



Universidad de Oviedo

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA

“Queilitis granulomatosa: factores patogénicos,
diagnóstico y tratamiento. Revisión sistemática”

Autor: Juan Manuel Vázquez Villa

Tutores: Alfonso Joaquín López Muñiz y María José
García-Pola Vallejo

Oviedo (Junio 2020)

ÍNDICE

Resumen.....	página 3
Introducción.....	página 5
Objetivos.....	página 9
Material y Método.....	página 10
Resultados.....	página 13
Discusión.....	página 22
Comentario de interés para la práctica clínica.....	página 28
Conclusiones.....	página 29
Anexo: Tablas y figuras.....	página 30
Bibliografía.....	página 33

RESUMEN

Introducción: La queilitis granulomatosa es una enfermedad que se caracteriza por una inflamación difusa, recurrente y no dolorosa de uno o ambos labios. El examen histológico muestra un infiltrado de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas perivascular y la presencia de granulomas no necrotizantes distribuidos alrededor de los vasos.

Material y Método: La búsqueda de artículos fue realizada en las bases de datos PubMed, Web of Science y Embase. Los criterios de selección se realizaron siguiendo el método PRISMA para las revisiones sistemáticas. Los criterios de exclusión incluyeron a las revisiones, cartas al editor, documentos de conferencias y series de 1 o 2 casos.

Resultados: Un total de 32 artículos cumplieron dichos criterios. El número de pacientes analizados fue de 390 casos (202 mujeres y 188 varones), con un rango de edad comprendido entre los 2 y los 89 años. Un 16,9% de los casos tenían lengua fisurada, un 5,4% tenían parálisis facial y en un 11% se encontraron ambas entidades. El tratamiento con corticoides se realizó en 246 ocasiones para 215 pacientes, y el tratamiento antibiótico se administró 88 veces en un total de 76 pacientes. Otros tratamientos utilizados en esta muestra fueron otros inmunosupresores, fármacos biológicos, fármacos antineoplásicos y la cirugía (queiloplastia).

Conclusiones: La queilitis granulomatosa es una enfermedad cuyo diagnóstico se basa en aspectos clínicos y en el estudio histopatológico. Es importante un manejo precoz durante las fases iniciales de la enfermedad para evitar la evolución hacia una situación de fibrosis, con menos posibilidad de reversibilidad.

ABSTRACT

Introduction: Granulomatous cheilitis is an inflammatory disorder that is characterized by diffuse, recurrent and painless swelling of one or both lips. Histological examination shows macrophage, lymphocyte and plasmocyte perivascular infiltrates and non-caseating granulomas distributed near vessels.

Material and Method: We performed a literature search of the PubMed, Web of Science and Embase databases. The selection criteria were consistent with the PRISMA protocol. We considered as exclusion criteria reviews, letters to the editor, abstracts of congress and case reports (1 or 2 cases).

Results: A total of 32 articles met these criteria. We analysed 390 patients with granulomatous cheilitis (202 women and 188 men), with an age range of 2 to 89 years. Fissured tongue was present in 16,9% of cases, facial nerve palsy was present in 5,4% of cases and both diseases were present in 11% of patients. Steroids were used 246 times in 215 cases and antibiotics were used 88 times in 76 patients. Immunosuppressants, biological drugs, anticancer drugs and surgery were also used.

Conclusions: Granulomatous cheilitis is a rare disease. Diagnosis is based in clinical and histological studies. Fibrosis may eventually develop and, once this occurs, the swelling is permanent, and therefore, early management is very important.

INTRODUCCIÓN

La queilitis granulomatosa fue descrita por Miescher en 1945, refiriéndose a seis pacientes que presentaban un repentino y progresivo aumento del tamaño de los labios.^{1,2} La queilitis granulomatosa es una inflamación recurrente, crónica, y no dolorosa, de uno o ambos labios, definida por la presencia de granulomas inflamatorios no necrotizantes en el estudio histopatológico.³

Se inicia con un agrandamiento difuso y elástico del labio, que con el tiempo comienza a ser más firme y duro, con tendencia a producirse fisuras.^{2,4} Estas lesiones suelen tener periodos de remisión y recurrencias, aunque la tendencia es a la cronificación en forma de fibrosis.¹ La coloración de la piel del labio suele ser normal, aunque la mucosa labial se puede encontrar ligeramente eritematosa en algunos casos.²

A pesar de ser asintomáticas, estas lesiones suelen producir incomodidad al paciente cuando realiza acciones cotidianas como comer y beber, y además pueden suponer un impacto negativo en el aspecto físico y la autoestima del paciente, sobre todo cuando alcanzan un gran tamaño.³

Para algunos autores, esta entidad puede ser considerada como una forma monosintomática del síndrome de Melkersson-Rosenthal, que cursa con parálisis facial periférica, hinchazón labial y lengua plicata o fisurada.⁵ Mientras que otros opinan, que la queilitis podría tratarse de la forma inicial de este síndrome, en el que más adelante, aparecerían los otros dos signos.²

Tanto la queilitis granulomatosa como el síndrome de Melkersson-Rosenthal se pueden incluir dentro del grupo de las granulomatosis orofaciales.⁴ El término de granulomatosis orofacial fue propuesto por Wiesenfeld en 1985, para describir un

conjunto de entidades que cursaban con una inflamación difusa a nivel facial (incluyendo labios, párpados, mejillas o la frente), y también ulceración oral o crecimiento gingival, sin relación con otras enfermedades sistémicas. De todas las localizaciones donde se pueden observar estas lesiones granulomatosas, la labial es la más frecuente, siendo la prevalencia similar en la localización entre el labio superior y el inferior.⁶

En cuanto a la frecuencia, no existen muchos datos al respecto, al ser una entidad poco frecuente, aunque también se podría considerar que se encuentra infradiagnosticada.⁴ Se estima que podría afectar hasta a un 0,08% de la población.⁷ Aunque se pueden encontrar casos prácticamente a cualquier edad, sí parece que existe una mayor predisposición en la segunda y tercera décadas de la vida.⁸ Por otra parte, no se han observado diferencias importantes en el número de casos entre hombres y mujeres.²

