

# Síndrome de Melkersson-Rosenthal: consideraciones sobre su real posición nosológica

## Melkersson-Rosenthal syndrome

\*Dr. Enrique Hernández Pérez, \*\*Dr. Juan Carlos Sáenz Otero, \*\*\*Dr. Hassan Abbas Khawaja

\*Director, Centro de Dermatología y Cirugía Cosmética (CDCC), San Salvador

\*\* Del Curso de Cirugía Dermatológica y Cosmética (CDCC)

\*\*\*Director, Center for Dermatology and Cosmetic Surgery, Lahore, Pakistan

### RESUMEN

El Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) es un trastorno raro, de etiología desconocida. Sus principales características son: edema orofacial recurrente, parálisis facial periférica recidivante y *lingua plicata*. El hallazgo más importante a la biopsia es la presencia de granulomas no caseificados. Presentamos un caso de SMR en un hombre de 37 años, planteando sugerencias terapéuticas e hipótesis sobre su posición nosológica. ¿Se trata de una auténtica entidad nosológica o es parte de un síndrome complejo?

**PALABRAS CLAVE:** *Melkersson-Rosenthal, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, granulomatosis oro-facial, queilitis granulomatosa.*

### ABSTRACT

Melkersson-Rosenthal Syndrome (MRS) is a rare disorder of unknown etiology, whose main features are recurrent oro-facial edema, peripheral recurrent facial paralysis, and *lingua plicata*. Sarcoid non-caseating granulomas are the main histological feature. We present herein a typical case of this syndrome in a 37 year-old man, we propose a therapeutical possibility, rise some hypothesis in connection with its nosological position. Which are the real relationships with other granulomatous gastrointestinal conditions?

**KEYWORDS:** *Melkersson-Rosenthal syndrome, Crohn disease, sarcoidosis, creilitis granulomatous.*

### Introducción

En 1928, Melkersson reportó el caso de un hombre de 35 años que sufría de edema y parálisis facial y sugirió una posible relación entre ambas entidades.<sup>1</sup> En 1931, Rosenthal agregó el componente de la *lingua plicata*.<sup>2</sup> Desde 1940, la tríada ha sido conocida como Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR).<sup>3,4</sup>

Las exacerbaciones y remisiones son de frecuente observación. Cuando plenamente desarrollado, el síndrome consta de las siguientes características: 1) edema oro facial, mostrando labios edematizados; usualmente el edema no es pruriginoso, pero sí firme y ahulado al tacto, de coloración violácea o grisácea. Tal edema suele observarse, con iguales características, en el resto de la cara; 2) parálisis periférica facial recurrente, indistinguible de una parálisis

de Bell; 3) *lingua plicata*, observada entre un tercio y la mitad de los pacientes.

Esta tríada clásica no se observa en todos los casos, por lo que el diagnóstico a veces se vuelve difícil.<sup>5</sup>

### Reporte del caso

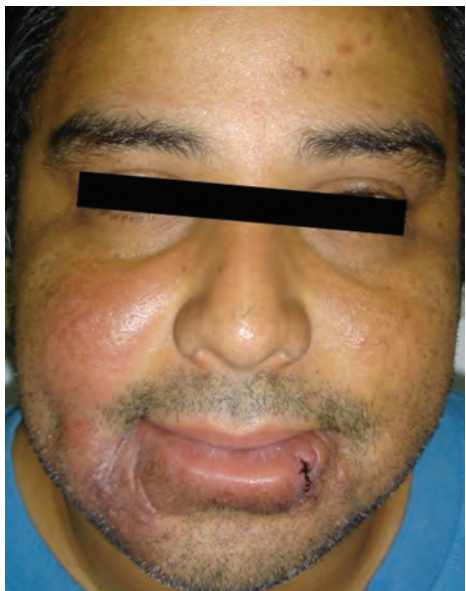
Un hombre de 37 años, de ascendencia hispánica, residente en California, quien visitaba a unos familiares en San Salvador, acudió a consulta debido a un edema persistente y progresivo del labio inferior, lado derecho de la cara y la barbilla, que persistía desde hacía un año. Estaba en tratamiento por diabetes mellitus con insulina y dieta. No se encontraron signos ni síntomas de trastornos gastrointestinales. En 1994, tuvo dos episodios de parálisis facial periférica. Seis años antes había tenido problemas

