

رویکرد به بیمار مبتلا به گرانولوماتوز دهانی و صورتی (مروری بر مقالات)

دکتر عباس جوادزاده^۱ - دکتر آتس سا پاک فطرت^۱ - دکتر فرناز فلکی^۲ - دکتر سید امیر سیدی^۳

۱- دانشیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- استادیار گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

چکیده

زمینه و هدف: گرانولوم دهانی صورتی شامل گروهی از بیماریهاست که با افزایش حجم بافتهای نرم دهان و ناحیه فک و صورت با ویژگی اختصاصی التهاب گرانولوماتوز غیر کازئوز مشخص می‌شود. عبارت گرانولوم دهانی صورتی نخستین بار توسط Wiesenfeld در سال ۱۹۸۵ بیان گردید. علت دقیق گرانولوم دهانی صورتی ناشناخته است، اما عواملی را که بعضی از نظریه‌ها مطرح می‌کنند شامل آلرژی، عفونت و استعداد ژنتیکی می‌باشد. به دلیل تظاهرات کلینیکی بسیار متنوع آن تشخیص بالینی می‌تواند مشکل باشد. هدف از این مقاله مروری بحث درباره ویژگیهای کلینیکی، تشخیصهای افتراقی و مراحل درمانی گرانولومهای دهانی صورتی می‌باشد. روش بررسی: به منظور یافتن مقالات خارجی به زبان انگلیسی مرتبط، با جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیک PubMed و سایت‌های InterScience (<http://www.interscience.wiley.com>) و ScienceDirect (<http://www.sciencedirect.com>) و Google Scholar تمام مقالات موجود از سال ۱۹۵۰-۲۰۱۰ مورد بررسی قرار گرفتند. واژه‌های کلیدی به کار رفته عبارت بودند از: گرانولوماتوز دهانی صورتی، رویکرد، درمان. لازم به ذکر است که جهت یافتن مقالات فارسی از بانک اطلاعات مقالات علوم پزشکی ایران (IranMedex) استفاده شد.

یافته‌ها و نتیجه‌گیری: از آن جایی که نمای بالینی گرانولوماتوزیس دهانی صورتی به تنهایی غیر اختصاصی است معمولاً تشخیص آن برای کلینیسین مشکل آفرین است. مهمترین تشخیصهای افتراقی عبارتند از: بیماری کراون، سارکوئیدوز و عفونتها، گرچه بسیاری از شرایط و بیماریها می‌توانند با تشکیل گرانولوم همراه باشند. به منظور رسیدن به تشخیص صحیح و انجام درمان مناسب، یک بررسی جامع بالینی، آزمایشگاهی و میکروسکوپی در اغلب موارد مورد نیاز می‌باشد.

کلید واژه‌ها: گرانولوماتوز دهانی صورتی - رویکرد - درمان

پذیرش مقاله: ۱۳۹۰/۹/۱

اصلاح نهایی: ۱۳۹۰/۹/۱

وصول مقاله: ۱۳۹۰/۴/۵

نویسنده مسئول: دکتر سید امیر سیدی، گروه آموزشی بیماریهای دهان و تشخیص دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

e.mail:seyyedia871@mums.ac.ir

مقدمه

بنابراین درمان دقیق و پیش آگهی طولانی مدت آن نامشخص باقی مانده است.

در این مقاله با مروری کامل بر روی مقالات موجود، درباره نحوه برخورد، ویژگیهای کلینیکی، علل احتمالی، تشخیصهای افتراقی و مراحل درمانی گرانولومهای دهانی صورتی بحث خواهد شد.

تاریخچه: ضایعه گرانولوماتوز ناحیه دهان و صورت بدون

گرانولوم دهانی صورتی یک وضعیت بالینی و آسیب شناسی غیر شایع است. این بیماری با افزایش حجم بافتهای نرم دهان و ناحیه فک و صورت خصوصاً افزایش حجم لبها به طور عود کننده و ماندگار و با ویژگی اختصاصی التهاب گرانولوماتوز غیر کازئوز، در غیاب بیماریهای سیستمیک قابل تشخیص مثل کرون یا سارکوئیدوز مشخص می‌شود. (۱-۲)، اتیولوژی دقیق این بیماری نامشخص است،

بیماریهای گرانولوماتوز خاصی همچون بیماری کرون یا سارکوئیدوز وجود دارد. (۸)، همچنین اختلالات دیگری همچون عفونتهای قارچی عمقی، سل، انژیوادمای آلرژیک، جذام، گرانولوم و گنر و ... نیز وجود دارند که علائم بالینی مشابهی دارند و در تشخیصهای افتراقی در مورد آنها بحث خواهد شد.

تظاهرات بالینی: تظاهرات بالینی گرانولوم دهانی صورتی بسیار متغیر است و شایعترین محل درگیری لبها می باشد. نمای متداول ضایعه به صورت تورمهای عودکننده لب است که می تواند ماندگار گردد. (۱-۹)، این تورم در لمس غیر حساس است و در ابتدا نرم و غیر گوده گذار بوده و سپس قوام لاستیکی و سفت پیدا می کند. تظاهرات دیگر دهانی شامل: زخمهای دهانی، تورمهای زیر مخاطی، آویخته های مخاطی، زبان شیاردار (Lingua plica)، شقاق گوشه لب، افزایش حجم لثه، تورم و یا قرمزی صورت، فلج عصب صورتی و لنفادنوپاتی های گردنی می باشد که هر یک توصیف می گردند.

افزایش حجم لب (تورم لبی): افزایش حجم لب می تواند تنها لب بالا یا پایین و یا هر دو را مبتلا نماید. (۱۰)، تورم اغلب ماندگار است ولی می تواند عودکننده نیز باشد و در هر دوره، هفته ها تا ماهها باقی بماند. (۱۱)، تورم باعث افزایش حجم در لب و ایجاد شقاق بر روی آن می گردد (التهاب میانی لب) و در گوشه دهان نیز باعث شقاق می شود. تورم لب گوده گذار نیست و در لمس غیر حساس است و می تواند از نرم تا لاستیکی متغییر باشد (بر حسب اینکه چقدر ماندگار باشد) مخاط لب ممکن است قرمز و نمای گرانولر یا دانه دانه شدن پیدا کند. (۹-۱۲)