Desde que la queilitis granulomatosa fuese descrita por primera vez, numerosas publicaciones, en forma de series de casos y de revisiones, han intentado buscar dónde puede estar el origen de esta patología, aunque hoy en día, permanece desconocido. Se han propuesto numerosas teorías, como la respuesta alérgica a diferentes agentes, como los conservantes y aditivos alimentarios (benzoatos y cinamaldehído), los materiales dentales, reacciones a cuerpo extraño, los focos infecciosos odontogénicos, o incluso, la predisposición genética.^{6,9,10}

La granulomatosis orofacial se ha relacionado con otras patologías que también desarrollan granulomas en su evolución, como la enfermedad de Crohn o la sarcoidosis, o infecciones granulomatosas como la tuberculosis o la lepra, por lo que estaría

recomendado ampliar el proceso diagnóstico con el fin de descartar la presencia de alguna de estas patologías.⁴

Se estima que hasta un 10% de casos de queilitis granulomatosa se pueden relacionar con la enfermedad de Crohn, y que la aparición de queilitis puede preceder en varios años al inicio de la enfermedad digestiva.⁴ Además, parece que esta relación se está incrementado en la última década, sobre todo en personas jóvenes de países occidentales, especialmente en el norte de Europa.⁹

La asociación con síntomas gastrointestinales, del tipo alteraciones en el hábito intestinal (diarrea o estreñimiento crónicos) o molestias abdominales, plantea el descartar una posible afectación intestinal, del tipo enfermedad de Crohn en los pacientes con queilitis granulomatosa.⁶

La queilitis granulomatosa también tiene una forma de inicio similar a la de un cuadro de angioedema, por lo que debe tenerse en cuenta a la hora de hacer el diagnóstico diferencial. En este último caso, no hay presencia de granulomas en el estudio de anatomía patológica.⁴

La biopsia y el examen histopatológico resultan muy importantes para poder llegar al diagnóstico de esta patología. Con el estudio al microscopio se pueden observar una serie de alteraciones que pueden explicar, en parte, los cambios morfológicos que se pueden observar a nivel macroscópico.

La anatomía patológica describe un infiltrado perivascular de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, con pequeños granulomas no necrotizantes distribuidos cerca de los vasos. Estos infiltrados y granulomas extravasculares, que comprimen a los capilares linfáticos, junto a la extensa inflamación perivascular podrían alterar la contractilidad de

la vascularización linfática, contribuyendo, por tanto, a una alteración del drenaje linfático, y al desarrollo de linfedema.³ Al ocurrir esta situación de una forma rápida, no habría tiempo para que se desarrollase una circulación colateral que pueda suplir esta alteración.¹¹

Pero hay que tener en cuenta que los granulomas no necrotizantes no siempre están presentes en todas las muestras obtenidas, por lo que para llegar al diagnóstico de queilitis granulomatosa es fundamental que exista una correlación entre la historia del paciente y los signos clínicos observados durante la exploración, complementando esta información con los hallazgos histopatológicos.⁸

La disparidad entre las posibles causas que pueden contribuir al desarrollo de la queilitis granulomatosa influye directamente en el elenco de posibles tratamientos que se han ido considerando, con distinta eficacia, a lo largo de los años.

Se han utilizado distintas opciones como los corticoides, de forma tópica, sistémica o intralesional, antibióticos (como el metronidazol, la minociclina, o la azitromicina), la clofazimina, la reducción quirúrgica mediante queiloplastia en los casos más severos, hasta fármacos como el tacrolimus, la hidroxiclороquina, el metotrexato o el anticuerpo monoclonal infliximab, con resultados variables según los diferentes estudios publicados.^{1,4,6,8,10}

En la literatura se ha reflejado recientemente una revisión sistemática, en la que se han descrito las posibles alternativas terapéuticas de la patología granulomatosa orofacial, pero sin sugerirse las posologías o los resultados que se obtienen.¹² Este es el motivo por el que nos planteamos realizar una amplia revisión de la que se pueda abstraer las pautas e indicaciones de los diferentes tratamientos en aras de reducir las recurrencias.

OBJETIVOS

En la presente revisión sistemática se planteó el siguiente objetivo específico: “describir los tipos de tratamientos empleados en la queilitis granulomatosa”.

Como objetivo secundario fue precisar la respuesta terapéutica de los antiinflamatorios esteroideos en sus diferentes fórmulas de aplicación, para establecer una comparativa con otras terapias médicas, o quirúrgica.

MATERIAL Y MÉTODO

Para realizar la presente revisión sistemática, se siguió el protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) publicado por Moher *et al.*¹³

Pregunta en cuestión: ¿Existe un tratamiento para la queilitis granulomatosa que evite sus recurrencias?

Criterios de elegibilidad. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

Diagnóstico objetivo de la patología. El diagnóstico de la queilitis granulomatosa debía de ser clínico y/o histopatológico.⁸

Descripción de la pauta terapéutica. Los tratamientos debían de estar señalados de forma individual para cada paciente.

Determinación del control de seguimiento. Se seleccionaron aquellos estudios en los que se incluía la evaluación del tratamiento.

Diseño del estudio: Fueron seleccionados los estudios observacionales en series de caso en número de 3 pacientes, o mayor, estudios analíticos, de cohorte y de casos y controles, y ensayos clínicos, relacionados con el tratamiento de la queilitis granulomatosa.

Lengua: Se incluyeron artículos en castellano e inglés, acompañados o no de otro idioma.

Temporización: No hubo filtros en la temporización de la búsqueda.

Los criterios de exclusión fueron: los resúmenes (*abstract*) de comunicaciones o pósteres a congresos, conferencias, cartas al editor, revisiones narrativas, y sistemáticas, y estudios en otras lenguas.

Búsqueda de la información: La primera búsqueda se realizó el 19 de febrero de 2020, y la búsqueda final, el 29 de abril de 2020, en las bases de datos PubMed, Embase y Web of Science.

Estrategia de la búsqueda. A través del sistema de búsqueda avanzada se emplearon las palabras claves y los operadores booleanos *“granulomatous cheilitis” OR “granulomatosa cheilitis” OR “Miescher syndrome”*.

Selección de los estudios. El autor del trabajo y tutores realizaron de forma independiente la selección de los artículos, en caso de no coincidir se argumentaba en conjunto.