### CORRESPONDENCIA

Enrique Hernández Pérez ■ drenrique@hernandezperez.com

Villavicencio Plaza, 3ª Planta, Clínicas 3-1 y 3-2, Paseo Escalón y 99 Avenida Norte, San Salvador. Tel (503) 2264 2240

Hassan Abbas Khawaja ■ drkhawajaha@yahoo.com



**Fotografía 1.** El labio y el lado adyacente de la cara se aprecian hinchados y eritematosos.



**Fotografía 2.** Compromiso del labio inferior: edema y coloración violácea. Sensación "ahulada" a la palpación.

no especificados de la lengua (¿fisuras?) que le duraron por más de un año. Para su enfermedad actual, otro médico le practicó infiltración local con corticoides, pero le explicó que no tenía un diagnóstico para su condición.

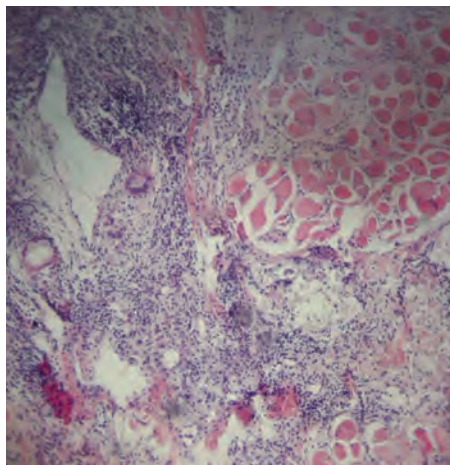
En el examen físico observamos a un hombre en la cuarta década de la vida, más bien obeso, con un edema firme de color rojo violáceo en la hemicara derecha, labio inferior y barbilla del mismo lado. El edema era ahulado al tacto (fotografías 1 a 3). La glicemia en ayunas, el recuento total de hematíes, leucocitos y plaquetas, la pro-

teína C reactiva, la eritrosedimentación, los exámenes generales de orina y heces, incluida sangre oculta, así como el resto de exámenes generales estuvieron todos dentro de los límites normales. Los rayos X del tórax fueron también normales.

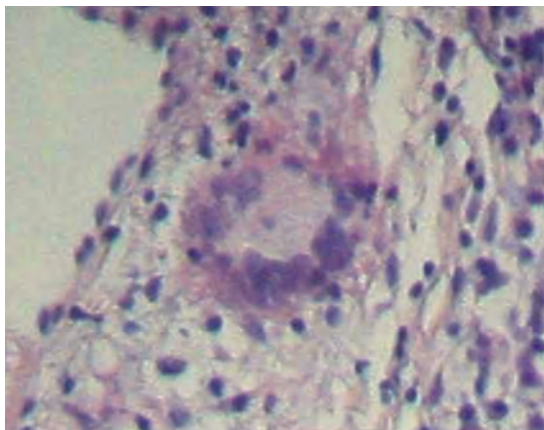
Una biopsia *punch* de 5 mm del bermellón tomada del labio inferior mostró una dermatitis espongiótica con intenso edema del corion. El hallazgo más importante, sin embargo, fue la presencia de granulomas no caseificantes con abundantes células gigantes, tanto de Langerhans como de cuerpo extraño, rodeados por abundantes linfocitos y escasos histiocitos. No se observaron parásitos ni partículas extrañas al analizar las biopsias con H & E, PAS, Gomori-Grocott, Fite Faraco, o bajo la luz polarizada. El diagnóstico que se hizo fue de una queilitis granulomatosa consistente con el diagnóstico de SMR (fotografías 4 y 5).