زخمهای دهانی: سه شکل اصلی زخمها ممکن است در گرانولوم دهانی صورتی دیده شود و شایعترین خصوصیت آنها مزمن بودن است. اکثراً زخمها به صورت کشیده و خطی در عمق وستیبول لب یا گونه و دارای لبه های برجسته و حتی تشکیل توده هایی در اطراف زخم می باشند و اغلب حاشیه قرمزی هم دارند. (۱۳-۱۵)

دومین نوع زخم که کمتر شایع هستند، شبیه آفت دارای

ارتباط با بیماری سیستمیک خاصی اولین بار در سال ۱۹۲۸ توسط ملکرسون (Melkersson) به صورت تورم دهانی- صورتی به همراه فلج عصب صورتی گزارش و توصیف شد. (۳)، همچنین در سال ۱۹۳۱ عبارت سندرم ملکرسون- روزنتال (Melkersson- Rosenthal Syndrome) برای توصیف تریاد تورم ماندگار لب و صورت، فلج عصب صورتی و زبان شیاردار توسط Rosenthal استفاده گردید (۴) و در سال ۱۹۴۵ ضایعه گرانولوماتوز لب که با تورم ماندگار لب (یک علامت از سندرم MRS) مشخص می شد توسط Meischer به نام گرانولوماتوز لبی میشر Meischer's cheilitis نامگذاری شد. (۵)

گرانولوماتوزهای دهانی با برخی شرایط سیستمیک همچون سل در سال ۱۹۵۱ (۶)، سارکوئیدوز در سال ۱۹۸۵ (۱) و بیماری کرون در سال ۲۰۰۰ نیز مطرح شد. (۷)، اما عبارت گرانولوم دهانی صورتی یا گرانولوماتوز دهانی- صورتی نخستین بار توسط eldWiesenf در سال ۱۹۸۵ به عنوان یک اصطلاح علمی بیان گردید که سندرم MRS و گرانولوماتوز لبی میشر نیز زیر گروه همین عنوان قرار گرفتند. (۱)

تعریف: گرانولوم دهانی صورتی برای توصیف التهاب گرانولوماتوز غیر کازنوز ناحیه دهان و صورت به صورت تورمهای عود کننده لبی ماندگار در غیاب هر گونه بیماری سیستمیک تشخیص داده شده به کار می رود، این ضایعه می تواند همراه با تظاهراتی همچون زخمهای دهانی، افزایش حجم لثه و نمای قلوه سنگی شدن مخاط گونه همراه باشد. (۲)، از طرفی تشکیل گرانولوما منجر به بسته شدن عروق لنفاوی و ایجاد لنف ادم و انباشت مایع میان بافتی و در نتیجه سبب تورم لبها و نواحی دیگر صورت می شود (lymphedema). گرانولوم دهانی صورتی وضعیتهایی را که قبلاً تحت عنوان سندرم Melkersson- Rosenthal و Meischer's cheilitis نامیده می شدند نیز شامل می گردد. گرانولوم دهانی صورتی پدیده ای غیر شایع است اما تشخیص موارد جدید آن امروزه در حال افزایش می باشد. (۱-۲)، اخیراً بحث هایی بر سر اینکه آیا گرانولوم دهانی صورتی یک تظاهر کلینیکی مجزا است یا یک تظاهر بالینی

اغلب قوام نرم دارند و پوست سطح آن می‌تواند اریتماتوز باشد. (۱۷)

لنفادنوپاتی گردنی: بیماران با گرانولوم دهانی صورتی شدید ممکن است لنفادنوپاتی گردنی داشته باشند که می‌تواند موضعی یا منتشر، حساس (Tender) یا غیر حساس بوده و دارای اندازه‌های متفاوتی باشد و معمولاً قوام لاستیکی دارد. (۲۱)

اپیدمیولوژی: تورم مزمن ماندگار لب یا لبها به تنهایی یا همراه با تورم صورت و یا با افزایش حجم مخاط دهان و لثه بدون شواهدی از ابتلا سایر اعضای بدن از نود سال قبل تحت عنوان گرانولوم دهانی صورتی شناخته شده است. که گاهاً مدتها بعد از ابتلا سایر اعضا هم پیدا شده که تشخیص کرون، سارکوئیدوز و یا ... را به دنبال داشته است. اخیراً شیوع ابتلا دستگاه گوارش در مناطق غیر اندمیک مانند اروپای جنوبی و آسیا و کشورهای در حال توسعه، در حال افزایش است و این امکان وجود دارد که شیوع گرانولوم دهانی صورتی که تمایل اندکی برای بروز در زنان دارد به عنوان تظاهر اولیه آنها خصوصاً در بچه‌ها و جوانان بالغ جوان افزایش یابد. (۹، ۱۲، ۱۹، ۲۲)

اتیولوژی و پاتوژنز: علت دقیق گرانولوم دهانی صورتی ناشناخته است. علت گرانولوم دهانی صورتی از همان ابتدا مورد بحث بوده و محققان علل مختلفی را بیان کرده‌اند. پنج عامل را می‌توان به عنوان اتیولوژی گرانولوم دهانی صورتی مطرح کرد. (۲۳-۲۷):

استعداد ژنتیکی

آلرژی غذایی

آلرژی به مواد دندانی

عفونت

ایمونولوژیک

ژنتیک: با مرور مقالات، اطلاعات و داده‌های کافی اثبات کننده نقش ژنتیک در گرانولوم دهانی صورتی وجود ندارد. در یک مطالعه ژنتیک فقط در ۲۳٪ موارد نقش داشته و در مطالعه دیگر شش مورد از ۴۲ مورد بوده است. (۲۸)، همچنین در مطالعه‌ای گزارش شده که ۱۰٪ از جمعیت نرمال

حدود مشخص و قرینه و سطحی هستند و در روی هر قسمت از مخاط دهان می‌توانند پدیدار شوند.

