2009; 15: 46-51.

Gupta A, Narwal A, Singh H. Primary Labial Tuberculosis: A Rare Presentation. *Ann Med Health Sci Res.* 2014 Jan; 4:129-31

Gaya DR, Aitken S, Fennell J, Satsangi J, Shand AG. Anti-TNF-alpha therapy for orofacial granulomatosis: proceed with caution. *Gut* 2006; 55: 1524-5.

Gaudio A, Corrado A, Santoro N, Maruotti N, Cantatore FP. Melkersson-Rosenthal syndrome in a patient with psoriatic arthritis receiving etanercept. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013; 26:229-33

Hagen JW, Swoger JM, Grandinetti LM. Cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Dermatol Clin* 2015; 33: 417-31.

Hallett J, Mitchell B. Melkersson-Rosenthal syndrome. *Am J Ophthalmol* 1968;65:542-4.

Haneke E. Cheilitis granulomatosa bei M Crohn und Melkersson-Rosenthal- Syndrom. *Dtsch Z Mund-, Kiefer- Gesichtschir* 1985; 9: 232-234.

Haneke E. Krankheiten der Mundschleimhaut. In Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH. *Histopathologie der Haut*; Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 2003; Kapitel 20; pp 440-1.

Handa S, Saraswat A, Radotra B., et al. Chronic macrocheila: a clinico-pathological study of 28 patients. *Clin Exp Dermatol* 28(3) (2003) 245-50.

Hazey MA, Van Norman AJ, Armistead DL. Melkersson-Rosenthal Syndrome with migraine-like headaches treated with minocycline: a case report and review of the literat  
Harworth RJ, MacFadyen EE, Ferguson MM. Food intolerance in patients with orofacial granulomatosis. *Hum Nutr Appl Nutr* 1986; 40: 447-56.

ure. *W V Med J.* 2009; 105: 15-7.

Hegarty A, Hodgson T, Porter S. Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 576-85.

Heinz C, Weinmann I, Heiligenhaus A, Altmeyer P Steuhl KP. Bilateral conjunctival lesions in Melkersson-Rosenthal syndrome. *Br J Ophtalmol* 2001; 85: 1267-68.

Hornstein OP. Melkersson Rosenthal Syndrome. A neuro-cutaneous disease of complex origin. *Curr Problem Dermatol* 1973; 5: 117-56.

Ilnyckyj A, Aldor TA, Warrington R, Bernstein CN. Crohn's disease and the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Can JGastroenterol* 1999;13: 152-154.

Inui S, Itami S, Katayama I. Granulomatous cheilitis successfully treated with roxithromycin. *J Dermatol* 2008; 35: 244-5.

Ishiguro E, Hatamochi A, Hamasaki Y et al. Successful treatment of granulomatous cheilitis with roxithromycin. *J Dermatol* 2008; 35: 598-600.