**Fotografía 3.** Granulomas no caseificantes y vasos sanguíneos ampliamente dilatados. La inflamación alcanza hasta las capas inferiores del corion (H & E, 10 X).



**Fotografía 4.** Células gigantes en medio de granulomas no caseificantes (H & E, 45 X).



**Fotografía 5.** SMR: en este paciente la tríada clásica estuvo presente. Hubo, además, una vasculitis leucocitoclástica de oscura etiología.

El tratamiento se inició con dapsona 50 mg/día, más colchicina 0,5 mg dos veces/día. No se usaron corticoides debido a la diabetes del paciente. Como tenía que partir hacia Estados Unidos, lo vimos nuevamente a los diez días de iniciado el tratamiento, el día anterior a su partida. Para nuestra sorpresa, su condición había mejorado en al menos 70%. El paciente estaba muy contento con los resultados, pero rehusó que le hiciéramos nuevas fotografías.

### Discusión y comentarios

Al revisar nuestros archivos, encontramos otros cuatro casos de SMR estudiados en los últimos 10 años. En tres de ellos hubo asociación entre queilitis granulomatosa (QG) y parálisis facial periférica recurrente. Sólo en uno la tríada estuvo completa, incluyendo la *lingua plicata*. Adicionalmente, este paciente desarrolló una vasculitis leucocitoclástica, de la que sólo fuimos capaces de mostrar componente cutáneo, sin etiología específica. Todos los pacientes habían sido varones, entre 16 y 49 años de edad. El más joven fue el paciente de la vasculitis. Aparte de los hallazgos granulomatosos a la biopsia, todos los demás exámenes de laboratorio fueron normales. En ninguno se encontraron signos o síntomas gastrointestinales. El tratamiento se hizo con corticoesteroides en dos casos, mejorando solamente el de la vasculitis. En los otros dos combinamos dapsona más colchicina. Estos pacientes mejoraron en 2 a 3 semanas, pero finalmente todos se perdieron para su seguimiento.

La queilitis granulomatosa aparece como una inflamación no dolorosa de uno o ambos labios.<sup>6-9</sup> Característicamente, los primeros episodios duran solo pocas horas o días. Después de varias recurrencias, el edema puede aumentar, volviéndose persistente. Las recurrencias pueden

aparecer y desaparecer, y cada ataque persiste días o años. Las crisis pueden acompañarse de fiebre, o bien de síntomas constitucionales leves. El signo más temprano del síndrome es un edema difuso de aparición súbita, ocasionalmente nodular, en la cara o los labios. El labio superior es el más frecuentemente comprometido, y al tacto puede sentirse blando, firme o nodular. En ocasiones puede tener una consistencia auténticamente ahulada. Cuando se establece la cronicidad, el labio aparece fisurado, descamativo y violáceo. A veces se vuelve doloroso y adquiere una consistencia elástica, pero puede ser extremadamente firme. El edema puede disminuir lentamente, con el paso del tiempo. En la mitad de los pacientes hay aumento de volumen de los ganglios regionales.

La *lingua plicata* aparece en 20-40% de los pacientes. La sensibilidad a los sabores y la producción de saliva pueden estar disminuidas.

Se puede asociar con parálisis de los nervios craneales, más comúnmente del facial. La parálisis facial es del tipo de neurona motora inferior y ocurre en alrededor de 30% de los pacientes. Puede preceder los ataques de edema por meses o años, pero generalmente se desarrolla después. Puede ser intermitente al principio, pero posteriormente se vuelve permanente. Tal parálisis puede ser uni o bilateral, parcial, o bien total. A menudo otros nervios craneales pueden ser afectados, incluidos el olfativo, auditivo, hipogloso, o glossofaríngeo.<sup>10-12</sup>