Proceso de colección de los datos: Después de la selección por los títulos y autor(es) se eliminaron los duplicados. Seguidamente basándose en los resúmenes se escogieron los que reunían los criterios de elegibilidad y se discriminaron los que no aportaban la información referente a los objetivos.

Recogida de datos. Se señaló el apellido del primer autor, el año y país en dónde se realizó el estudio. Además se indicó la institución y el servicio en dónde se había desarrollado. De las características demográficas de los pacientes, se recogió el género y la edad (la media y el rango), y de los hábitos tóxicos, el tabáquico y alcohol.

Con relación a la enfermedad de la queilitis granulomatosa, se hizo mención del método de su diagnóstico, la patocronia, y las enfermedades orales y sistémicas asociadas. Igualmente, se detallaron los tratamientos propuestos, las pautas establecidas, el tiempo de seguimiento de los pacientes y su respuesta.

Riesgo de sesgo de los estudios. Con la finalidad de disminuir el sesgo en el estudio, las variables seleccionadas debían de ser aportadas en valores absolutos.

Análisis de los datos. Los resultados se señalaron mediante un análisis descriptivo y en porcentajes de cada una de las variables.

RESULTADOS

Como resultado de la búsqueda, los artículos proporcionados por la base de datos PubMed fueron 1058, Embase aportó 1007, y la Web of Science 528, reuniendo un total de 2593. En una primera fase, se eliminaron los artículos repetidos entre las distintas bases de datos (n=916). A continuación, se descartaron las publicaciones que no abordaban enfermedades orofaciales granulomatosas u otras queilopatías (n=446).

Posteriormente se eliminaron aquellos que no incluían el tratamiento, de los que 16 artículos no estuvieron a nuestro alcance, ni en las páginas web de las revistas o las editoriales, ni a través de las plataformas de préstamo. Fueron elegidos 34 artículos de los que tras su lectura completa, se separaron dos artículos porque no cumplían adecuadamente los criterios de inclusión quedando finalmente en la selección definitiva para la revisión un total de 32 artículos.¹⁴⁻⁴⁵ La figura 1 señala el proceso de selección de los artículos.

Todos los artículos fueron escritos en lengua inglesa (n=30), española (n=1),³⁰ y otro en ambas lenguas.¹⁸ Así mismo, fueron publicados entre los años 1965³⁷ y 2018.^{16,24}

Los artículos fueron realizados en los siguientes países: Estados Unidos (n=2),^{14,39} Canadá (n=1),²⁰ Irlanda del Norte (n=2),^{15,35} Reino Unido (n=4),^{16,22,37,40} España (n=4),^{17,18,29,30} Holanda (n=1),⁴³ Italia (n=5),^{19,28,31-33} Finlandia (n=2),^{25, 38} Grecia (n=1),²⁶ Alemania (n=1),²⁷ Austria (n=2),^{34,36} República Checa (n=1),⁴¹ Dinamarca (n=2),^{21,44} China (n=2),^{23,45} India (n=1),²⁴ y Australia (n=1).⁴²

Resultados de la selección de la muestra

Las instituciones en donde se realizaron los estudios fueron: en Hospitales y Universidades en medio hospitalario se elaboraron 21 artículos,^{15-17,19-21,23,25,27-30,35,37-40,42-45} en Facultades de Odontología 7,^{14,18,22,26,31-33} y en Facultades de Medicina 4.^{24,34,36,41}

Los Departamentos en dónde se desarrollaron fueron en los de Dermatología (n=14),^{14,15,17,19,24,29,30,34-37,40,41,43} de Medicina Oral (n=12),^{16,18,20,22,23,26,31-33,39,44,45} de Cirugía Plástica y Maxilofacial (n=3),^{21,27,38} y de Pediatría (n=3).^{25,28,42}

Las investigaciones siguieron un diseño observacional descriptivo de series de casos, siendo las de mayor número de pacientes, las reflejadas por Fedele *et al.*, (n=22);²² Camacho *et al.*, (n=27);¹⁷ Worsaae *et al.*, (n=32);⁴⁴ Armstrong *et al.*, (n=41);¹⁵ y Gu *et al.*, (n=43).²³ El número de pacientes con queilitis granulomatosa recogidos en los artículos osciló entre 3^{40,41,45} y 43.²³

Según la temporalidad los estudios retrospectivos fueron 18^{18,20,22-30,32,34,36,38,43-45} y los prospectivos 10.^{15,16,31,33,35,37,39,40-42} Cuatro autores describieron los artículos para expresar su experiencia profesional.^{14,17,19,21}

Características demográficas y clínicas de la muestra

El número total de sujetos que conformaron la muestra recogida para la realización de esta revisión fue de 390 casos, siendo 202 mujeres (51,8%) y 188 varones (48,2%). La media de edad de todos los participantes fue de 33,2 años, con un rango de edad

comprendido entre los 2⁴⁴ y los 89³⁹ años. Las características demográficas de la muestra se reflejan en la tabla 1.

Se notificaron en dos estudios el hábito tabáquico, registrándose 18 (18/52; 34,6)^{33,44} pacientes fumadores. Se comentó de forma inespecífica que algunos pacientes abusaban del alcohol.²¹

El diagnóstico de las lesiones identificadas fue realizado mediante la anamnesis y exploración clínica en 74 casos (19%),^{15,16,23,36,38,40,42,43} el estudio anatomopatológico de la biopsia y/o de la exéresis quirúrgica en 251 casos (64,4%)^{14,15,19-21,24-33,35-39,41-45} y con ambos métodos en 65 casos (16,6%).^{17,18,22,34}

Además de la inflamación labial que padecían (en uno o en ambos labios), en su exploración también se observaron otras lesiones orales, y que han sido señaladas en la tabla 1. Así, se registraron 66 casos con lengua fisurada (16,9%),^{17-21,23,26,27,29,30,34,36,38,39,41,43,44} 21 casos con parálisis facial (5,4%),^{15,17,20,26,27,32,38} y en 43 casos se encontraron ambas entidades (11%).^{17,21,23,29,35,36,38,43,44}