- Ivanyi L, Kirby A, Zarkzewska JM. Antibodies to mycobacterial stress protein in patients with orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med* 22(7) (1993) 320-322
- Jansen T, Grabbe S (2007) Therapie der Cheilitis granulomatosa mit Fumarsäureestern: Ergebnisse einer prospektiven nichtkontrollierten Studie. *Akt Dermatol* 2007; 33: 72–75
- Kambil SM, Bhat RM, Dandakeri S, Bisen N. Granulomatous cheilitis with granulomatous vulvitis: a rare association. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;
- Kano Y, Shiohara T, Yagita A et al. Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 629–30.
- Kakimoto C, Sparks C, White AA. Melkersson-Rosenthal syndrome: a form of pseudoangioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 185-9.
- Kakiski OK, Kechagia AS, Karkisis IA, Rafailidis PI, Falagas ME. Tuberculosis of the oral cavity: a systematic review. *Eur J Oral Sci* 2010; 118: 103-9.
- Kavala M, Südogan S, Can B, Sarigül S. Granulomatous cheilitis resulting from a tuberculoide. *Inter J Dermatol* 2004, 43: 524-7.
- Kasamatsu A, Kanazawa H, Watanabe T, Matsuzaki O. Oral sarcoidosis: Report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:1256-1259.
- Kilic A, Gül U, Gonül M, Soylu S, Cakmak SK, Demiriz M. Orofacial Tuberculosis of the lip: a case report and review of the literature. *Inter J Dermatol* 2009; 48: 178-80.
- Kleine R, Bröhl L, Amon U. Fumarsäureestertherapie bei einer jungen Patientin mit ausgeprägter Cheilitis granulomatosa. *Hautarzt* 2011 · 62:940–942
- Knopf B, Schaarschmidt H, Wollina U. Monosymptomatic Melkersson-Rosenthal syndrome with subsequent vulvitis and perivulvitis granulomatosa. *Hautarzt* 1992; 43: 711-713.
- Kolokotronis AE, Belazi MA, Haidemenos G, Zaraboukas TK, Antoniadis DZ. Sarcoidosis: oral and perioral manifestations. *Hippokratia* 2009; 13. 119-121.
- Kolokotronis A, Antoniadis D, Trigonidis G, et al. Granulomatous cheilitis: a study of six cases. *Oral Dis* 1997; 3:188-92.
- Kuok SS, Ranli N, Tan CT, Goh KJ. Melkersson-Rosenthal syndrome with involvement of the masticatory muscles. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 130: 8-10.
- Kruse-Losler B, Presser D, Metze D et al. Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson–Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1085–91.
- Langevitz P, Engelberg JS, Tsur H et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: an oligosymptomatic form. *Southern Med J* 1986; 79: 1159-60.
- Lau YN, Fleming CJ, Evans AT. Intralymphatic granulomas in orofacial granulomatosis. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 343-5.

LeBoit PE. Histologic features of cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease): study of cases both with and without systemic involvement. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 201-6.

Leicht S, Youngberg G, Modica L. Melkersson-Rosenthal syndrome: elevations in serum angiotensin converting enzyme and results of treatment with methotrexate. *South Med J* 1989; 82: 74-6.

Leao JC, Hodgson T, Scully C, Porter S. Review article: orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1019-27.

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: 213-217.

Lazarov A, Kidron D, Tulchinsky Z, et al. Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 117-20.

Lim SH., Stephens P., Cao QX., et al. Molecular analysis of T cell receptor beta variability in a patient with orofacial granulomatosis *Gut* 40 (5) (1997) 683- 686

Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol* 2013 December 14; 19: 8571-8579.

Lazzerini M, Martelossi S, Cont G, Bersanini C, Ventura G, Fontana M, Zuin G, Ventura A, Taddio A. Orofacial granulomatosis in children: think about Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 338-41

Lowry TR. Sarcoidosis of the nasal ala and the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:142.

Lindelof P, Eklund A, Liden S. Kveim test reactivity in Melkersson-Rosenthal syndrome (cheilitis granulomatosa). *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1985; 65: 433-45.

Liu HG, Hua B, Dai W et al. Spirochetes in the cheilitis granulomatosa and sarcoidosis. *Natl Med J China* 1993; 73: 142.

Liu H, Zheng L, L H Spirochetes – the possible etiological factor of the cheilitis granulomatosa. *Chin Med Sci J* 2001; 16: 52-5.

Lygidakis C, tsakanikas C, Ilias A, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in four generations. *Clin Genet* 1979; 15:189-92.

Lynde CB, Bruce AJ, Orvidas LJ et al. Cheilitis granulomatosa treated with intralesional corticosteroids and anti-inflammatory agents. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e101-2.