La etiología del síndrome es desconocida, aunque se han postulado varias hipótesis. Una predisposición genética puede ocurrir.<sup>13</sup> La enfermedad de Crohn (EC), la sarcoidosis, y la granulomatosis oro-facial (GOF) pueden presentar un cuadro clínico similar, incluso con hallazgos histológicos idénticos. La dieta y otros antígenos han sido postulados como la causa más común vinculada con la granulomatosis oro-facial,<sup>14</sup> así como trauma, picaduras de insectos, mucocela, tumores submucosos, síndrome de Ascher y erisipela.<sup>15</sup> Debido a que, en algunos casos, el herpes simple oro-facial puede preceder al primer episodio de Síndrome de Melkersson-Rosenthal, que existe una posible vinculación con la parálisis facial periférica, se ha postulado un posible papel etiológico del herpes virus.<sup>15</sup> La queilitis granulomatosa aislada se conoce como QG de Miescher.<sup>16</sup>

El diagnóstico diferencial debe hacerse con el angioedema adquirido, el angioedema hereditario, la enfermedad de Hansen, la sarcoidosis, los abscesos dentales, trauma, EC, GOF, y linfomas. Lógicamente, la biopsia es fundamental. Cuando el síndrome está plenamente desarrollado, el diagnóstico es relativamente sencillo. La enzima sérica convertidora de angiotensina puede ayudar



a excluir la sarcoidosis. La prueba de la tuberculina, indicando inmunidad retardada, es negativo en 80% de los casos.<sup>17</sup> Los *patch tests* pueden excluir reacciones a metales, aditivos en alimentos, u otros antígenos orales. Las endoscopías, estudios por imágenes y biopsias del tubo digestivo pueden practicarse investigando EC.<sup>18</sup> Las radiografías del tórax y tomografías con emisión de positrones pueden ser útiles si se investiga sarcoidosis.<sup>19</sup> La prueba de Kveim-Siltzbach, usada durante muchos años para el diagnóstico de sarcoidosis, se utiliza mucho menos ahora.<sup>20</sup> La sarcoidosis también se presenta como una “paradoja inmunológica”; a pesar de intensa inflamación local, puede ocurrir anergia, como lo indica la supresión de la respuesta inmune a la tuberculina.<sup>20</sup> Para descartar abscesos dentales crónicos, se usan rayos X panorámicos.<sup>21</sup>

Las modalidades terapéuticas propuestas han sido múltiples, incluidas la simple compresión por varias horas al día, o los corticoides intralesionales.<sup>22</sup> De manera anecdótica, se han mencionado los AINES, los estabilizadores de mastocitos, la clofazimina,<sup>23</sup> hidroxicloquinás, talidomida, tetraciclinas,<sup>24</sup> dapsona,<sup>25</sup> metotrexato, e infliximab.<sup>26</sup> La cirugía extensa y la radioterapia también se han reportado. Sin embargo, la cirugía sola parecería ser relativamente inútil.<sup>27</sup> La queiloplastía de reducción, más triamcinolona intralesional y tetraciclinas orales podrían ofrecer mejores resultados.<sup>27</sup> Al estudiar 14 casos recientes de SMR, Ratzinger, Sepp, Vogetseder y Tilg,<sup>26</sup> encontraron que EC había sido diagnosticada previamente, simultáneamente o subsecuentemente en 4 de ellos. En 6 casos hubo síntomas gastrointestinales menores, aun cuando no pudieron detectar ningún signo de enfermedad intestinal inflamatoria usando endoscopia por cápsula. Nueve pacientes recibieron clofazimina y ocho respondieron al tratamiento (4 respuestas completas, 3 parciales). Sin embargo, se requirió tratamiento a largo plazo, con frecuentes agravaciones. Dos pacientes fueron tratados satisfactoriamente con infliximab. La metilprednisolona sistémica no tuvo ningún resultado en 2 casos.<sup>26</sup>

### Nuestro tratamiento

Como el paciente era diabético en tratamiento con insulina y debía viajar muy pronto fuera del país, no usamos corticoides sistémicos. Sin embargo, fuimos gratamente sorprendidos por la rápida y buena respuesta al combinar colchicina y dapsona. La dapsona tiene una acción antibacteriana y antiinflamatoria que suprime, también, el reclutamiento de los neutrófilos y la formación local de productos respiratorios y secretorios tóxicos.<sup>28</sup> La colchicina es útil en enfermedades inflamatorias y vasculares, y evita igualmente el reclutamiento de los neutrófilos.