شکل دیگری از زخمها که در گرانولوم دهانی صورتی مطرح می‌شود و به واقع هم زخم هستند ولی با توصیف پوستول روی لثه ناحیه جلو، مخاط و سستیبول لبی یا کام نرم مطرح می‌شوند همان نمای پیوستوماتیت وژتان را به خود می‌گیرند و از نظر بالینی هیچ چرکی داخل آنها نیست و به واقع به خاطر مشاهده میکروسکوپی لکوسیت‌ها در داخل اپی تلیوم توصیف پوستول برای آنها به کار می‌رود و گرچه از نظر بالینی مصداق پیدا نمی‌کند. (۱۶)

تورم‌های مخاطی: مخاط گونه و لب می‌توانند متورم شوند و چینهایی با نمای قلوه سنگی (Cobble stone) ایجاد کنند که اغلب نواحی خلفی مخاط گونه را مبتلا می‌نمایند. (۱۷-۱۸)

آویخته‌های مخاطی Mucosal Tags: این آویخته‌ها که به واقع توده‌های مخاطی بدون درد اغلب در عمق و سستیبول لب یا گونه یا ناحیه رترومولر و در اطراف زخم مزمن ایجاد می‌شوند، به رنگ صورتی یا قرمز رنگ می‌باشند. (۱۷-۱۸)

افزایش حجم لثه: افزایش حجم لثه آزاد یا چسبیده می‌تواند با الگوی موضعی یا منتشر ایجاد شود. گاهی زودتر از علائم صورتی یا مخاطی ایجاد می‌شود. لثه اغلب نمای گرانولر دارد و رنگ آن متنوع از صورتی طبیعی تا قرمز می‌باشد و به ندرت با زخم همراه است. (۱۹)

شیار یا شکاف زبان: سطح پشتی زبان ممکن است شیاردار شود. (۱۸)

فلج عصب صورتی: فلج عصب حرکتی صورت ممکن است به ندرت در گرانولوم دهانی صورتی ایجاد شود. فلج به طور مشابه در اثر تشکیل گرانولوم در تنه رشته عصبی می‌تواند ایجاد شود. فلج عصب صورتی به همراه زبان شیاردار و تورم لب نشان دهنده سندرم Melkersson-Rosenthal Syndrome (MRS) می‌باشد. (۱۱-۲۰)

تورم و قرمزی صورت: تورم عودکننده در ناحیه صورت به خصوص در نواحی چانه، گونه‌ها، ناحیه دور چشم و پلکها ممکن است مشاهده گردد و در موارد نادر ممکن است همراه با هایپرتروفی لب نباشد. این تورم‌ها گوده گذار نیستند و

شکل گرفته است. این مطالعات بر روی مایکوباکتریوم توبرکلوزیس، مایکوباکتریوم پاراتووبرکلوز، *Borrelia burgdorferi*، *Saccharomyces cerevisia* و گونه‌های مختلف اسپیروکت‌ها متمرکز گردیده است. (۲۷، ۳۹-۴۶)، در یک مطالعه تحقیقاتی در ترکیه نقش مایکوباکتریوم را با استفاده از تکنیک مولکولی در شش بیمار مبتلا به گرانولوم دهانی صورتی پیدا کردند. (۴۰)، در مطالعه دیگر بالا رفتن سطح آنتی بادی نسبت به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس در هفت بیمار از ده بیمار گرانولوم دهانی صورتی گزارش شد. (۴۱) و در مطالعه دیگر حضور *S. Cerevisia* در سرم اکثر بیماران کرون نسبت به افراد نرمال افزایش داشت. (۴۲) در بعضی از تحقیقات افزایش IgA غیر اختصاصی در بزاق افراد دچار گرانولوم دهانی صورتی گزارش شد و نشان داد که غدد بزاقی در گرانولوم دهانی صورتی می‌تواند درگیر شود. (۴۲)

ایمونولوژیک: اخیراً محققان یک تجمع لنفوسیت منوکلونال را در ضایعات گرانولوم دهانی صورتی تشخیص داده‌اند و بیان کرده‌اند که می‌تواند ثانویه به تحریک آنتی ژنیک مزمن باشد و این نشان می‌دهد که محصولات سائتوکاین که توسط کلونی لنفوسیت‌ها تولید می‌شود می‌تواند دلیلی بر تشکیل گرانولوما در این ضایعات باشد. ولی مطرح کردن منشأ ایمونولوژیک گرانولوم دهانی صورتی (واکنش افزایش حساسیت وابسته به سلول) به خاطر حضور لنفوسیت‌های T helper فعال شده است که باعث ارائه گیرنده‌های IL۲ در این ضایعات می‌شود. (۴۷) در یک تحقیق تنوع مارکرهای سطح سلول‌های لنفوسیت‌های حاضر در ضایعه و همچنین تنوع گیرنده‌های T cell (RTC) بررسی شد که اختلاف معنی‌داری را با لنفوسیت‌های عروق محیطی نشان نمی‌داد و این از این نظریه که گرانولوم دهانی صورتی یک بیماری با منشأ یک آنتی ژن اختصاصی به تنهایی نیست حمایت می‌نماید. (۴۸)، اخیراً در بیماری‌های متأثر از واکنش‌های ازدیاد حساسیت، گروهی تحت عنوان بیماری‌های خود التهابی (در مقابل بیماری‌های آلرژیک و بیماری‌های خود ایمنی) مطرح شده‌اند که واکنش ازدیاد حساسیت صورت

نیز می‌تواند گرانولوم دهانی صورتی داشته باشد که نقش ژنتیک را کم رنگ می‌کند. (۲۹)، همراهی گرانولوم دهانی صورتی با HLA نیز مطالعه شده است و نتوانسته رابطه محکمی بین HLA و پاتوژن گرانولوم دهانی صورتی پیدا کند (۳۰-۳۱)، ولی در یک مطالعه رابطه معنی‌داری را بین HLA و گرانولوم دهانی صورتی گزارش کرده‌اند که در آن HLA با علل A، ۳۴٪، B، ۵۶٪ و DR، ۴۴٪ افراد مبتلا به گرانولوم دهانی صورتی در مقایسه با افراد نرمال بوده است. (۳۱)

آلرژی غذایی: مواد و افزودنیهای غذایی متعددی می‌توانند باعث گرانولوم دهانی صورتی شوند، همچنین محرکهای آنتی ژنتیکی که باعث افزایش حساسیت تاخیری می‌شوند در بیش از ۶۰٪ بیماران مبتلا به گرانولوم دهانی صورتی نشان داده شده‌اند. (۳۲)، در مطالعات مختلف نشان داد که در نُه مورد مواد غذایی مختلفی در رژیم غذایی روزانه مانند شکلاتها، کارموزین، تخم مرغ، بادام زمینی، دارچین، خمیردندانها، منوسدیم گلوتامات، الفالاکتوبرسین، بنزوئیک اسید، کوکا شروع کننده بروز تظاهرات در بیماران گرانولوم دهانی صورتی بوده است. (۲۳-۲۶ و ۳۳-۳۷)