- Melkersson E. Case of recurrent facial paralysis with angioneurotic oedema. *Hygiea* 1928; 90: 737.
- McCartan BE, Healy CM, Creary CE, et al. Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Dis* 2011; 17: 696-704.
- Meisel-Stosiek M, Hornstein OP, Stosiek N. Family study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Some hereditary aspects of the disease and review of the literature. *Acta Derm Venereol* 1990; 70: 221-6.
- Miescher G. Über essentielle granulomatöse Makrocheilie (Cheilitis granulomatosa). *Dermatologica* 1945; 91: 57-85.
- 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: 323-4.
- McKenna KE, Walsh MY, Burrows D. The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1994; 131: 921-2.
- Morales C, Penarrocha M, Bagan JV, et al. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 260-4.
- Müllegger RR, Weger W, Zöchling N, 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: 1502-6.
- McCartan BE, Healy CM, Creary CE, et al. Characteristics of patients with orofacial granulomatosis. *Oral Dis* 2011; 17: 696-704.
- Makatsori M, Manson AL, Gurugamai P, Wakelin S, Seneviratne SL. Penile granulomatosis presenting as pseudoangioedema. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; 45: 111-79:799-801.
- Marcovall J, Penin RM. Histopathological features of orofacial granulomatosis. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 194-200.
- Mentzer A, Goel R, Elliott T, Campbell H, Hullah E, Patel P, Challacombe S, Escudier M, Sanderson JD. Azathioprine is effective for oral involvement in Crohn's disease but not for orofacial granulomatosis alone. *J Oral Pathol Med*. 2016; 45: 312-8.
- Moretti AJ, Fiocchi MF, Flaitz CM. Sarcoidosis Affecting the Periodontium: A Long-Term Follow-Up Case. *J Periodontol* 2007;78:2209-15.
- Muller-Quernheim J, Schurmann M, Hofmann S, et al. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 391-414.
- Martini MZ, Galletta VC, Pereira EM et al. Orofacial granulomatosis of the lip: a report of 2 cases with histological and immunohistochemical analyses and intralesional corticotherapy. *Minerva Stomatol* 2010; 59: 579-81.

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. Orofacial granulomatosis with gingival onset. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 692-6.

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, et al. Effectiveness of small-volume intralesional, delayed -release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 265-8.

Mignogna MD, Pollio A, Leuci S, et al. Clinical behaviour and long-term therapeutic response in orofacial granulomatosis patients treated with intralesional triamcinolone acetonide injections alone or in combination with topical pimecrolimus 1%. *J Oral Pathol Med* 2013; 42: 73-81.

Medeiros M Jr, Araujo MI, Guimaraes NS, et al. Therapeutic response to thalidomide in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 421-4.

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.

Miralles J, Barnadas MA, de Moragas JM. Cheilitis granulomatosa treated with metronidazole. *Dermatology* 1995; 191: 252-3.

Ni Riordain R, Meaney S, McCreary C. Impact of chronic oral mucosal disease on daily life: preliminary observations from a qualitative study. *Oral Dis.* 2011, 17: 265-9.

Neville B, Dam D, Allen C, Bouquot J. Allergies and immunologic disorders. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 2nd Edn. WB Saunders Co.: Philadelphia, PA 2002; pp 294-7.

Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1324-30.

Neuhof J, Fritsch P. Cheilitis granulomatosa (Melkersson-Rosenthal syndrome): treatment with clofazimine. *Hautarzt* 1984; 35: 459-63.

Nabatian AS, Shah KN, Iofel E, Rosenberg S, Javidian P, Pappert A, et al. Asymptomatic granulomatous vulvitis and granulomatous cheilitis in childhood: the need for Crohn disease workup. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 100-101. Wickramasinghe N, Gunasekara CN, Fernando WS, Hewavisenthi J, de Silva HJ. Vulvitis granulomatosa,

Nozicka Z. Endovasal granulomatous lymphangitis as a pathogenetic factor in cheilitis granulomatosa. *J Oral Pathol* 1985; 14: 363-5.

Oliver AJ, Rich AM, Reade PC, et al. Monosodium glutamate-related orofacial granulomatosis. Review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 560-4.

Olivier V, Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. Cheilitis granulomatosa in a child. *Arch Pediatr.* 2000; 7: 274-7

Odeka EB, Miller V. Thalidomide in oral Crohn's disease refractory to conventional medical treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 250-1.

Okudo J., Oluyide Y., Melkersson-Rosenthal Syndrome with orofacial swelling and recurrent lower motor neuron facial nerve palsy: a case report and review of the literature. *Cases reports in Orolaryngology* 2015; doi.org/10.11555/2015/214946

Pierre- Filho P de TP, Rocha EM, Natalino R, Cintra ML, Caldato R. Upper eyelid edema in Melkersson-Rosenthal-syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32:439-40.