Aparte de lo anterior, es bien conocido su uso como modulador de la respuesta inmune. Su mecanismo de acción es inhibir la polimerización de los microtúbulos, afectando la expresión de los genes, la diferenciación y proliferación de múltiples tipos celulares. Aun más: incrementa el adenosin monofosfato cíclico de los leucocitos (cAMP), modulando la adhesión de la expresión de las proteínas y su organización funcional.<sup>29</sup> Los buenos resultados obtenidos con la combinación colchicina-dapsona en dos pacientes previos (aparte de nuestro caso principal) parecieron promisorios. Sin embargo, el reducido número de pacientes, así como el corto periodo de evaluación y seguimiento, solo nos autorizan para mencionarlo.

Comprendemos que, en relación con la terapia, este es un reporte meramente anecdótico y únicamente constituye una atenta invitación para que otros colegas lo ensayen en sus propios casos.

### Un concepto unificante

La queilitis granulomatosa y el síndrome de Melkersson-Rosenthal son enfermedades raras y benignas. Debido a su carácter granulomatoso, se ha sugerido una posible relación con la enfermedad de Crohn.<sup>26</sup> Una conexión entre QG y EC parece muy atractiva.<sup>30, 31, 32</sup> La EC se caracteriza por una inflamación crónica de todo el intestino, más comúnmente el ileon distal y el colon, en cuya patogénesis se mencionan microorganismos luminales;<sup>33</sup> la ruptura del equilibrio entre las así llamadas bacterias intestinales “protectoras” versus “nocivas” (“disbiosis”),<sup>34</sup> así como autofagia celular.<sup>35</sup>

Tanto la EC como la Colitis Ulcerativa son enfermedades inflamatorias crónicas debidas a una respuesta inmune inapropiada hacia antígenos microbianos de microorganismos comensales en individuos genéticamente susceptibles. Esa respuesta inapropiada la promueven factores ambientales. Ambas enfermedades se manifiestan primariamente en el tracto gastrointestinal, pero obviamente pueden afectar otros órganos del cuerpo.<sup>36</sup> La EC es un trastorno multisistémico, con potencial para manifestaciones sistémicas y extraintestinales.<sup>37</sup> La conexión entre ambas enfermedades amerita ser cuidadosamente investigada.

El término granulomatosis orofacial (GOF) se aplica a lesiones orales simulando EC del intestino, pero sin lesiones demostrables en ese nivel.<sup>38</sup> La GOF se considera como una enfermedad rara y su nomenclatura ha sido debatida por largo tiempo.<sup>38</sup> Las lesiones de granulomatosis oral se pueden hallar en tuberculosis, EC, sarcoidosis, y como resultado de una reacción tisular a cuerpo extraño. A decir verdad, hay un considerable traslape clínico e

histológico entre las diferentes enfermedades granulomatosas.<sup>38</sup> En la práctica, sin embargo, el término GOF se usa para denominar a todas aquellas condiciones granulomatosas restringidas a los tejidos orales. Recientemente, se ha suscitado la duda de si la GOF es realmente la manifestación de una enfermedad intestinal inflamatoria específica y separada. Si las enfermedades granulomatosas específicas pueden ser excluidas, algunos de los casos restantes de GOF podrían caer en la categoría de manifestaciones orales de EC, previas a la enfermedad plenamente desarrollada.<sup>38</sup>