آلرژی به مواد دندانی: سه مطالعه مجزا در مورد آلرژی به مواد دندانی گزارش شده که یک مورد در رابطه با کبالت داخل دهانی بود. (۳۸)، دو مورد دیگر مربوط به ترمیم آمالگام بود که یک مورد آن در خانم ۶۱ ساله با تورم یک سویه بافت نرم نسبت به ترمیم آمالگام که پچ تست بیمار نسبت به جیوه مثبت بود و بعد از تعویض آمالگام تورم به طور کامل بهبود یافت. (۲۶)، در بیوپسی از تورمها در هر سه بیمار، گرانولومای غیر کازئوز مشاهده شد و تست پوستی دو مورد آخر نسبت به پچ تست جیوه (ماده آمالگام) مثبت بود و پس از تعویض ماده ترمیمی آمالگام التهابها و تورم فروکش کرده بود. (۲۵)

عفونت: این عقیده که مواد میکروبیولوژیک عامل ایجاد کننده در گرانولوم دهانی صورتی می‌باشد، بر اساس همراهی عوامل عفونی در ایجاد گرانولوماتوزهای مزمن همچون بیماری کرون، سارکوئیدوز، سل، جذام و قارچهای عمقی



شکل ۱: تورم ماندگار لب در بیمار مبتلا به گرانولوماتوز دهانی صورتی



شکل ۲: تورم ماندگار لب پایین با قوام متغییر سفت و نرم و آثار دلمه و زخم قدیمی و سابقه سه ماهه در بیمار مبتلا به لیشمانیوز



شکل ۳: تورم ماندگار لب در بیمار با جسم خارجی

گرفته در آنها بی دلیل و بدون آنتی ژن شناخته شده‌ای رخ می‌دهد و شواهدی از تیترا بالای اتو آنتی بادی‌ها و یا سلول‌های T اختصاصی برای آنتی ژنی خاص در آنها پیدا نمی‌شود و گرانولوم دهانی صورتی، کرون، سارکوئیدوز، و گگر هم در این گروه قرار داده شده‌اند.

تشخیص: تشخیص گرانولوم دهانی صورتی بر اساس بررسی‌های هیستوپاتولوژیک التهاب گرانولوماتوز غیر کازنوز و بر اساس یافته‌های کلینیکی تورم‌های عودکننده دهانی صورتی که ماندگار می‌شود مطرح می‌شود که رنگ آمیزی اختصاصی آن برای ارگانیسیم‌ها منفی بوده و ارتباطی با هیچ ماده خارجی ندارد. جهت تشخیص افتراقی با حالت‌های گرانولوماتوز غیر کازنوز مشابه آزمایش‌های خونی، رادیولوژیک، اندوسکوپی کاربرد دارد (۱-۲-۱۸) که در جدول تشخیص‌های افتراقی به طور کامل آورده شده است.

تشخیص‌های افتراقی: شایعترین دلیل برای تورم لب، تروما، عفونت و آنژیوداما است، اما این تورمها در صورت حذف تروما یا درمان عفونت و دور شدن از محیط مربوط سریعاً از بین می‌روند و به طور تپیک تورمی گذرا و موقت می‌باشند. تعدادی از بیماریها می‌توانند اکثر ویژگیهای گرانولوم دهانی صورتی به خصوص تورم ماندگار لب را تقلید کنند، مثل: بیماری کرون (شکل ۴)، سارکوئیدوز، گرانولوماتوز لبی، گرانولوم وگگر، عفونتهای گرانولوماتوز همچون سل، جذام و لیشمانیازیس (شکل ۲)، عفونتهای قارچی عمقی، امیلوئیدوزیس، بعضی تومورهای بافت نرم، تومورهای غدد بزاقی فرعی، سندرم شوگرن، سیست‌ها، کارسینوم آدنکسال میکروسیستیک و اجسام خارجی (شکل ۳) (۱۸، ۴۸-۵۳)

تاریخچه پزشکی: نتایج معاینات کلینیکی و همچنین آزمایش‌های لابراتواری، رادیولوژی و اندوسکوپی در تشخیص ضایعات کمک کننده است.

برای تشخیص عفونتهای قارچی از رنگ آمیزیهای اختصاصی بر روی نمونه میکروسکوپی استفاده می‌شود.

لبها، هایپرتروفی مخاط به صورت قلوه سنگی، زخمهای خطی که این علائم دهانی می‌تواند قبل، بعد و یا همزمان با علائم گوارشی باشد. (۵۸) (شکل ۴)، در درماتولوژی وقتی ضایعات گرانولوماتوز استریل پوست در نقاطی از پوست که در ادامه و در ارتباط با دستگاه گوارشی نیست ایجاد می‌شوند اصطلاح بیماری کرون متاستاسیک را برای آن به کار می‌برند که به نظر نویسنده در مورد دهان هم می‌تواند مصداق داشته باشد و اگر به جهت تشابه هیستوپاتولوژیک گرانولوم دهانی صورتی با دو بیماری کرون و سارکوئیدوز که در هر دو مورد گرانولوماتوز غیر کازنوز نمای غالب است، همچنین تظاهرات بالینی مشابه بسیاری، بعضی معتقدند که برای تشخیص گرانولوم دهانی صورتی این بیماریها باید رد شود. تشخیصهای افتراقی گرانولوم دهانی صورتی و روشهای تشخیص آن در جدول (۱) ذکر شده است.

درمان: بهبودی خودبه‌خودی گرانولوم دهانی صورتی نادر است. (۱۷)، به دلیل نامشخص بودن علت بیماری درمان قطعی هنوز مشخص نگردیده است و در حال حاضر درمان علامتی انجام می‌گیرد. (۵۹)، اگر علائم و نشانه‌ها خفیف باشد درمان ممکن است همیشه لازم نباشد. رژیم غذایی شخص باید مشخص شود و از نظر آلرژن‌های غذایی ارزیابی گردد و حذف آلرژن‌های غذایی می‌تواند کمک کننده باشد. (۳۳، ۶۰)

کورتیکواستروئیدها در کاهش تورم صورتی و پیشگیری از عود مؤثر بوده و از درمانهای اصلی می‌باشد. میزان و نحوه تجویز بستگی به میزان بروز علائم و تورم دارد. بیماران با تورم خفیف به طور موضعی درمان می‌شوند. (۶۱)، تورمهای موضعی لب اغلب با تزریق تریامسینولون در داخل ضایعه پاسخ داده است که این تزریق می‌تواند در چند نوبت تکرار شود اما انجام این درمان خصوصاً در بچه‌ها با محدودیت مواجه است با توجه به مطالعات انجام شده تزریق داخل ضایعه تریامسینولون ۲-۳ تزریق در هر دوره ۲-۳ هفته‌ای نتایج خوب و مؤثری داشته و لب را به اندازه نرمال و زیبایی قابل قبول در یک کنترل ۱۹ ماهه رسانده



