

Granulomatose orofaciale : 2 rapports de cas et recensement de la littérature

Adel Kauzman, DMD, MSc, FRCD(C); Annie Quesnel-Mercier, DMD;
Benoît Lalonde, DMD, MSD, FRCD(C)

Auteur-ressource

Dr Kauzman
Courriel : adel.kauzman@umontreal.ca



SOMMAIRE

La granulomatose orofaciale représente un groupe de maladies caractérisées par une inflammation granulomateuse non caséuse des tissus mous de la bouche et de la région maxillofaciale. La présentation clinique la plus fréquente est celle d'une tuméfaction persistante d'une ou des 2 lèvres. Il est important d'établir le diagnostic de façon précise car cette condition peut être associée à une maladie de Crohn ou une sarcoïdose. Cet article décrit 2 cas de granulomatose orofaciale, dont l'un s'est avéré une manifestation de la maladie de Crohn, et examine la démarche diagnostique et le traitement de cette condition.

Mots clés MeSH : Crohn disease/diagnosis; granulomatosis, orofacial; mouth diseases/diagnosis

© J Can Dent Assoc 2006; 72(4):325-9
Cet article a été révisé par des pairs.

La granulomatose orofaciale (GOF) représente un groupe de maladies caractérisées par une inflammation granulomateuse de la cavité buccale et de la région maxillofaciale¹. Ce terme, introduit par Wiesenfeld en 1985, englobe le syndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) et la chéilite granulomateuse (CG) de Miescher². Le SMR est décrit comme une triade d'œdème labial ou facial récurrent, de paralysie faciale récidivante et de langue fissurée^{3,4}. La CG de Miescher est caractérisée par un œdème limité à la lèvre⁵. Selon Neville et coll.⁶, ces 2 entités ne doivent pas être considérées comme des pathologies spécifiques et devraient être incluses sous le spectre de la GOF.

L'étiologie exacte de la GOF n'est pas connue⁷. Plusieurs théories ont été avancées suggérant une cause infectieuse, une prédisposition génétique ou une cause allergique⁸⁻¹². Récemment, des chercheurs ont identifié une expansion lymphocytaire monoclonale dans les lésions de la GOF et ils ont suggéré qu'elle pourrait être secondaire à une stimulation antigénique chronique¹³. La sécrétion de cytokines par le clone lymphocytaire serait à l'origine de la formation de granulomes dans ces lésions¹⁴. Par contre, l'origine immunologique

(réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire) est favorisée par la présence de lymphocytes T inducteurs activés exprimant des récepteurs de l'interleukine-2.

La présentation classique de la GOF est celle d'un œdème labial évoluant par poussées intermittentes pour finalement devenir permanent et causer une tuméfaction¹⁵. Cette tuméfaction peut affecter une ou les 2 lèvres provoquant une macrochéilite¹⁶. Initialement, l'enflure est de consistance molle, mais elle devient plus ferme avec le temps suite à la formation d'une fibrose. La présentation clinique peut par contre être très variable et causer un dilemme diagnostique. Par exemple, l'œdème facial récurrent peut affecter le menton, les joues, la région périorbitale et les paupières¹⁷ et, dans de rares cas, peut ne pas être associé à une tuméfaction labiale. L'atteinte endobuccale peut se manifester sous forme de tuméfaction, d'érythème ou d'érosions non spécifiques impliquant la gencive, la muqueuse buccale ou la langue^{16,17}. Le dilemme diagnostique peut être davantage compliqué par le fait que la GOF peut être la manifestation buccale d'une condition systémique telle la maladie de Crohn, la sarcoïdose ou, plus rarement, la maladie de Wegener¹⁸. De plus, plusieurs

Cas 1



Illustration 1a : Apparence de la lèvre inférieure lors de la présentation. On note une tuméfaction bilatérale et un érythème du menton.



Illustration 1b : À l'examen intrabuccal, on note une enflure diffuse de la gencive inférieure. La surface labiale de la gencive démontre plusieurs pétéchies et un aspect granulaire.