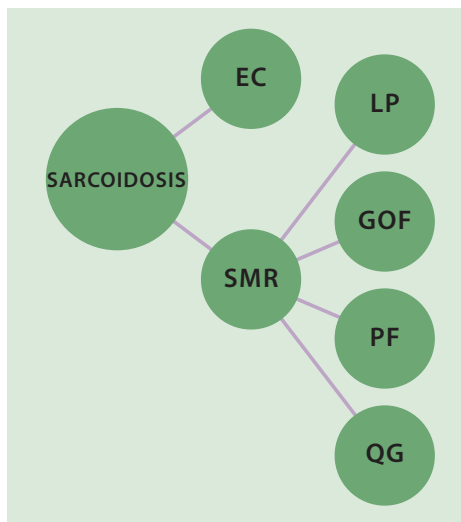
De acuerdo con Tilakaratne,<sup>38</sup> el término granulomatosis orofacial idiopática debería ser aplicado a los casos restringidos a la región oral, sin ninguna enfermedad granulomatosa conocida identificable, y el diagnóstico no se debería cambiar hasta que el paciente no desarrolle las manifestaciones sistémicas de una condición granulomatosa específica.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica, de etiología desconocida, que afecta a múltiples órganos. Se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes y, si bien cualquier órgano puede ser afectado, los ganglios linfáticos y los pulmones son los sitios más comunes. Los granulomas sarcoídicos no poseen características histológicas únicas que los hagan diferentes de otros granulomas. Son esenciales las tinciones para bacilos ácido resistentes y para hongos, los cultivos para dichos organismos,<sup>20</sup> y la investigación de cuerpos extraños. Sin un diagnóstico definitivo por imágenes, análisis

de los fluidos, o pruebas hematológicas, la sarcoidosis queda como un diagnóstico de exclusión.<sup>39</sup> Aunque raro, se ha notado compromiso oral en varios casos reportados de sarcoidosis. En un reporte reciente, los autores encontraron neuropatía del trigémino, tumefacción de las glándulas salivares y lacrimales, inflamación de las parótidas, xerostomía, inflamación gingival, e inflamación de los labios y el paladar.<sup>20</sup> Este último hallazgo es interesante en relación con nuestra presente discusión.

El sistema nervioso central se afecta en más de 25% de los pacientes que llegan a la autopsia, pero solo 10% de todos los pacientes con sarcoidosis presentan síntomas neurológicos.<sup>39</sup> De acuerdo con Gatti,<sup>20</sup> tal compromiso puede variar de 5% a 25%. Las parálisis de los nervios cráneo-faciales son los problemas más comunes. El compromiso neurológico precede al diagnóstico de sarcoidosis hasta en 74%, y puede ser la única manifestación en 10-17% de pacientes con neurosarcoidosis.<sup>26</sup>

Hasta este momento hemos revisado un número de condiciones cuyo único nexo común es el hallazgo, a la histología, de granulomas no caseificantes. El síndrome de Melkersson-Rosenthal es la enfermedad que detonó nuestra investigación sobre las interrelaciones entre todas ellas. Si nosotros ubicamos el SMR como un proceso monosintomático u oligosintomático, con expresión incompleta de estos síntomas –como ha sido sugerido por Ziem, Pfroemmer, Goerd, Orfanos, *et al.*,<sup>15</sup> ¿por qué no aceptar, entonces, que la llamada GOF e incluso la sarcoidosis pueden ser consideradas como parte de un mismo espectro? Todas ellas comparten características similares, como granulomas, compromiso orofacial, parálisis de los nervios craneales, compromiso multiorgánico, y frecuente afectación intestinal, entre otras. Todas pueden, a su vez, ser oligo o multisintomáticas, y ninguna tiene una etiología unánimemente aceptada. ¿Sería, por consiguiente, plausible aceptar que el SMR puede representar solo una parte de un *continuum* y que, en la mayoría de los casos, no estamos percibiendo más que la punta de un iceberg? Pensar en un iceberg ciertamente no nos permite necesariamente ver la masa entera. En tal caso, ¿no será la sarcoidosis la máxima expresión, y las otras solo manifestaciones localizadas y posiblemente aisladas de una misma enfermedad? (Figura 1). Por otra parte, ¿puede la GOF resistir el escrutinio científico necesario para ser aceptada como una entidad separada? Todo ello amerita una confirmación científica estricta.