شکل ۴: تورم ماندگار و منتشر لب و لثه از چهار سال قبل، بررسی عکس قفسه سینه و نتیجه آزمایشات سرولوژی مؤید بیماری کرون بود

رنگ آمیزیهای PAS-PAS با دیاستاز و برای عفونتهای باکتریال از رنگ آمیزی زیل نلسون و گرم استفاده می‌شود. برای تشخیص اجسام خارجی از میکروسکوپ با نور پلاریزه استفاده می‌شود. تست‌های کمکی برای ارزیابی اینکه آیا بیماری سیستمیک باعث ایجاد التهاب گرانولوماتوز شده نیز در جای خود باید صورت گیرد. مثلاً در مورد سارکوئیدوز که تظاهر شایع آن به صورت آدنوپاتی ناف ریه است بررسی رادیوگرافی قفسه سینه توصیه می‌شود. همچنین ارزیابی سرمی آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین و CRP که افزایش می‌یابند کمک کننده است. (۵۴)، همچنین جهت افتراق گرانولوم دهانی صورتی با سل رادیوگرافی قفسه سینه و آزمایشهای پوستی کمک کننده است. (۱۸-۵۵) برای افتراق با بیماری کرون بررسیهای CBC, ESR, سطح سرمی اسیدفولیک، آهن و ویتامین B۱۲ و بررسیهای گوارشی و اندوسکوپی از روده خالی و بیوپسی کمک کننده می‌باشد. (۵۶-۵۷)، بیماری کرون یک بیماری التهابی روده است و ویژگی آن التهاب گرانولوماتوزی است که هر قسمت از لوله گوارش از دهان تا مقعد را درگیر می‌کند و در سفیدپوستان بالغ و در افراد جوان شایع است. علائم کلینیکی کرون، انقباضات شکمی عودکننده و اسهال مزمن است و به دنبال آن علائم ثانویه سوء جذب و کاهش وزن مشخص می‌شود و علائم خارج گوارشی آن شامل اریتم ندوزوم، التهاب گوش و دردهای مفصلی مهاجر، تورم مزمن

جدول ۱: تشخیص‌های افتراقی و تظاهرات ناحیه سر و گردن تورم‌های دهانی صورتی

بیماریها	تظاهرات سر و گردن	راههای تشخیص
گرانولوم دهانی صورتی	تورم‌های عودکننده لیبی که پایدار می‌شود. زخم‌های دهانی به صورت عمیق و خطی، تورم‌های مخاطی با نمای قلهه سنگی، افزایش حجم لثه، لنفادنوپاتی گردنی، فلج عصب فاسیال، تورم‌های صورتی - زبان شیاردار و ...	تست‌های خونی نرمال - عدم درگیری گوارشی - رادیوگرافی سینه نرمال - تست PPD منفی - CIINH منفی - گرانولوم التهاب غیر کازنوز - افزایش IgG - افزایش ACE سرم - افزایش CRP رنگ آمیزی میکروارگانیزم‌ها منفی - میکروسکوپ نوری پلاریزه منفی
بیماری کرون	زخم‌های آفتوز مانند - افزایش حجم مخاطی با نمای قلهه سنگی - پوستول‌های مخاطی ریز - زخم‌های خطی و عمیق	علائم روده ای - گوارشی - رادیوگرافی شکم - اندوسکوپی - کولونوسکوپی - بررسی‌های خونی - کاهش vit B 12 - کاهش فریتین - افزایش CRP - آنمی
سارکوئیدوز	ندول‌های نرم متعدد یا منفرد در لثه - خشکی دهان - درگیری استخوان - غدد بزاقی - کره‌های لنفاوی - پوست - ریوی - فلج عصب فاسیال	علائم بالینی - رادیوگرافی قفسه سینه - لنفادنوپاتی دوطرفه ناف ریه - افزایش ACE سرم - افزایش ESR - افزایش CRP - آنمی - افزایش کلسیم سرمی - افزایش کلسیم ادرار - ائوزینوفیلی - کشت میکروبی منفی - رنگ آمیزی منفی - kviem test
گرانولوم وگنر	لثه توت‌فرنگی (Strawberry gingivitis) زخم کام - فلج عصب فاسیال	علائم بالینی - واسکولیت گرانولوماتوز نکروران - رادیوگرافی قفسه سینه و سینوس - بررسی عملکرد کلیه - C-A NCA و P- ANCA- ESR
آنژیوادم	ادم غیر گوده گذار لبها - زبان، حلق و صورت - سابقه حساسیت - درگیری اطراف دهان و اطراف چشم	افزایش IgE - تست‌های هماتولوژیک نرمال - از نظر گوارشی نرمال - رادیوگرافی قفسه سینه نرمال - ارزیابی CIINH - شروع نسبتاً سریع تورم - عدم وجود گرانولوم
توبرکلوزیس	لنفادنیت گردنی - زخم‌های مزمن بدون درد دهانی - درگیری زبان - لثه	گرانولوم کازنوز - رنگ آمیزی Ziehl - neelson و PAS - تست PPD مثبت - رادیوگرافی قفسه سینه
جذام	درگیری پوست - حفره بینی و کام - فلج عصب فاسیال	التهاب گرانولوماتوز - رنگ آمیزی اسیدفاست PAS
گلندولاریس لیبی	افزایش حجم لیبی به همراه زخم - التهاب خفیف حاد یا مزمن غدد بزاقی مینور لب	تست‌های هماتولوژیک و سروولوژیک نرمال - رادیوگرافی قفسه سینه نرمال - عدم درگیری گوارشی
اجسام خارجی	تورم‌های لیبی و مخاطی که جسم خارجی دارد - مزمن باقی می‌ماند	گرانولوماتوز غیر کازنوز با استفاده از میکروسکوپ نوری با نور پلاریزه جسم خارجی مشاهده می‌شود.
عفونتهای قارچی عمقی	زخم‌های لثه‌ای دردناک - مخاط اطراف دچار تورم منتشر با رنگ خاکستری - لنفادنوپاتی گردنی - اریتماندوزوم	گشت میکروارگانیزم - تیترا آنتی بادی - رنگ آمیزی اختصاصی PAS