Otras lesiones orales y de la región facial que se describieron fueron: inflamación gingival (21/390; 5,4%),^{14-16,24,25,27,28,30,32,39} edema facial (30/390; 7,7%),^{15,18,22,23,26,28,32} úlceras orales (13/390; 3,3%),^{15,16,25} o queilitis angular (10/390; 2,6%).^{15,16,40}

También se describieron en los pacientes otras enfermedades sistémicas concomitantes. La enfermedad de Crohn se registró en 25 casos (25/390; 6,4%).^{25,28,36,39,42,43} Otras patologías señaladas fueron atopia (21/90; 23,3%),^{15,25,41} hipertensión arterial (6/390; 1,5%)³³ y asma bronquial (6/390; 1,5%).^{25,39,40}

El tiempo de seguimiento de los pacientes osciló entre 2 semanas y 23 años.²¹

Los registros de evaluación se concretaron en buena respuesta, respuesta parcial, y no respuesta. Los criterios de unificación incluyeron para la respuesta completa, la resolución completa aportada a lo largo del tiempo de seguimiento del paciente. La respuesta parcial, cuando la disminución subjetiva por la clínica y objetiva, con la reducción del tamaño labial, no era completa, o bien por la descripción de alguna mejoría. La no respuesta incluía a la ausencia de mejoría y recurrencia con las mismas características iniciales. Además, en un estudio la evaluación fue mediante una escala puntuada de 0 a 3, desde ausencia de inflamación, a inflamación severa.²² En otro estudio se empleó la escala modificada de Achauer para los hemangiomas, con no respuesta, mejoría o remisión.²³

Descripción de los tratamientos y su respuesta

No recibieron tratamiento 19 pacientes (19/390; 4,9%).^{14,26,29,30,34,36,38,44}

Las principales intervenciones sobre los factores etiológicos se propusieron a 42 pacientes, y fueron la dieta restrictiva en benzoatos y cinamaldehído (n=15),^{15,40,42} la eliminación de un foco infeccioso odontogénico (n=24)^{38,44,45} y la retirada de obturaciones dentales de amalgama (n=3/3).⁴¹ Un paciente requirió nutrición enteral.²⁸ Como antiséptico coadyuvante, se utilizaron enjuagues de Clorhexidina al 0,2% en 10 pacientes (10/390; 2,6%).^{25,39}

La evolución de la mejoría de la dieta se registró de forma objetiva y subjetiva, comprobando ambas mejorías, no completas, a partir de la segunda semana y los 4 meses. La dieta proporcionó una mejoría inicial en 11 casos (11/15; 73,3%), aunque no se consiguió la remisión completa en ninguno de ellos.

Las otras dos actuaciones lograron, buenos resultados: se consiguió buena respuesta en 15 de los 24 casos (62,5%) tras eliminar el foco dental y en los 3 casos (100%) tras retirar las restauraciones de amalgama.⁴¹ La mejoría de estos pacientes se observó a los 3, 6 y 18 meses de la retirada de las amalgamas, sin que los pacientes sufriesen la recaída.

En la muestra de Zhang *et al.*, (n=3) además de eliminar la posible causa del foco odontogénico, se trataron con corticosteroides,⁴⁵ siendo la evolución favorable entre las 3 semanas y el mes, tras el inicio del tratamiento. La evaluación de las otras dos muestras no se realizó de forma independiente.^{38,44}

Las principales opciones de tratamiento utilizadas fueron aglutinadas en las siguientes modalidades: antibióticos, corticoides (tópicos, sistémicos e intralesionales), fármacos antitumorales, inmunosupresores y cirugía.

Antibióticos

Se han pautado 88 administraciones de antibióticos en 76 casos de la muestra seleccionada. Los antibióticos incluidos en el tratamiento de los pacientes con QG son de diferentes espectros, detallándose a continuación los que fueron prescritos y el número de ocasiones que se usó cada uno de ellos: amoxicilina-clavulánico (n=2),^{30,34} antibióticos no especificados (n=2),^{25,38} azitromicina (n=6),^{16,24} clofazimina (n=32),^{18,19,29,34-36,39,43} dapsona (n=2),^{25,29} metronidazol (n=18),^{25,29,42,43} minociclina (n=2),^{34,42} penicilina G (n=5),³⁴ penicilina V (n=3),³⁴ sulfona (n=1),³⁰ terapia multi-fármaco OMS (n=4),²⁴ tetraciclinas (n=8)^{17,30,37} y tratamiento específico frente a *Mycobacterium tuberculosis* (n=3).³⁸

La clofazimina fue el más utilizado en este grupo, representando un 24,4% del total de antibióticos (32/88; 36,4%).^{18,19,29,34-36,39,43} Su administración fue de forma exclusiva

(n=19)^{18,19,29,35,36,43} o en combinación con otros (n=13).^{18,29,34,36,39,43} La respuesta obtenida fue buena en 12 casos (37,5%),^{18,19,35,36} respuesta parcial (temporal) temporal en 10 (31,25%)^{29,34-36,39,43} y ninguna respuesta en otros 10 (31,25%).^{19,29,35,36,43}

El metronidazol ha sido empleado en 18 casos,^{25,29,42,43} de forma única o en combinación, también con unos resultados similares entre las distintas opciones de respuesta terapéutica: en 6 casos (33,3%)^{25,29} se llegó a una respuesta completa, mientras que en otros 7 (38,8%)^{29,42,43} no se mostró ninguna mejoría.

En el contexto general, se consiguió una buena respuesta en 25 de las 88 ocasiones (28,4%), una respuesta parcial en 33 (37,5%), no respuesta en 29 (33%) y hubo 1 pérdida de seguimiento (1,1%). Los detalles de la respuesta obtenida con la administración de cada antibiótico aparecen recogidos en la tabla 2.

Corticosteroides

Se realizaron 246 administraciones de corticoides en un total de 215 casos de la muestra. Sus vías de administración fueron las siguientes: la intralesional (179/246; 72,8%),^{14,17,18,20,22-26,29-34,39,42-45} la sistémica (55/246; 22,4%),^{14,18,24-26,28,29,30,34,36-39,42,43,45} la tópica (9/246; 3,6%),^{29,39,43} y la iontoforesis de corticoides (3/246; 1,2%).³⁹ En ocasiones fueron utilizados de forma única, y en otros pacientes, combinándose entre las diferentes formas o con los otros fármacos.