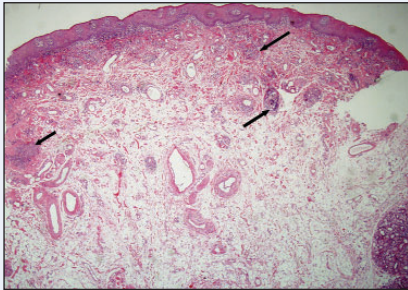


Illustration 1c : Photomicrographie de la biopsie de la lèvre démontrant un œdème diffus du tissu conjonctif. Le chorion démontre une légère fibrose. Plusieurs granulomes (flèches) sont visibles à ce grossissement, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire périvasculaire (hématoxyline et éosine, grossissement original $\times 4$).

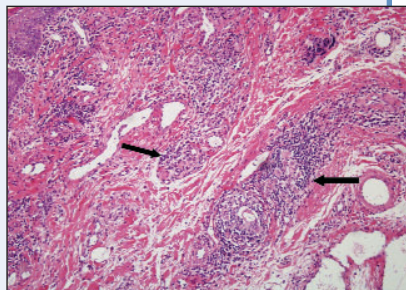


Illustration 1d : Plusieurs granulomes épithélioïdes et géantocellulaires non caséux sont présents dans cette photomicrographie (flèches). On note aussi une légère dilatation des vaisseaux lymphatiques (hématoxyline et éosine, grossissement original $\times 10$).

conditions comme la tuberculose, la lèpre, les mycoses systémiques et les réactions à corps étrangers peuvent présenter, à l'histologie, une inflammation granulomateuse⁷.

La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Elle représente une inflammation granulomateuse qui peut affecter tout le tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus. Elle affecte surtout les jeunes adultes d'origine ashkénaze et caucasienne, indifféremment du sexe. Bien que l'étiologie de la maladie de Crohn demeure essentiellement inconnue, les études récentes suggèrent une étiologie multifactorielle chez des individus génétiquement prédisposés⁷. Le gène *Nod2/Card15* est le premier gène de susceptibilité impliqué par plusieurs groupes de chercheurs indépendants dans la pathogenèse de cette maladie¹⁹.

Les manifestations cliniques initiales de la maladie de Crohn sont des crampes abdominales récurrentes et des diarrhées chroniques. Des complications secondaires à la malabsorption se manifestent par des carences vitaminiques, une anémie pernicieuse, de la fatigue, une perte de poids et

une croissance lente chez les enfants. D'autres complications liées à l'obstruction intestinale chronique et récurrente, à la présence d'adhésion ou à la formation de fistules sont possibles. Certains patients peuvent démontrer des manifestations extraintestinales qui motivent la consultation médicale, à savoir l'érythème noueux, l'uvéïte, l'arthralgie et l'arthrite entéropathique. Les manifestations buccales peuvent inciter le patient à consulter son dentiste. Ces dernières peuvent être sous forme d'ulcérations linéaires, d'ulcérations aphteuses ou de tuméfaction persistante de la lèvre (macrochéilite) et de la muqueuse buccale²⁰. Un aspect en pavé de la muqueuse buccale est aussi fréquent²⁰. L'atteinte buccale peut se manifester avant, après ou en même temps que l'atteinte intestinale²¹. Selon plusieurs auteurs^{6,20,21}, une ulcération linéaire dans le vestibule buccal, entourée de replis muqueux hyperplasiques, est pathognomonique de la maladie de Crohn.

L'examen microscopique des lésions buccales rencontrées dans le cadre d'une maladie de Crohn démontre des granulomes épithélioïdes géantocellulaires dans 67 % à 85 % des cas^{20,22}, comparé à 50 % des cas au niveau des lésions intestinales. Ces granulomes sont identiques à ceux observés dans la GOF et la sarcoidose. Ainsi, la distinction entre ces conditions doit se faire au niveau clinique.

Le diagnostic de GOF s'établit suite à l'observation histologique d'une inflammation granulomateuse et à l'exclusion de conditions systémiques et locales par l'examen clinique et les tests de laboratoire appropriés^{7,18}. Le présent article a pour objectifs de présenter 2 cas de GOF (dont l'un s'est avéré une manifestation de la maladie de Crohn), de faire connaître la démarche diagnostique à suivre lorsque confronté à une macrochéilite et de discuter des différentes modalités thérapeutiques de la GOF.