عودکننده بیماری و عوارض طولانی مدت دار و محدود می‌باشد. (۶۲، ۱۸)

در برخی تحقیقات کلوفازمین در درمان گرانولوم دهانی صورتی مؤثر شناخته شده است. در یک بررسی درمان با کلوفازمین صد میلی گرم چهار بار در هر هفته برای ۳-۱۱

است. (۶۲)، اخیراً غلظتهای بالایی از دارو پیشنهاد شده که از مزایای آن کاهش حجم مایع تزریقی و ایجاد مقدار نگهدارنده جهت روند بهبودی است. عوارض جانبی درمان‌های موضعی محدود به آتروفی پوست و هایپوپپیگمانتاسیون می‌باشد. کاربرد کورتون‌های سیستمیک به علت ماهیت مزمن و

رسیدن به تشخیص گرانولوماتوز دهانی صورتی متحمل انجام تست‌ها و آزمایشها کمک تشخیصی بسیاری می‌شوند که در این مقاله سعی شده تشخیص افتراقی صرفاً بالینی برای آنها پیدا شود. برخلاف کثرت بیماریهایی که می‌توانند تظاهراتی مشابه تظاهرات اصلی گرانولوم دهانی صورتی یعنی تورم ماندگار لب یا لبها و دیگر قسمتهای صورت (دهانی-صورتی) و گزارش التهاب گرانولوماتوز غیر کازنوز در بیوپسی داشته باشند با در نظر گرفتن چند نکته کلیدی همچون خصوصیات تورم، حضور یا عدم حضور: علائم سیستمیک، ابتلای سایر اعضا، ابتلای بینی، تیغه‌های بینی و سینوس ماگزیلاری، علائم نورولوژیک می‌توان تشخیص را با تحمیل حداقل تست‌ها و آزمایشها کمک تشخیصی به انجام رساند. بدین ترتیب که یک تورم که پوست سطح آن دچار تغییرات ورکو، پاپولر، پلاک، زخم، دلمه و یا پورپورا باشد و یا با التهاب مدخل غدد بزاقی همراه باشد. گرانولوم دهانی صورتی را از التهاب گندولارلب، وگنر، سارکوئیدوز و بعضی قارچهای عمقی متمایز می‌نماید. تا نبود علائم سیستمیک همچون تب، کاهش وزن، خستگی و بی حالی و شواهدی از ابتلای دیگر اعضای بدن (نظیر دستگاه تنفسی، دستگاه گوارش) می‌توان سارکوئیدوز، کرون و وگنر را کنار گذاشت. به علاوه نبود شواهدی از ابتلای بینی همچون گرفتگی بینی، ترشح و خونریزی، دلمه بینی، ابتلای غضروف بینی (فرورفتگی پل بینی) و سینوس برای رد وگنر و جذام کفایت می‌کند. ثانویه بودن تورم لبها نسبت به تورم و ابتلای بینی و پوست اطراف آن به عبارتی نتیجه گسترش ضایعات نفوزی (اینفلتراتیو) مخاط و پوست بینی و اطراف بینی بودن هم مغایر با تشخیص گرانولوم دهانی صورتی در مقابل لیشمانیوز پوستی- مخاطی، جذام و قارچهای عمقی است.

اگر تظاهر بیماری به صورت تورم لب یا لبها همراه با تورم صورت و فلج عصب صورتی باشد (تحت عنوان Syndrome Melkersson-Rosenthal) که اگرچه در وگنر، سارکوئیدوز، سل و لیشمانیوز (و نه جذام که بیشتر اعصاب حسی را مبتلا می‌کند) هم می‌تواند رخ دهد ولی از یک طرف نبود

ماه باعث بهبودی کامل در اکثر بیماران شده است همچنین در بیماران با گرانولوماتوز لبی شدید نیز مؤثر واقع شده است. (۶۱-۶۳)

تالیومید با مقدار کم مؤثر شناخته شده است ولی این دارو را برای زنان در سنین بارداری تجویز نمی‌گردد و نیاز به بررسی منظم دارد با وجود این در بیمارانی که درمانهای مختلف با شکست مواجه شده و یا بیماریشان در حال پیشرفت است درمان با تالیومید نتایج مناسبی داشته است. (۶۴)، پماد موضعی تاکرولیموس در درمان ضایعات دهانی کرون در بچه‌ها که تزریق داخل ضایعه می‌تواند مشکل ساز باشد مؤثر می‌باشد. (۶۵)، Infliximab یک آنتی بیوتیک بر ضد TNF α است که در بیماران دارای کولیت و کرون بسیار مؤثر است. (۶۶-۶۷)

Adalimumab یک آنتی بیوتیک منوکلونال ترکیبی بر علیه گیرنده TNF α می‌باشد و اثر مشابه با Infliximab دارد و در درمان کرون مؤثر است. (۶۸)، دیگر درمانهای مورد استفاده در مقالات شامل هیدروکسی کلروکین، متوترکسات، آزاتیوپرین، مترونیدازول، مینوسیکلین، داپسون و دانازول می‌باشد. (۱۸، ۶۱، ۶۹-۷۰)

جراحی زیبایی لب توسط بعضی کلینیسین‌ها وقتی که لبها کاملاً بزرگ و بدشکل شده است و به کورتون‌های موضعی پاسخ نمی‌دهد و بعد از اینکه پیشرفت بیماری کاهش پیدا کرد، توصیه می‌شود. (۷۱)

بحث

گرانولوماتوز دهانی صورتی یک بیماری غیر شایع است که بر طبق بررسی مقالات و تحقیقها انجام شده تا کنون علت و پاتوژنز مشخصی برای آن تعیین نشده است، گرچه طیفی از عوامل اتیولوژیک نظیر مواد غذایی، مواد دندان، عوامل میکروبیولوژیک و ژنتیک در گزارشهای مختلف برای آن پیشنهاد شده است، اما مهمتر از اینها تشخیص این بیماری است که از یک طرف شباهت بالینی به بسیاری بیماریها دارد و از طرف دیگر می‌تواند پیش درآمد دیگر تظاهرات برخی بیماریهای سیستمیک باشد و بسیاری از بیماران به خاطر

پیدایش علائم اضافی تشخیص گرانولوم دهانی صورتی به قوت خود باقی است.

نتیجه‌گیری

از آن جایی که نمای بالینی گرانولوماتوزیس دهانی صورتی به تنهایی غیراختصاصی است. به‌منظور رسیدن به تشخیص صحیح و انجام درمان مناسب، یک بررسی جامع بالینی، آزمایشگاهی و میکروسکوپی در اغلب موارد مورد نیاز می‌باشد.