Pachor ML, Urbani G, Cortina P, et al. Is the Melkersson-Rosenthal syndrome related to exposure to food additives? A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 393-5.

Patel P, Brostoff J, Campbell H, et al. Clinical evidence for allergy in orofacial granulomatosis and inflammatory bowel disease. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 26.

Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A, et al. Orofacial granulomatosis: a possible allergic basis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23: 235-42.

Pryce DW, King CM. orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 384-6.

Pierre- Filho P de TP, Rocha EM, Natalino R, Cintra ML, Caldato R. Upper eyelid edema in Melkersson-Rosenthal-syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2004; 32:439-40.

Petti S, Polimenti A, Berloco PB, Scully C. Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Oral Dis* 2013; 19: 18-36.

Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 29-37.

Pruim B, Strutton G, Congdon S, Whitehead K, Donaldson E. Cutaneous histiocytic lymphangitis: an unusual manifestation of rheumatoid arthritis. *Australas J Dermatol* 2000; 41: 101-

Perez- Calderon R, Gonzalo-Garijo MA, Chaves A, de Argila D. Cheilitis granulomatosa of Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with intralesional steroid injections. *Allergol Immunol* 2004; 32: 36-8.

Peitsch WK, Kemmler N, Goerdts S, Goebler M. Infliximab: a novel treatment option for refractory orofacial granulomatosis. *Acta Derm Venerol* 2007; 87: 265-6.

Podmore P, Burrows D. Clofazimine – an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher cheilitis. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 173-8.

Rawlings NG Valenzuela AA, Allen LH, Heathcote JG. Isolated eyelid edema in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case series. *Eye* 2012; 26: 163-6

Rajah K, Oliver MR, McLeod L, Orchard D, Leal M. Unusual manifestations of a common gastrointestinal disorder. *J Paediatr Child Health* 2014; 50: 158-160.

- Requena L, El-Shabrawi-Caelen L, Walsh SN, et al. Intralymphocytic histiocytosis. A Clinopathologic study of 16 cases. *Am J Dermatopathol* 2009; 31: 140-51.
- Rhodes EL, Stirling GA. Granulomatous cheilitis. *Arch Dermatol* 1965; 92: 40-4
- Rieger E, Soyer HP, Leboit PE, Metze D, Slovak R, Kerl H. Reactive angioendotheliomatosis or intralymphatic histiocytosis? An immunohistochemical and ultrastructural study in two cases of intravascular histiocytic proliferation. *Br J Dermatol* 1999; 140: 497-.
- Rawlings NG Valenzuela AA, Allen LH, Heathcote JG. Isolated eyelid edema in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case series. *Eye* 2012; 26: 163-
- Reed BE, Barrett AP, Katelaris C et al. Orofacial sensitivity reactions and the role of dietary components. Case reports. *Aust Dent J* 1993; 38: 287-91.
- Riggio MP., Gibson J., Lennon A., et al. Search for Mycobacterium paratuberculosis DNA in orofacial granulomatosis and oral Crohn`s disease tissue by polymerase chain reaction. *Gut* 41(5) (1997) 646-650
- Ronnbom L, Forsum U, Evrin PE, et al. Intralesional T lymphocyte phenotypes and HLA-DR expression in Melkersson-Rosenthal syndrome. *International J of Oral Maxillofacial Surg* 1986; 15: 614-9.
- Ramesh V. Orofacial granulomatosis due to tuberculosis *Pediatric Dermatol* 2009; 26: 108-9.
- Requena C, Requena L, Alegre V, Serra C, Llombart B, Nagore E, Guillen C, Sanmartin O. Adverse reactions to silicone simulating orofacial granulomatosis. *J Eur Acad Derm Venerol* 2015; 29: 998-1001.
- Rosenthal C. Klinisch erbbiologischer Beitrag zur Constitutions-Pathologie: Gemeinsames Auftreten von rezidivierender familiärer Fazialislähmung, angioneurotischem Gesichtsoedem und Lingua plicata Arthrimusfamilien: *Ztschr Neurol Psych* 1932; 131: 475.
- Ratzinger G, Sepp N, Vogetseder W, Tilg H. Cheilitis granulomatosa and Melkersson-Rosenthal syndrome: evaluation of gastrointestinal involvement and therapeutic regimens in a series of 14 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007; 21:1065-70.
- Ruiz Villaverde R, Sánchez Cano D. Successful treatment of granulomatous cheilitis with adalimumab. *Int J Dermatol.* 2012 Jan; 51: 118-20.
- Revuz J, Guillaume JC, Janier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 923-7.
- Rintala A, Alhopuro S, Ritsila V et al. Cheilitis granulomatosa. The Melkersson-Rosenthal syndrome. *Scand J Reconst Surg Hand Surg* 1973; 7: 130-6
- Ratzinger G, Sepp N, Vogetseder W, Tilg H. Cheilitis granulomatosa and Melkersson-Rosenthal syndrome: evaluation of gastrointestinal involvement and therapeutic regimens in a series of 14 patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007; 21:1065-70.