La fórmula intralesional fue el acetónido (o hexacetónido) de triamcinolona, aunque también en uno de los estudios se administró dexametasona en inyecciones asociada con el fármaco con propiedades antitumorales pingyangmycin.²³ Las pautas de aplicación se describieron de las siguientes formas: 1 inyección a la semana 3 semanas

consecutivas; entre 2-3 inyecciones cada 2 o 3 semanas; 1 inyección cada 2 semanas, y en función de la respuesta, en pauta de 12 meses.

Los corticoides administrados por vía sistémica fueron también pautados de diferentes formas. Las posologías siguientes fueron las mejor expresadas: betametasona 4mg/día, o betametasona 6 mg/día y 0,5mg/día de mantenimiento, prednisolona 20mg/día durante 2 meses, prednisolona 40 mg/día durante 2 semanas, triamcinolona 20mg/día 3 semanas, y parametasona 40mg/día durante 1 semana.

El uso de corticoides ofreció una buena respuesta al poco tiempo de su administración, y con largos periodos libres de enfermedad,^{20,22,26,31,32} aunque también se ha señalado en algunos de los trabajos que en ocasiones la mejoría es temporal, mientras duró el efecto del fármaco.^{14,24,28,37,39}

La respuesta terapéutica obtenida en este grupo de pacientes tras la administración de corticoides fue: buena respuesta en 136, de 246 administraciones (55,3%), respuesta parcial en 82 (33,3%), no respuesta en 20 (8,1%) y hubo 8 pérdidas de seguimiento (3,3%). Las cifras de respuesta por cada uno de los tipos de corticoide aparecen recogidas en la tabla 3, en la que se puede observar que comparativamente, los corticoides aplicados intralesionalmente fueron los que consiguieron una mayor proporción de buenas respuestas o remisiones, en un total de 116 casos (64,8%).

Fármacos antitumorales

El pingyangmycin se utilizó en los 43 casos de un mismo estudio en forma de inyecciones, en combinación con dexametasona y lidocaína. El número de inyecciones

varió entre 1 y 5 en los distintos pacientes. Los resultados observados fueron: remisión en 35 casos (81,4%), mejoría en 3 (7%), y en 5 casos (11,6%) se perdió el seguimiento.²³

Inmunosupresores

El número total de pacientes tratados con inmunosupresores ha sido de 52 (52/390; 13,3%). Los fármacos prescritos han sido los siguientes: azatioprina (n=7),^{25,28,36,42} metotrexato (n=7),^{25,29,42} hidroxicloroquina (n=8),^{14,24,29,30,43} talidomida (n=5),^{24,28} tacrolimus (n=2),²⁵ mesalazina (n=3),^{40,43} sulfasalazina (n=11),^{39,42,43,44} pimecrolimus (n=8)³³ y anti TNF-alfa sin determinar (n=1).²⁵ Algunos de estos se utilizaron en combinación con otros fármacos, y después de fracasos con tratamientos previos.

En uno de los estudios revisados, con la talidomida se ha logrado un mantenimiento en la remisión de los síntomas orales e intestinales en 4 pacientes en los que no se había conseguido controlar la enfermedad con los tratamientos previos.²⁸

La aplicación de pimecrolimus tópico al 1% junto con inyecciones de triamcinolona intralesional consiguió una buena respuesta en los 8 pacientes que habían logrado una respuesta parcial a las inyecciones de triamcinolona en monoterapia.³³

En el apartado de fármacos biológicos, el único utilizado en este grupo de casos fue el Infliximab.^{28,29,36,42} En 4 de los 6 casos en los que se usó este anticuerpo monoclonal, los pacientes tenían también el diagnóstico de enfermedad de Crohn.^{28,36,42} La respuesta al tratamiento ha sido de resolución completa (n=2),³⁶ buena respuesta pero con recurrencias posteriores (n=2),²⁸ mejoría de los síntomas intestinales pero no de la afectación labial (n=1),⁴² y no respuesta en 1 caso.²⁹

Tratamiento quirúrgico

La cirugía mediante queiloplastia se realizó en 69 pacientes (69/390; 17,69%) comentándose que uno de los pacientes quedó a la espera de ser tratado.³⁷ Esta terapia fue planificada en 9 investigaciones,^{14,17,21,27,29,37,38,43,44} de las cuales fueron los únicos tratamientos propuestos en 3.^{17,21,27}

La técnica quirúrgica se indicó en los casos en los que la inflamación labial era firme, dura y permanente, donde el labio ya alcanzaba un tamaño importante e interfería con las actividades cotidianas del paciente, además de suponerle, en muchos casos, un problema estético.^{17,21,27} Otras indicaciones derivaron de los fracasos terapéuticos anteriores.^{21,27}

La queiloplastia se realizó en el momento en el que no existía fase inflamatoria de la enfermedad, para obtener unos mejores resultados.²⁷ Una de las técnicas más empleadas en los pacientes sometidos a la cirugía fue la de Conway,^{21,27} aunque también se realizó junto con la técnica de Mouly o con la Z-plastia.²⁷ En 15 pacientes se utilizaron otros tratamientos complementarios tras la cirugía.¹⁷

La respuesta terapéutica se refleja en la tabla 4, la buena respuesta se observó en el 49,3% de los pacientes (34/69), la respuesta parcial en el 42% (29/69), y no hubo respuesta en el 8,7% (6/69).

DISCUSIÓN

La queilitis granulomatosa (QG) es un trastorno inflamatorio de etiología imprecisa, caracterizada por la inflamación de uno o ambos labios, de forma recurrente y de múltiples formas tratadas.

Esta revisión sistemática aporta 32 estudios descriptivos observacionales con predominio cronológico retrospectivo (n=18). El número total de pacientes registrados con la queilitis granulomatosa fue de 390 casos, con una prevalencia similar en hombres y mujeres, reflejando 202 mujeres (51,8%) y 188 varones (48,2%).

La amplitud del rango de edades comprendido entre los 2⁴⁴ y los 89 años,³⁹ se acompañó de una media de edad de 33,2 años, lo que le proporciona a la muestra una característica afín a lo descrito previamente, el predominio de esta queilitis entre la segunda y tercera décadas de la vida.⁸

El consumo de tabaco fue registrado en 2 estudios,^{33,44} sumando un total de 18 casos, lo que supone un 4,6% del total de individuos. El abuso en la ingesta de alcohol sólo aparece registrado en uno de los artículos,²¹ aunque no se ofrecen cifras sobre el número total de casos.