علائم ابتلا دستگاه تنفسی فوقانی، بینی و سینوس(مشخصتر از آن بینی زینی شکل که به نفع جذام و وگنر است) و نبود شواهد ابتلا سایر اعضا به تشخیص گرانولوم دهانی صورتی کمک می‌کند.

باید توجه داشت که تشخیص گرانولوم دهانی صورتی پایان کار نبوده و بیماران گرانولوم دهانی صورتی باید پس از درمان تحت پیگیری طولانی قرار گیرند چرا که در درصدی علائم سیستمیک مربوط به دستگاههای گوارشی و تنفسی (کرون و سارکوئیدوز) با گذشت زمان وجود دارد که لزوم تغییر تشخیص و طرح درمان را مطرح می‌کند. البته تا عدم

REFERENCES

1. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, MacDonald DG, Scully C, Cochran K, et al. Oro-facial granulomatosis – A clinical and pathological analysis. *Q J Med.* 1985 Jan;54(213):101-13.
2. Challacombe SJ. Oro-facial granulomatosis and oral crohns disease: Are they specific diseases and do they predict systemic Crohns disease? *Oral Dis.* 1997 Sep;3(3):127-9.
3. Alioğlu Z, Caylan R, Adanir M, Ozmenoğlu M..Melkersson-Rosenthal syndrome: report of three cases. *Neurol Sci.* 2000 Feb;21(1):57-60.
4. Rosenthal C.Klinisch-erbbiologischer Beitrag zur Kon- stitutions-Patologie: Gemeinsames Aiftreten von (rezidivie- render familiärer) Fazialislahmung, angineurotschem Gesichtsoedem und Lingua plicata in Arthrisimusfamilien. *Ztschr Neurol Psych* 1931; 131: 475–501.
5. Kuske H. Macrocheilia granulomatosa with recurrent right facial nerve paralysis (Melkersson-Rosenthal synd.); cheilitis granulomatosa; macrocheilia with chronic recurrent erysipelas of the upper lip. *Dermatologica.* 1955 Mar-May;110(3-5):392-6.
6. Shengold MA, Sheingold H.Oral tuberculosis.*Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1951 Feb;4 (2):239 .50.
7. Crohn BB,Ginsburg L,Oppenheimer GD.Regional ileitis 1932: A pathologic and clinical entity. *Mt Sinai J Med.* 2000 May;67(3):263-8.
8. Sanderson J, Nunes C, Escudier M,et al.Oro-facial granulomatosis: Crohn's disease or a new inflammatory bowel disease?*Inflamm Bowel Dis.* 2005 Sep;11(9):840-6.
9. Mignogna MD, Fedele S, Lo RL, Lo ML. The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis *J Oral Pathol Med.* 2003 Apr;32(4):200-5.
10. Odukoya O. Orofacial granulomatosis: report of two Nigerian cases. *J Trop Med Hyg.* 1994 Dec;97(6):362-6.
11. Rogers RS III. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin.* 1996 Apr;14(2): 371-9.
12. Sainsbury CP, Dodge JA, Walker DM, Aldred MJ. Orofacial granulomatosis in childhood. *Br Dent J.* 1987 Sep 5; 163(5):154-7.
13. Clayden AM, Bleys CM, Jones SF, Savage NW, Aldred MJ. Orofacial granulomatosis: A diagnostic problem for the unwar-y and a management dilemma. *Aust Dent J.* 1997 Aug;42(4):228-32.

14. Eveson JW. Granulomatous disorders of the oral mucosa. *Semin Diagn Pathol*. 1996 May;13(2):118-27.
15. Leão JC, Hodgson T, Scully C, Porter S. Review article: orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov 15;20(10):1019-27.
16. Daley T, Armstrong J. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol*. 2007 Apr;21(4):241-4.
17. Sciubba JJ, Said-AI-Naief N. Orofacial granulomatosis: Presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med*. 2003 Nov;32(10):576-85.
18. Nevil B, Damm D, Allen C, Bouquot J. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3rd. ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009;341-345.
19. Mignogna MD, Fedele S, Lo RL, Lo ML. Orofacial granulomatosis with gingival onset. *J Clin Periodontol*. 2001 Jul;28(7):692-6.
20. Gottwald W. Melkersson-Rosenthal syndrome: 2. Diagnosis, differential diagnosis, course, prognosis, neuropathology, therapy. *Fortschr Med*. 1981 Mar 12;99(10):326-30.
21. James J, Ferguson MM. Orofacial granulomatosis presenting clinically as tuberculosis of cervical lymph nodes. *Br Dent J*. 1986 Jul 5;161(1):17-9.
22. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504-17.
23. Oliver AJ, Rich AM, Reade PC, Varigos GA, Radden BG. Monosodium glutamate-related orofacial granulomatosis. Review and case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991 May;71(5):560-4.
24. Taibjee SM, Prais L, Foulds IS. Orofacial granulomatosis worsened by chocolate: results of patch testing to ingredients of Cadbury's chocolate. *Br J Dermatol*. 2004 Mar;150(3):595.
25. Lazarov A, Kidron D, Tulchinsky Z, Minkow B. Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Dec;49(6):1117-20.
26. Guttman-Yassky E, Weltfriend S, Bergman R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 May;17(3):344-7.
27. Riggio MP, Gibson J, Lennon A, Wray D, MacDonald DG. Search for Mycobacterium paratuberculosis DNA in orofacial granulomatosis and oral Crohn's disease tissue by polymerase chain reaction. *Gut*. 1997 Nov;41(5):646-50.
28. Meisel-Stosiek M, Hornstein OP, Stosiek N. Family study on Melkersson-Rosenthal syndrome. some hereditary aspects of the disease and review of literature. *Acta Derm Venereol*. 1990;70(3):221-6.
29. Van der Waal RIF, Schulten EAJM, Van de Scheur MR, et al. Cheilitis granulomatosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Nov;15(6):519-23.
30. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WMC, Bell JI. Genetics of inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994 May; 35(5): 696-700.
31. Gibson J, Wray D. Human leucocyte antigen typing in orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol*. 2000 Nov; 143 (5): 1119-21.
32. James J, Patton DW, Lewis CJ, Kirkwood MM, Ferguson MM. Orofacial granulomatosis and clinical atopy. *J Oral Med*. 1986 Jan-Mar;41(1):29-30.
33. Armstrong DK, Biagioni P, Lamey PJ, Burrows D. Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermat*. 1997 Mar;8(1):35-8.
34. Sweatman MC, Tasker R, Warner JO, Ferguson MM, Mitchell DN. Orofacial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy*. 1986 Jul;16(4):331-8.