Rapport de cas

Cas 1

Une patiente âgée de 63 ans est référée pour l'évaluation d'une macrochéilite de nature indéterminée. La patiente décrit une enflure intermittente de la lèvre inférieure qui est devenue permanente. L'enflure a débuté quelques mois auparavant et n'est associée à aucun changement de produits d'hygiène buccale ou de cosmétique. La condition a été traitée avec de la pénicilline et un anti-histaminique sans résultat probant.

L'histoire médicale de la patiente indique une paralysie faciale temporaire suite à l'ablation d'une tumeur bénigne de la glande parotide, 12 ans auparavant. La patiente souffre d'hypertension artérielle contrôlée par des diurétiques. Elle ne rapporte aucune sensation de fatigue chronique ni aucun problème intestinal pouvant laisser croire à la maladie de Crohn. De plus, elle n'a jamais souffert de tuberculose.

L'examen extrabuccal ne démontre aucune lymphadénopathie ni aucun signe de dysphagie. On note par contre un œdème bilatéral marqué de la lèvre inférieure (ill. 1a) et un érythème au niveau du menton. L'œdème est plus ou moins ferme, donnant à la lèvre un caractère légèrement induré. L'examen intrabuccal révèle une tuméfaction diffuse du vestibule antérieur inférieur. La muqueuse gingivale des dents 33 à 43 est rouge, œdématiée avec une surface légèrement granulaire (ill. 1b). La surface dorsale de la langue est d'apparence normale. Le reste de l'examen intrabuccal est essentiellement sans particularité.

Le diagnostic différentiel clinique comprend une GOF, un angio-œdème (idiopathique ou héréditaire), une sarcoïdose, une maladie de Crohn, ainsi qu'une chéilite de cause allergique. Le SMR est en principe exclu, compte tenu que la paralysie faciale rapportée est reliée à une chirurgie parotidienne et que l'apparence de la langue est normale. Une radiographie pulmonaire et un bilan médical incluant le titrage sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont prescrits. Une évaluation approfondie en gastro-entérologie ne semble pas justifiée puisqu'il n'y a pas de signes d'anémie ni de symptômes qui laissent envisager une maladie de Crohn. Une biopsie de la lèvre inférieure est pratiquée.

L'examen histopathologique démontre un œdème marqué du tissu conjonctif (ill. 1c). Plusieurs granulomes épithélioïdes et géantocellulaires non caséux sont présents (ill. 1d). Les granulomes démontrent une infiltration et un engainement de la paroi des vaisseaux. Un infiltrat lymphocytaire périvasculaire est également présent ainsi qu'une dilatation marquée des vaisseaux lymphatiques. Les colorations de Ziehl-Neelsen, de Gram, de Grocott et les colorations à l'acide périodique Schiff (PAS) et au PAS-diaxase sont négatives. L'examen en lumière polarisée ne montre pas de corps étrangers. Le diagnostic histopathologique final est 'chéilite granulomateuse'.

Les résultats des tests complémentaires sont négatifs. La recherche d'une cause allergique par des tests épicutanés utilisant une série régulière et une série dentaire est, elle aussi, négative. Un diagnostic final de GOF idiopathique est posé.

Cas 2



Illustration 2a : La lèvre inférieure gauche est affectée par un œdème diffus de consistance ferme. Le côté droit semble non affecté.



Illustration 2b : Un ulcère linéaire profond, entouré de replis de tissus hyperplasiques, est présent du côté gauche du vestibule buccal.

Suite au diagnostic, une corticothérapie systémique (prednisone 50 mg par jour pendant 10 jours) est commencée. Le traitement systémique est bien toléré. On remarque une diminution de l'enflure labiale et une nette réduction de l'œdème vestibulaire et gingival.

La lèvre revient à son état initial environ 2 mois après le traitement systémique. Un traitement local par injection intralésionnelle de triamcinolone (40 mg/ml) est suggéré. Quatre sites sont infiltrés, à raison de 0,25 ml (10 mg) par site. Un suivi rapproché démontre une diminution rapide de l'enflure labiale. Deux semaines après l'injection, la patiente décrit sa lèvre comme étant totalement normale.

La condition reste stable pendant environ 4 mois pour éventuellement réapparaître. Une nouvelle série d'infiltration est pratiquée avec pour résultat la disparition complète des signes et des symptômes. Lors du dernier rappel, on note une légère enflure de la lèvre inférieure. Une troisième série d'infiltration intralésionnelle est pratiquée, ce qui de nouveau contrôle entièrement l'enflure labiale.