Ridder GJ, Fradis M, Löhle E. Cheilitis granulomatosa Miescher: treatment with clofazimine and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110: 964-7.

Safa G, Joly P, Boullie MC, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by thalidomide. 2 cases. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 609–11

Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WM, et al. Genetics of Inflammatory bowel disease. *Gut* 1994; 35: 696-700.

Stein SL, Mancini CAJ. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: Successful management with combination steroid and minocycline therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 746-8.

Savage NW, Barnard K, Shirlaw PJ, et al. Serum and salivary n IgA antibody responses to *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in orofacial granulomatosis and Crohn`s disease. *Clin Exp Immunol* 135(3) ( 2004) 483-9

Shapiro M, Peters S, Spinelli HM. Melkersson-Rosenthal syndrome in the periocular area: a review of the literature and case report. *Ann Plast Surg* 2003; 50: 644-

Sweatman MC, Tasker R, Warner JO, et al. Orofacial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy* 1986; 16:331-8.

Sabroe RA, Kennedy CT. facial granulomatous lymphedema and syringomyelia. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 72-4.

Sbano P, Rubegni P, Risulo M, De Nisi MC, Fimiani M. A case of idiopathic granulomatous cheilitis and vulvitis. *Int J Dermatol* 2007;46: 720-721

Saalman R, Sundell S, Kullberg-Lindh C, Lövsund-Johannesson E, Jontell M. Long-standing oral mucosal lesions in solid-organ-transplanted children – a novel clinical entity. *Transplantation* 2010; 25: 325-328.

Senet P, Bachelet H, Ollivaud L, Vignon-Pennamnen D, Duberet L. Minocycline for the treatment of cutaneous silicone granulomas. *Br J Dermatol* 1999; 140: 985-7.

Shams MG, Motamed MHK, Azizi T. Orofacial granulomatosis of the lower lip and cheek: report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104: e42-e44.

Soto AS, Valentin PL, Gonzilez LMR, Santa Cruz CS, Hernfindez AV. Oral sarcoidosis with tongue involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83: 668-71.

Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: Presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Med* 2003; 32: 576-85.

Sakuntabhai A, MacLeod RI, Lawrence CM. Intralesional steroid injection after nerve block in orofacial granulomatosis. *Lancet* 1992, 340: 969.

Sakuntabhai A, MacLeod RI, Lawrence CM. Intralesional steroid injection after nerve block anesthesia in the treatment of orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol* 1993; 129: 477-80.

Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: Presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Med* 2003; 32: 576-85.

Sobjanek M, Michajlowski I, Zelazny I et al. What is the most effective treatment of cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome? *J Eur Acad Derm Venerol* 2010; 24: 364-5.

Sobjanek M, Wlodarkiewicz A, Zelazny I et al. Successful treatment of Melkersson-Rosenthal syndrome with dapsone and triamcinolone Injections. *J Eur Acad Derm Venerol* 2008; 22: 1028-9.

Stein J, Paulke A, Schacher B, Noehte M. An extraordinary form of the Melkersson-Rosenthal syndrome successfully treated with the tumour necrosis factor- $\alpha$  blocker adalimumab. *BMJ Case Rep.* 2014 May 14; 2014. pii: bcr2014204674. doi: 10.1136/bcr-2014-204674

Stein SL, Mancini CAJ. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: Successful management with combination steroid and minocycline therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 746-8.