35. Sciubba J, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: Presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med.* 2003 Nov;32(10):576-85.
36. Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A, James J. Orofacial granulomatosis; a possible allergic bias. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985 Aug;23(4):235-42.
37. Levy FS, Bircher AJ, Buchner SA. Delayed-type hypersensitivity to cow's milk protein in Melkersson-Rosenthal syndrome: Coincidence or pathogenic role? *Dermatology* 1996;192(2):99-102.
38. Pryce DW, King CM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol.* 1990 Sep;15(5):384-6.
39. Gibson J, Wray D, Bagg J. Oral staphylococcal mucositis: A new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000 Feb;89(2):171-6.
40. Apaydin R, Bahadir S, Kakklikkaya N, Bilen N, Bayramguler D. Possible role of Mycobacterium tuberculosis complex in Melkersson Rosenthal syndrome demonstrated with Gen-probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *Australas J Dermatol.* 2004 May;45(2):94-9.
41. Ivanyl L, Kirby A, Zakrzewska JM. Antibodies to Mycobacterial stress protein in patients with orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med.* 1993 Aug;22(7):320-2.
42. Savage NW, Barnard K, Shirlaw PJ, Rahman D, Mistry M, Escudier MP, et al. Serum and salivary IgA antibody responses to Saccharomyces cerevisiae, Candida albicans and Streptococcus mutans in orofacial granulomatosis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol.* 2004 Mar;135(3):483-9.
43. Muellegger 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 Dec; 136 (12):1502-6.
44. Liu HG. Spirochetes in the cheilitis granulomatosa and sarcoidosis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1993 Mar;73(3):142-4,189-90.
45. Liu HG, Zheng LF, Xiao XZ. Relationship between Melkersson-Rosenthal syndrome and Spirochetes infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 1994 Feb;74(2):92-3, 127.
46. Liu H, Zheng L, Liu H. Spirochetes. The possible etiological factor of the cheilitis granulomatosa. *Chin Med Sci J.* 2001 Mar;16(1):52-5.
47. Freysdottir J, Zhang S, Tilakaratne WM, Fortune F. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Apr; 13(4): 439-45.
48. Facchetti F, Signorini S, Majorana A, Mangannoni MA, Sapelli P, Imberti L. Non-specific influx of T-cell receptor alpha/beta and gamma/delta lymphocytes in mucosal biopsies from a patient with orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med.* 2000 Nov;29(10):519-22.
49. Bishop RP, Brewster AC, Antonioli DA. Crohn's disease of the mouth. *Gastroenterology.* 1972 Feb;62(2):302-6.
50. Li MC, Chou G, Chen JT, Wong YK, Ho WL. Amyloidosis of medium-sized arteries presenting as perioral mass: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Apr;95(4):463-6.
51. Fujimura T, Aiba S, Suetake T, Tagami H. Erythematous swelling of the lip associated with Sjogren's syndrome and mimicking cheilitis granulomatosa. *J Dermatol.* 2001 Jan;28(1):47-9.
52. Hodgson TA, Haricharan AK, Barrett AW, Porter SR. Microcystic adnexal carcinoma: an unusual cause of swelling and paraesthesia of the lower lip. *Oral Oncol.* 2003 Feb;39(2):195-8.
53. High CL, Houston GD. Recurring anterior facial swelling. *Compend Contin Educ Dent.* 2001 Dec;22(12):1066-8, 1070, 1072.

54. Takada K, Ina Y, Noda M, Sato T, Yamamoto M, Morishita M. The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol*. 1993 Apr;46(4):359-66.
55. Krysl J, Korzeniewska-Kosela M, Muller NL, FitzGerald JM. Radiologic features of pulmonary tuberculosis: an assessment of 188 cases. *Can Assoc Radiol J*. 1994 Apr;45(2):101-7.
56. Alien R, Mendelsohn FA, Csicsmann J, Weller RF, Hurley TH, Doyle AE. A clinical evaluation of serum angiotensin con-verting enzyme in sarcoidosis. *Aust N Z J Med*. 1980 Oct;10(5):496-501.
57. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Sep;8(5):325-9.
58. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease: Clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol*. 1999 Apr;135(4):439-42.
59. Rogers RS III (2000). Granulomatous cheilitis, Melkersson. Rosenthal syndrome, and orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol*. 2000 Dec;136(12):1557-8.
60. Reed BE, Barrett AP, Katelaris C, Bilous M. Orofacial sensi-tivity reactions and the role of dietary components. Case reports. *Aust Dent J*. 1993 Aug;38(4):287-91.
61. Van der Waal RL, 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 Apr;41(4):225-9.
62. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Adamo D, Satriano RA (2004). E. Ectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *Int J Dermatol*. 2002 Apr; 41(4):225-9.
63. Sussman GL, Yang WH, Steinberg S. Melkersson-Rosenthal syndrome: clinical, pathologic, and therapeutic considerations. *Ann Allergy*. 1992 Sep;69(3):187-94.
64. Hegarty A, Hodgson T, Porter S. Thalidomide for the treat-ment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial gra-nulomatosis. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod*. 2003 May;95(5):576-85.
65. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be e. ective in the treatment of oral and perineal Crohn 's disease. *Gut*. 2000 Sep;47(3):436-40.
66. Mahadevan U, Sandborn WJ. Infliximab for the treatment of orofacial Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Feb;7(1):38-42.
67. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
68. Gaya DR, Aitken S, Fennell J, Satsangi J, Shand AG. Anti-TNF-alpha therapy for orofacial granulomatosis: Proceed with caution. *Gut*. 2006 Oct;55(10):1524-5.
69. Allen CM, Camisa C, Hamzeh S, Stephens L. Cheilitis granulomatosa: Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1990 Sep;23(3 Pt 1):444-50.
70. Olivier V, Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. Cheilitis granulomatosa in a child. *Arch Pediatr*. 2000 Mar; 7(3):274-7.
71. Kauzman A, Quesnel-Mercier A, Lalonde B. Orofacial Granulomatosis: 2 Case Reports and Literature Review. *J Can Dent Assoc*. 2006 May;72(4):325-9.