**Figura 1.** La sarcoidosis puede aparecer bajo la forma de enfermedad de Crohn o síndrome de Melkersson-Rosenthal. Este último puede aparecer con las características de *lingua plicata*, granulomatosis oro-facial, parálisis facial, o queilitis granulomatosa. Un mismo proceso básico bajo diferentes presentaciones clínicas. Distintas gradaciones dentro del mismo espectro.

## Conclusión

La granulomatosis orofacial debe ser eliminada como una entidad real y considerada únicamente como un sig-

no clínico e histológico. El resto, incluidas la sarcoidosis, la enfermedad de Crohn, y el síndrome de Melkersson-Rosenthal, deberían ser aceptadas como una misma enfermedad con múltiples manifestaciones. De tal suerte, podríamos decir, por ejemplo: sarcoidosis, presentándose como síndrome de Melkersson-Rosenthal. Por otra parte, no vemos ninguna razón para considerar la queilitis granulomatosa de Miescher como una entidad separada, sino como parte monosintomática del síndrome de Melkersson-Rosenthal. En resumen, el objetivo de este trabajo es unir y no dividir, para así lograr una mejor comprensión de la patología general. Aun más: invitamos a otros colegas a ensayar nuestro enfoque terapéutico en el tratamiento de esta rara enfermedad. Creemos que nuestra propuesta merece consideración e invita a una profunda discusión.