Cas 2

Une patiente âgée de 19 ans est référée pour le traitement de plusieurs ulcérations au niveau du vestibule buccal et d'une tuméfaction chronique de la lèvre inférieure gauche présentes depuis environ 4 mois. Elle décrit une diarrhée chronique et une fatigue persistante. Elle se plaint de polyarthralgie occasionnelle. Elle a consulté un gastroentérologue qui l'a examinée pour la maladie de Crohn, mais aucun diagnostic n'a été posé. Son histoire médicale est négative pour la tuberculose et la paralysie faciale.

L'examen extrabuccal ne démontre aucune lymphadénopathie ni aucun signe de dysphagie. On note un œdème labial impliquant surtout le côté gauche de la lèvre inférieure (ill. 2a). L'examen intrabuccal révèle la présence d'un ulcère linéaire profond au niveau du vestibule inférieur gauche (ill. 2b), et un autre moins profond, du côté droit. Ces ulcères

sont entourés de replis de tissu hyperplasique inflammé. La surface dorsale de la langue est d'apparence normale.

Le diagnostic différentiel clinique comprend une maladie de Crohn, une sarcoïdose et une GOF. Le SMR ainsi que la CG sont peu probables. À cause de la prédominance des symptômes intestinaux et la présence de fatigue chronique, un autre examen gastroentérologique est prescrit. La coloscopie démontre une atteinte segmentaire de l'iléon terminal avec des zones d'apparence normale au sein d'une muqueuse hyperémique. Des ulcères longitudinaux et serpiginieux profonds donnent à la muqueuse un aspect en pavé. Des ulcères superficiels du type aphteux sont notés. Le diagnostic clinique d'une maladie inflammatoire de l'intestin est posé. L'examen histopathologique de la biopsie de l'iléon terminal indique la présence d'inflammation transmurale et de granulomes non caséux et géantocellulaires. Le diagnostic histopathologique final est maladie de Crohn.

La patiente est traitée par corticostéroïdes systémiques. Quelques semaines après le début du traitement, elle ressent une nette amélioration des symptômes intestinaux et indique, lors d'un suivi téléphonique, que les lésions buccales ont bien réagi au traitement systémique. Malheureusement, un suivi n'a pu être assuré pour connaître la progression à long terme de sa condition.

Discussion

Le diagnostic différentiel d'une macrochéilite comprend l'angio-œdème (idiopathique ou héréditaire), la sarcoïdose, la maladie de Crohn, la GOF, la chéilite granulomateuse et certaines infections spécifiques (tuberculose, lèpre et mycose profonde)^{23,24}. L'amyloïdose, certaines tumeurs des tissus mous ou des glandes salivaires mineures et le syndrome d'Ascher peuvent à la limite être inclus dans le diagnostic différentiel¹⁵.

La démarche diagnostique face à une macrochéilite doit tenir compte de ces conditions. Les résultats de l'anamnèse et de l'examen clinique dirigent l'investigation. La biopsie représente une étape essentielle, surtout si le diagnostic d'angio-œdème n'est pas favorisé cliniquement. Suite à la détection histologique d'une inflammation granulomateuse, des colorations spéciales sont obtenues afin d'exclure une mycose profonde (PAS, PAS-D, Grocott) ou une infection bactérienne spécifique (Ziehl-Neelsen et Gram). La lumière polarisée est utilisée pour évaluer la présence de corps étrangers.

Des examens cliniques complémentaires sont demandés pour déterminer si une maladie systémique pourrait être à l'origine de l'inflammation granulomateuse. Ces examens comprennent: radiographie pulmonaire et dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour la sarcoïdose; formule sanguine complète, vitesse de sédimentation, taux sérique de l'acide folique, du fer et de la vitamine B12 pour la maladie de Crohn; intradermoréaction à la tuberculine (et radiographie pulmonaire) pour la tuberculose. Une évaluation gastroentérologique est nécessaire en présence de signes

d'anémie ou de malabsorption intestinale et de symptômes évocateurs de la maladie de Crohn (comme dans le cas de la deuxième patiente). Si l'évaluation initiale ne confirme pas une maladie de Crohn, elle doit être répétée surtout si les symptômes cliniques favorisent un tel diagnostic. Le diagnostic de GOF est donc un diagnostic d'exclusion et repose sur une corrélation clinicopathologique adéquate.