La queilitis granulomatosa es una entidad que guarda una estrecha relación con el síndrome de Melkersson-Rosenthal, pudiendo ser considerada como una forma monosintomática del mismo, o como la forma de inicio de esta enfermedad.² En los pacientes incluidos en este estudio se registraron un 16,9% de casos de lengua fisurada, un 5,4% con parálisis facial y un 11% en el que se encontraron tanto la lengua fisurada como la parálisis facial periférica, constituyendo la tríada característica del síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Ambas entidades (la queilitis granulomatosa y el síndrome de Melkersson-Rosenthal) pueden ser incluidas dentro del término general de granulomatosis orofacial propuesto por Wiesenfeld.⁶ Esta consideración, se vería secundada por los casos de granulomatosis que debutaron con la inflamación gingival y las úlceras orales, que se encontraron en un 5,4% y un 3,3% de los casos de la muestra, respectivamente.

Una de las patologías en las que se ha descrito una relación con la granulomatosis orofacial es la enfermedad de Crohn.⁴ En esta revisión se han registrado un total de 25 casos, lo que supone un 6,4% del total de la muestra. Porcentaje que es superior al presentado entre la población general (201 casos 100.000 habitantes).⁴⁶

El diagnóstico de la queilitis granulomatosa es motivo de controversia, por un lado se debería de exigir el diagnóstico anatomopatológico para identificar los granulomas, pero en ocasiones en su inicio no aparecen.⁸ El examen histopatológico de las muestras obtenidas en la biopsia junto a la correcta elaboración de la historia clínica y una exploración física minuciosa resultan fundamentales para poder llegar al diagnóstico de la queilitis granulomatosa. En los casos expuestos en este trabajo, el diagnóstico de las lesiones identificadas fue realizado mediante aspectos clínicos (historia clínica y exploración) en 74 casos (19%),^{15,16,23,36,38,40,42,43} la biopsia y estudio histológico en 251 casos (64,4%)^{14,15,19,20,21,24,-33,35-39,41-45} y con ambos métodos en 65 casos (16,6%).^{17,18,22,34} En las situaciones en que se dejan evolucionar estas lesiones, sin aplicar ningún tipo de tratamiento, se ha observado que la evolución más habitual, hasta en un 80% de los casos, es hacia una inflamación labial persistente y al desarrollo de fibrosis en los tejidos del labio.^{14,26,29,30,36,38,44}

En la actualidad, los factores etiológicos que influyen en la aparición de la queilitis granulomatosa todavía continúan sin estar claros, por lo que se siguen desarrollando estudios en los que se intenta probar el efecto de la intervención sobre posibles factores desencadenantes de este cuadro.

Se ha estudiado la relación de la aparición de casos de queilitis con la exposición a benzoatos, cinamaldehído o carvona, que forman parte del grupo de conservantes y aditivos alimentarios.^{6,9,10} Se probó esta dieta restrictiva en 15 casos recogidos en esta muestra,^{15,40,42} obteniendo una mejoría en 11 de ellos (73,3%), pero sin conseguir una remisión completa de la enfermedad en ninguno.

Otro factor revisado es la presencia de focos infecciosos odontogénicos en la cavidad oral, y que esa inflamación crónica pueda influir en el inicio y el mantenimiento de los episodios de queilitis. Se estudió el efecto que tendría retirar ese foco mediante la exodoncia o el tratamiento de conductos de esos dientes dañados sobre la evolución de las lesiones labiales en 24 casos de la muestra.^{38,44,45} Se consiguió una buena respuesta, con resolución de las lesiones o mejoría importante, en un 62,5% de ellos.

La respuesta alérgica a materiales dentales también se ha postulado como una posible causa de aparición de queilitis granulomatosa. En uno de los estudios recogidos en esta revisión, se expone el resultado de la eliminación de las obturaciones dentales de amalgama en un grupo de 3 pacientes con queilitis confirmada por biopsia,⁴¹ logrando una buena respuesta en los 3 (100%).

Esta etiología poco clara de la enfermedad influye directamente en la aparición de una gran variedad de opciones de tratamiento que se han ido aplicando a lo largo de los

años. En esta revisión se ha optado por clasificarlas en 5 grupos principales: antibióticos, corticoides, fármacos antitumorales, inmunosupresores y la cirugía.

El grupo de los corticoides fueron los aplicados, por orden de frecuencia, intralesionalmente (n=179), por vía sistémica (n=55) y tópica (n=12, incluyendo los 3 casos de iontoforesis). Fueron pautados de forma exclusiva, o en combinación con fármacos del mismo grupo o de los otros. De forma global, la respuesta terapéutica obtenida en el grupo de corticoides fue: buena respuesta (55,3%), respuesta parcial (33,3%), no respuesta (8,1%) y pérdidas de seguimiento (3,3%). La vía de aplicación más adecuada fue la intralesional.

Los antibióticos han sido la segunda opción más usada como tratamiento en el conjunto de artículos revisados (n=88). Conformaron un grupo bastante heterogéneo, pudiendo encontrar sustancias de diversos grupos farmacológicos. El fármaco que consiguió un mayor porcentaje de éxito fue la sulfona (100%), aunque no se puede determinar hasta qué punto influyó el tratamiento concomitante con corticoides en la buena respuesta, ya que la dapsona fue administrada junto con triamcinolona intralesional en un único caso.³⁰ Las tetraciclinas (75%), la clofazimina (37,5%) y el metronidazol (33,3%) son los otros fármacos que consiguieron producir una buena respuesta entre los casos analizados.