REFERENCIAS

- Melkersson E. "Ett falla v recidiverande fascialspare i samband med angioneurotiskt odem". *Hygiea* 1928; 90: 737-741.
- Rosenthal C. "Klinisch-erbblologischer Beitrag zur konstitutionspathologie. Gemeinsames Auftreten von (rezidivierender familiärer) facialislahmung, angioneurotischem Gesichtsoedem and Lingua plicata in Arthritis-Familien." *Z Neurol Psychiatry* 1931; 131: 475-501.
- Luscher E. "Syndrom von Melkersson-Rosenthal." *Schweiz Med Wochenschr* 1949; 79: 1-3.
- Daoud M, Rogers R. "Melkersson-Rosenthal Syndrome". *Seminars in dermatology*, 1995; 14: 135-139.
- Rogers R. "Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis". *Dermatol clin* 1996; 14: 371-379.
- Kanerva M, Moilanen K, Virolainen S, Vaheeri A, Pitkäranta A. "Melkersson-Rosenthal syndrome". *Otolaryngol Head neck Surg* 2008; 138: 246-251.
- Ang KL, Jones NS. "Melkersson-Rosenthal syndrome". *J Laryngol Otol* 2002; 116: 386-388.
- González C, González R, Rivas P, et al. "Melkersson-Rosenthal syndrome: diagnostic considerations". *Rev Clin Esp* 2001; 201: 223-225.
- Grinspan D: "Estomatología". En: Hernández-Pérez E. *Clínica Dermatológica*. 3ª ed, San Salvador, UCA Editores, 1987: 681-682.
- Zimmer WM, Rogers RS, Reeve CM, Sheridan PJ. "Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 610-619.
- Dhar S, Kanwar AJ. "Melkersson-Rosenthal syndrome in India: experience with six cases". *J Dermatol* 1995; 22: 129-133.
- Mair IW, Elverland HH, Johannessen TA. "Clinical manifestations of the Melkersson-Rosenthal syndrome". *Can J Otolaryngol* 1974; 3: 123-131.
- Belló González C, Pinar Manzanet JM, Carravilla Parra JR, Nogales Aguado P, Llamas S. "Melkersson-Rosenthal syndrome: report of a familial case". *An Med Interna* 2002; Aug 19(8): 412-414.
- Ozgunsoy OB, karatayli O, Tulunay O, et al. "Melkersson-Rosenthal syndrome revisited as a misdiagnosed disease". *Am J Otolaryngol* 2009; 30: 33-37.
- Ziem PE, Pfrommer C, Goerdts S, Orfanos CE, Blume-Peytavi U. "Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment". *Brit J Dermatol* 2000; 143: 860-863.
- Rogers RS 3rd. "Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis". *Dermatol Clin* 1996; 14: 371-379.
- Gatti CF, Prah P, Troielli P, Schroh R. "Sarcoidosis. Un enfoque global." *Med Cutan Iber Lat Am* 2008; 36: 165-182.
- Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. "European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis". *Gut* 2006; 55: 1-15.
- Nunes H, Brillet PY, Valeyre D, Brauner MW, Wells AU. "Imaging in Sarcoidosis". *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 102-120.
- Poate TWJ, Sharma R, Moutasim KA, Escudier MP, Warnakulasuriya S. "Orofacial presentations of sarcoidosis- a case series and review of the literature". *Brit Dental J* 2008; 205: 437-442.
- Held JL, Yunakov MJ, Barber RJ, Grossman ME. "Cutaneous sinus of dental origin: a diagnosis requiring clinical and radiologic correlation". *Cutis* 1989; 43: 22-24.
- Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garjón MA, Chaves A, de Argila D. "Cheilitis granulomatosa of Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with intralesional corticosteroid injections". *Allergol Immunopathol* 2004; 32: 6-38.
- 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 Venereol* 2008; 22: 1065-1070.
- Pigozzi B, Fortina A, Peserico A. "Successful treatment of Melkersson-Rosenthal Syndrome with lymecycline". *Eur J Dermatol* 2004; 14: 166-167.
- Ratzinger G, Sepp N. "Dapsone in combination with topical triamcinolone as a therapeutic option for cheilitis granulomatosa and Melkersson-Rosenthal disease?" *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1027-1028.
- Barry O, Barry J, Langan S, Murphy M, Fitzgibbon J, Lyons JF. "Treatment of granulomatous cheilitis with infliximab". *Arch Dermatol* 2005; 141: 1080-1082.
- Kruse-Lösler B, Presser D, Metz D, Joos U. "Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa". *Arch Dermatol* 2005; 141: 1085-1091.
- Sobianek M, Włodarkiewicz A, Zelazny I, Nowicki R, Michajlowski I, Sokolowska-Wojdylo M. "Successful Treatment of Melkersson-Rosenthal syndrome with dapsone and triamcinolone injections". *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1028-1029.
- Terkeltaub RA. "Colchicine update: 2008". *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 411-419.
- Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. "Association between cheilitis granulomatosa and Crohn's disease". *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 801.
- 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.
- Van de Scheur MR, van der Waal RI, Volker-Dieben HJ, Klinkenberg-Knol EC, Starink TM, van der Waal I. "Orofacial granulomatosis in a patient with Crohn's disease". *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 952-954.
- Gersemann M, Wehkamp J, Fellermann K, Stange EF. "Crohn's disease-defect in innate defence". *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5499-5503.
- De Hertogh G, Aerssens J, Geboes KP, Geboes K. "Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease". *World J Gastroenterol* 2008; 14: 845-852.
- Klionsky DJ. "Crohn's Disease, Autophagy, and the Paneth Cell". *N Engl J Med* 2009; 360: 1785-1786.
- Baumgart DC. "The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis". *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106: 123-133.
- Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. "Management of Crohn's disease in adults". *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 465-483.
- Tilakaratne WM, Freysdottir J, Fortune F. "Orofacial granulomatosis: review on aetiology and pathogenesis". *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 191-195.
- Lannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. "Sarcoidosis". *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-2165.