Le traitement de la GOF est difficile surtout en l'absence d'un facteur étiologique connu. Il est dirigé vers l'amélioration de l'apparence clinique et du confort du patient. Les rémissions spontanées sont rares mais possibles¹. L'élimination des foyers d'infections odontogènes diminue le degré d'enflure chez certains patients²⁵. Le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie locale et/ou systémique. L'injection intralésionnelle de triamcinolone à une concentration de 10 mg/ml est souvent utilisée dans le traitement de la GOF²⁶. Récemment, l'utilisation de triamcinolone à plus forte concentration (40 mg/ml) a offert l'avantage de réduire le volume du liquide injecté, d'administrer une dose plus élevée et de prolonger la période de rémission²⁴. Les effets secondaires du traitement local sont limités à l'atrophie et l'hypopigmentation de la peau²⁴.

L'utilisation d'une corticothérapie systémique^{1,27} dans le traitement de la GOF est limitée par la nature chronique et récidivante de la maladie et les effets secondaires associés à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes systémiques. Les résultats de la corticothérapie, locale ou systémique, sont souvent immédiats. Cependant, les récurrences sont fréquentes, d'où la nécessité d'un traitement à long terme¹⁵. Le premier cas rapporté ici démontre clairement l'histoire naturelle de cette condition et sa réponse au traitement.

D'autres modalités thérapeutiques ont été rapportées dans la littérature comme l'hydroxychloroquine^{15,27}, le méthotrexate, la clofazimine²⁷, le métronidazole, la minocycline²⁸ seule ou avec prednisone par voie orale, la thalidomide^{29,30}, le dapson et le danazol. La chéiloplastie est utilisée par certains, surtout dans les cas de déformation labiale importante ou de réponse inadéquate à la corticothérapie locale.

Le traitement de la maladie de Crohn repose sur la sulfasalazine et les corticostéroïdes systémiques. Ces derniers sont utiles dans la gestion des phases aiguës de la maladie. Par contre, la sulfasalazine est utilisée dans le maintien des rémissions. Des agents d'épargne de corticostéroïdes comme l'azathioprine, le méthotrexate et la cyclosporine sont aussi utilisés dans certains cas. Le métronidazole est parfois considéré. Le traitement chirurgical est nécessaire pour gérer les complications de la maladie et pour les cas qui ne répondent pas au traitement médical.

La littérature scientifique publiée sur la GOF, le SMR et la CG démontre un problème nosologique important qui est probablement lié à un manque de compréhension des facteurs étiologiques et pathogéniques. Par exemple, certains auteurs considèrent la CG comme étant une forme oligosymptomatique ou monosymptomatique du SMR^{15,16,25},

tandis que d'autres les considèrent comme des entités distinctes^{5,27}. Certains prétendent que la CG est une manifestation de la sarcoïdose ou de la maladie de Crohn. D'autres considèrent la GOF, le SMR, la CG, la maladie de Crohn et la sarcoïdose comme différentes manifestations de la même condition^{1,31}. Comme d'autres auteurs²⁷, nous considérons que l'utilisation du terme GOF dans les cas d'une inflammation granulomateuse non caséuse offre l'avantage de décrire une situation clinico-pathologique sans lui associer une cause spécifique. Il est essentiel par la suite de spécifier si cette condition est causée par une maladie systémique ou une condition locale, ou si elle est sans cause apparente. On recommande donc l'utilisation de termes comme «GOF dans le cadre d'une sarcoïdose ou d'une maladie de Crohn» et de «GOF secondaire à une infection dentaire chronique ou à une hypersensibilité de contact». Le diagnostic de GOF idiopathique ne devrait être posé qu'au terme d'une investigation négative.

Conclusion

Cet article décrit 2 cas de GOF, dont l'un s'est avéré une manifestation de la maladie de Crohn. Le diagnostic différentiel, l'investigation et le traitement de ces cas ont été discutés. Nous suggérons l'utilisation d'une nomenclature standardisée dans le but d'identifier des données épidémiologiques, étiologiques et thérapeutiques, et d'améliorer à la fois la prise de décisions thérapeutiques et le pronostic du patient. ♦

LES AUTEURS



Le Dr Kauzman est spécialiste en médecine buccale et pathologie buccale et professeur adjoint, Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Québec.