Somech R, Harel A, Rothstein MS, Brazowski E, Reif S. Granulomatous cheilitis and Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 339-41.

Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:576-

Thomas P, Walchner M, Ghoreschi K, et al. Successful treatment of granulomatous cheilitis with thalidomide. *Arch Dermatol* 2003; 139: 136–8.

Tilakaratne WM, Freysdottir J, Fortune F. Orofacial granulomatosis: review on etiology and pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 191-5.

Tonkovic-Capin V, Galbraith SS, Rogers RS et al. Cutaneous Crohn's disease mimicking Melkersson–Rosenthal syndrome: treatment with methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:449–52.

Torres J, Colombel JF. Genetics and phenotypes in inflammatory bowel disease. *Lancet* 2016; 387: 98-100.

Tovaru S, Costache M, Sardella A. Primary oral tuberculosis: a case series from Bucharest, Romania. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: e41-e45

Troiano G, Dioguardi M, Giannatempo G, Laino L, Testa NF, Cocchi R, De Lillo A, Lo Muzio L. Orofacial granulomatosis; clinical signs of different pathologies. *Med Print Pract* 2015; 24: 117-22.

- 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: 225-9.
- 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: 225-9.
- Van der Waal RI, Schulten EA, van der Meij EH, et al. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with long-term follow-up – results of management. *Int J Dermatol* 2002; 41: 225-9.
- Van Kruuningen HJ, Colombel JF. The forgotten role of lymphangitis in Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 1-4.
- Vaid S, Lee YYP, Rawat S, Luthra A, Shah D, Ahuja AT. Tuberculosis in the head and neck: a forgotten differential diagnosis. *Clinical Radiology* 2010; 65: 73–81.
- Valerye D. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155-67.
- Vivas APM, Bomfin LE, Costa WL, Porta G, Alves FA. Oral granulomatosis-like lesions in liver-transplanted pediatric patients. *Oral Dis* (2014) 20, e97–e102.
- Veller Fornasa C, Catalano P, Peserico A. Minocycline in granulomatous cheilitis: experience with 6 cases. *Dermatology* 1992; 185: 220.
- Worsaae N., Christensen KC., Schiodt M., et al. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special references to their oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 54(4) ( 1982) 404-413
- White A, Nunes C, Escudier M, et al. Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-free diet. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12; 508-14.
- Wray S, Rees SR, Gibson J, et al. The role of allergy in oral mucosal diseases. *QJM* 2000; 93: 507-11.
- 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.
- Wong BJ, Hong BK, Samrao D, Kim GH, Rao NA. Grand rounds: a 49-year-old man with unilateral, non-tender left eyelid swelling. *Digital J Ophtalmol*  
doi:10.5693/djo.03.2013.09.007
- Watanabe T, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O. Intralymphatic histiocytosis with granuloma formation associated with orthopaedic metal implants. *Br J Dermatol* 2008; 158: 402-4.
- Wang EC, Chen JY, Chen YK, Lin LM. Tuberculosis of the head and neck: a review of 20 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107: 381-6

- Weinstein TA, Sciubba JJ, Levine J. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 214–6.
- White A, Nunes C, Escudier M, et al. Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-free diet. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 508–14.
- Yeatts RP, White WL. Granulomatous blepharitis as a sign of Melkersson- Rosenthal syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104:1185-90.
- Yepes JF, Jennifer Sullivan J, Pinto A. Tuberculosis: Medical management update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 98: 267-73
- Ziem PE, Pfrommer C, Goerdts S, Orfanos CE, Blume-Peytavi U. Melkersson Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 2000; 143: 860-3.
- Zimmer WM, Rogers RS III, 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.
- Zheng W, Geng S, Niu X, Yuan Y. Complete Melkersson-Rosenthal syndrome with multiple cranial nerve palsies. *Clin Exp Dermatol* 2009; 35: 272-4.
- Zbar AP, Ben-Horin S, Beer-Gabel M, Eliakim R. Oral Crohn's disease: Is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *Journal of Crohn's and Colitis* 2012; 6: 135–142.
- Zissel G, Prasse A, Muller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 390–403.