La Dre Quesnel-Mercier est résidente en chirurgie buccale et maxillofaciale, Faculté de médecine dentaire, Université Laval, Québec.



Le Dr Lalonde est spécialiste en médecine buccale et professeur agrégé, Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Québec.

Écrire au : Dr Adel Kauzman, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal, QC H3C 3J7.

Les auteurs n'ont aucun intérêt financier déclaré.

Références

1. Scubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med* 2003; 32(10):576–85.
2. Wiesenfeld D, Ferguson MM, Mitchell DN, MacDonald DG, Scully C, Cochran K, and others. Oro-facial granulomatosis — a clinical and pathological analysis. *Q J Med* 1985; 54(213):101–13.
3. Greene RM, Rogers RS 3rd. Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(6):1263–70.
4. Spielmann AC, Maury F, George JL. [Melkersson-Rosenthal syndrome: anatomo-clinical and evolutive concepts]. *J Fr Ophthalmol* 2000; 23(3):261–4.
5. El-Hakim M, Chauvin P. Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(9):1114–7.
6. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE, editors. Oral and maxillofacial pathology. 2nd ed. Toronto: W.B. Saunders Company; 2002.

7. Alawi F. Granulomatous diseases of the oral tissues: differential diagnosis and update. *Dent Clin North Am* 2005; 49(1):203–21.
8. Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A, James J. Oro-facial granulomatosis: a possible allergic basis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985; 23(4):235–42.
9. Pachor ML, Urbani G, Cortina P, Lunardi C, Nicolis F, Peroli P, and others. Is the Melkersson-Rosenthal syndrome related to the exposure to food additives? A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67(4):393–5.
10. Carr RD. Is the Melkersson-Rosenthal syndrome hereditary? *Arch Dermatol* 1966; 93(4):426–7.
11. 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.
12. Muellegger RR, Weger W, Zochling N, Kaddu S, Soyer HP, El Shabrawi-Caelen L, and others. Granulomatous cheilitis and Borrelia burgdorferi: polymerase chain reaction and serologic studies in a retrospective case series of 12 patients. *Arch Dermatol* 2000; 136(12):1502–6.
13. Lim SH, Stephens P, Cao QX, Coleman S, Thomas DW. Molecular analysis of T cell receptor beta variability in a patient with orofacial granulomatosis. *Gut* 1997; 40(5):683–6.
14. De Quatrebarbes J, Cordel N, Bravard P, Lenormand B, Joly P. Macrochéilite de Miescher et expansion lymphocytaire monoclonale : 2 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131(1Pt1):55–7.
15. 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(3Pt1):444–50.
16. Zimmer WM, Rogers RS 3rd, Reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74(5):610–9.
17. 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(4):200–5.
18. Girlich C, Bogenrieder T, Palitzsch KD, Scholmerich J, Lock G. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(8):873–6.
19. Schreiber S, Rosenstiel P, Albrecht M, Hampe J, Krawczak M. Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nat Rev Genet* 2005; 6(5):376–88.
20. 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; 135(4):439–42.
21. Kalmar JR. Crohn's disease: orofacial considerations and disease pathogenesis. *Periodontol* 2000 1994; 6:101–15.
22. Plauth M, Jenss H, Meyle J. Oral manifestations of Crohn's disease. An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(1):29–37.
23. Williams PM, Greenberg MS. Management of cheilitis granulomatosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72(4):436–9.
24. Mignogna MD, Fedele S, Russo LL, Adamo D, Satriano RA. Effectiveness of small-volume, intralesional, delayed-release triamcinolone injections in orofacial granulomatosis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(2):265–8.
25. Worsaae N, Christensen KC, Schiodt M, Reibel J. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54(4):404–13.
26. Sakuntabhai A, MacLeod RI, Lawrence CM. Intralesional steroid injection after nerve block anesthesia in the treatment of orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol* 1993; 129(4):477–80.
27. 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(4):225–9.
28. Olivier V, Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. [Cheilitis granulomatosa in a child]. *Arch Pediatr* 2000; 7(3):274–7. French.
29. Medeiros M Jr, Araujo MI, Guimaraes NS, Freitas LA, Silva TM, Carvalho EM. Therapeutic response to thalidomide in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(4):421–4.
30. 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(5):576–85.
31. 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(3):213–7.