La cirugía fue reservada para los casos en los que el labio alcanzaba un gran tamaño produciendo molestias en el paciente, debiendo realizarse cuando no exista fase inflamatoria de la enfermedad. La queiloplastia se puede realizar como tratamiento único, consiguiendo buenos resultados estéticos,^{21, 27} o complementándola con corticoides intralesionales y/o tetraciclinas en el postoperatorio.¹⁷

En el grupo de otros inmunosupresores se incluyen fármacos como la hidroxicloroquina, la azatioprina o las sulfapiridinas, y en la mayoría de los casos son utilizados en combinación con las anteriores opciones terapéuticas.^{14, 24, 25, 28- 30, 33, 36, 39, 40, 42, 43, 44} El infliximab es el único representante de los fármacos biológicos en esta revisión, utilizándose especialmente en pacientes que también tenían una enfermedad de Crohn concomitante.^{28, 36, 42}

Y finalmente, uno de los fármacos que consiguió un mayor porcentaje de buenas respuestas fue el pingyangmycin, perteneciente al grupo de fármacos antitumorales, del que se han descrito también propiedades esclerosantes útiles para el tratamiento de lesiones vasculares. Al ser utilizado en todos los casos del estudio en combinación con dexametasona,²³ no es posible determinar si el grado de mejoría se debe al efecto del pingyangmycin por sí mismo, o al utilizarlo junto con la dexametasona, ya que no existía un grupo control para poder comparar estos resultados.

En esta revisión se ha intentado unificar la información disponible sobre las distintas opciones de tratamiento de la QG que han sido aplicadas desde su conocimiento, tomando las publicaciones disponibles que contaban con un mayor número de casos. Hemos tenido como principal limitación que al tratarse de una enfermedad poco frecuente, una gran parte de los, ya de por sí, pocos casos publicados, se encuentran en forma de series de un caso, que no han sido incluidos siguiendo los criterios de exclusión propuestos en la metodología. Otro factor limitante es la heterogeneidad en el procedimiento de la descripción de los casos entre los distintos artículos, que influye en la comparación de los resultados obtenidos en cada uno.

Un aspecto importante que se debería potenciar en el futuro es el desarrollo de ensayos clínicos en los que se puedan comparar de una forma objetiva las distintas opciones terapéuticas, y determinar las que puedan ser más adecuadas, debido a la importancia de iniciar un tratamiento precoz para intentar evitar la evolución de las lesiones hacia la fibrosis, y con menos posibilidades de reversibilidad.

COMENTARIO DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de ser no ser una enfermedad muy frecuente, la queilitis granulomatosa es una patología que merece ser dada a conocer, debido a las repercusiones funcionales y estéticas que puede producir en los pacientes que la desarrollan.

Como la mayoría de la información sobre el tema se encuentra en forma de series de casos o pequeños estudios, creemos que es útil realizar una revisión sistemática sobre las publicaciones disponibles, para intentar reunir en un solo texto las distintas opciones terapéuticas disponibles, sus indicaciones y las pautas de administración más adecuadas según cada caso.

CONCLUSIONES

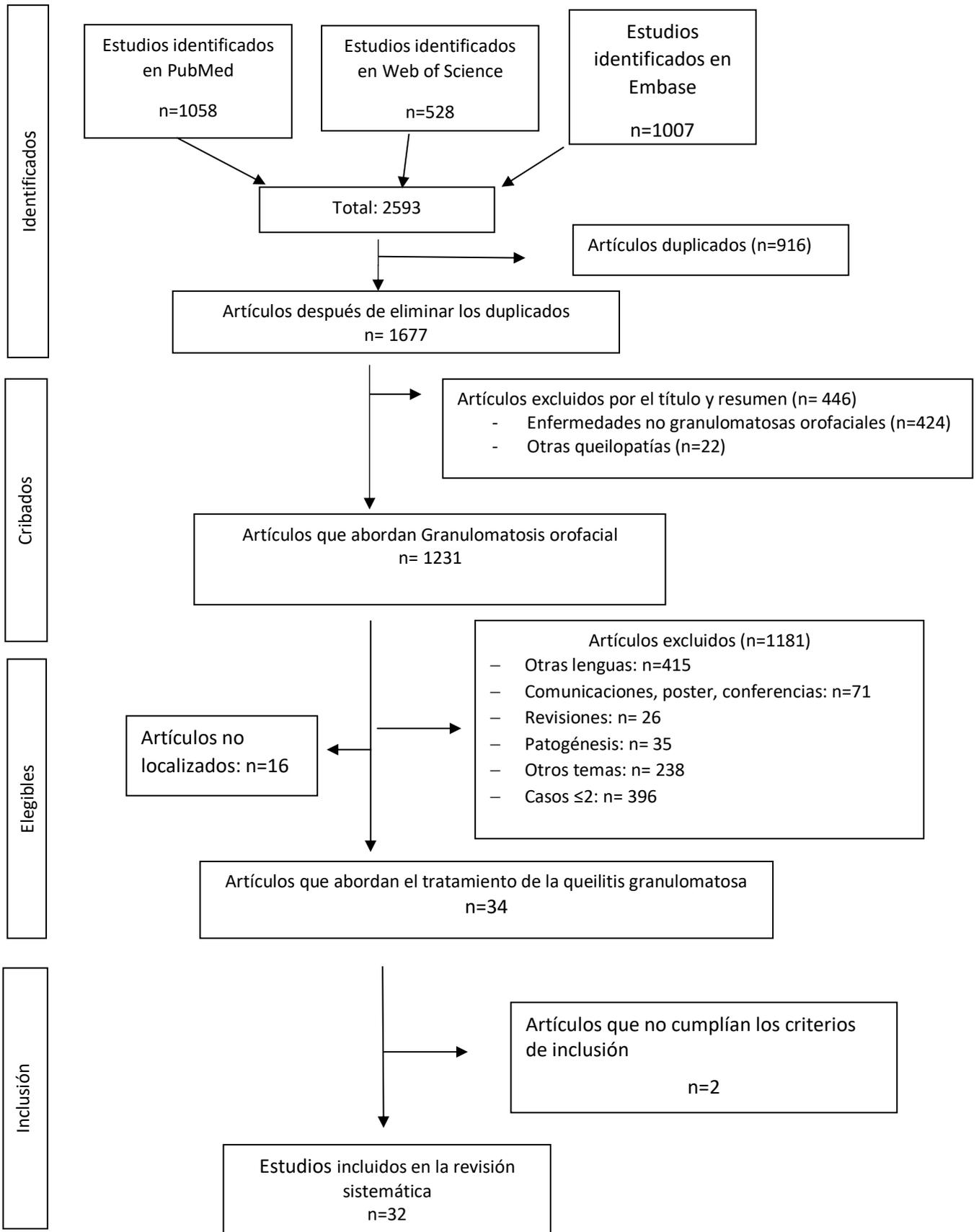
Asumiendo las limitaciones del estudio y en base a los datos referidos de prevalencia, las conclusiones de la presente revisión sistemática con relación a los objetivos propuestos son las siguientes:

Las investigaciones seleccionadas han planificado la terapia de la queilitis granulomatosa, diagnosticada clínica y/o histopatológicamente, en 5 grupos principales referenciándose a los antibióticos, corticoides, fármacos antitumorales, inmunosupresores y cirugía:

- Siendo los corticoides intralesionales la terapia de la muestra más representativa (179/390) y manifestando su buena respuesta comparada (64,8%) frente a las otras, corroboraría su empleo como primera pauta de actuación.
- Aceptando el reducido grupo, pero con buena respuesta de los inhibidores de la calcineurina, el tacrolimus y pimecrolimus, asociados a los corticosteroides, hace a esta combinación la segunda alternativa propuesta.
- A la espera de nuevas investigaciones de la forma combinada de la infiltración de *Pingyangmycin* con dexametasona, en el presente estudio se le otorgan las propiedades terapéuticas de mejor respuesta.
- Dada la patocronia de la enfermedad y las recurrencias que caracterizan a la queilopatía granulomatosa, la queiloplastia debería de proponerse ante los fracasos médicos previos.

ANEXO: FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de flujo. Algoritmo de búsqueda bibliográfica siguiendo los criterios PRISMA. QG: Queilitis granulomatosa



CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	PACIENTES
Total pacientes	390 casos
Proporción mujeres/hombres	202/180 (51,8%/48,2%)
Edad (rango)	2-89 años
Hábito tabáquico	18/390 (4,6%)
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PACIENTES
Lengua fisurada	66/390 (16,9%)
Parálisis facial	21/390 (5,4%)
Lengua fisurada + parálisis facial	43/390 (11%)
Inflamación gingival	21/390 (5,4%)
Úlceras orales	13/390 (3,3%)
Enfermedad de Crohn	25/390 (6,4%)

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la muestra (390 casos)

	BUENA RESPUESTA	RESPUESTA PARCIAL	NO RESPUESTA	PÉRDIDAS DE SEGUIMIENTO
Amoxicilina- Clavulánico (n=2)	0	1 (50%)	1 (50%)	-
Antibiótico no especificado (n=2)	0	1 (50%)	1 (50%)	-
Azitromicina (n=6)	0	3 (50%)	3 (50%)	-
Clofazimina (n=32)	12 (37,5%)	10 (31,25%)	10 (31,25%)	-
Dapsona (n=2)	0	0	2 (100%)	-
Metronidazol (n=18)	6 (33,3%)	5 (27,8%)	7 (38,9%)	-
Minociclina (n=2)	0	1 (50%)	1 (50%)	-
Penicilina G (n=5)	0	5 (100%)	0	-
Penicilina V (n=3)	0	3 (100%)	0	-
Sulfona (n=1)	1 (100%)	0	0	-
Terapia multi- fármaco OMS (n=4)	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)
Tetraciclinas (n=8)	6 (75%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	-
Tratamiento TBC (n=3)	0	1 (33,3%)	2 (33,3%)	-
TOTALES	25/88 (28,4%)	33/88 (37,5%)	29/88 (33%)	1/88 (1,1%)

Tabla 2: Respuesta terapéutica según el tipo de antibiótico utilizado (88 administraciones) en una muestra total de 76 casos.

	CORTICOIDES INTRALESIONALES (n=179)	CORTICOIDES SISTÉMICOS (n=55)	CORTICOIDES TÓPICOS (n=12)	TOTALES (n=246)
BUENA RESPUESTA	116 (64,8%)	16 (29,1%)	4 (33,3%)	136/246 (55,3%)
RESPUESTA PARCIAL	46 (25,7%)	29 (52,7%)	7 (58,3%)	82/246 (33,3%)
NO RESPUESTA	11 (6,1%)	8 (14,6%)	1 (8,4%)	20/246 (8,1%)
PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO	6 (3,4%)	2 (3,6%)	0	8/246 (3,3%)

Tabla 3: Respuesta terapéutica obtenida según el tipo de corticoide utilizado (246 administraciones) en una muestra total de 215 casos.

	QUEILOPLASTIA (n=54)	QUEILOPLASTIA + TRIAMCINOLONA POSTCIRUGÍA (n=10)	QUEILOPLASTIA + TRIAMCINOLONA + TETRACICLINAS POSTCIRUGÍA (n=5)	TOTAL DE CASOS (n=69)
BUENA RESPUESTA	28 (51,9%)	1 (10%)	5 (100%)	34/69 (49,3%)
RESPUESTA PARCIAL	20 (37%)	9 (90%)	0	29/69 (42%)
NO RESPUESTA	6 (11,1%)	0	0	6/69 (8,7%)

Tabla 4: Respuesta terapéutica obtenida según el tipo de intervención quirúrgica realizado en una muestra total de 69 casos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Krutchkoff D, James R. Cheilitis granulomatosa. Successful treatment with combined local triamcinolone injections and surgery. *Arch Dermatol.* 1978;114(8):1203-6.
- 2- Laymon CW. Cheilitis granulomatosa and Melkersson-Rosenthal syndrome. *Arch Dermatol.* 1961;83:112-8.
- 3- Szuba A, Nittner-Marszalska M, Kobierzycki C, Solarewicz-Madejek K, Wolanczyk-Medrała A, Dziegiel P. Can obstructive intralymphatic granulomas be the cause of cheilitis granulomatosa? *Lymphology.* 2017;50(3):148-53.
- 4- Portela M, Ventura A, Iglesias M, do Muiño M, Bugarín R. Macroquielia, queilitis granulomatosa y enfermedad de Crohn. *Semergen.* 2013;39(8):450-2.
- 5- Dhawan SR, Saini AG, Singhi PD. Management Strategies of Melkersson-Rosenthal Syndrome: A Review. *Int J Gen Med.* 2020;13:61-5.
- 6- 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;54:101-13.
- 7- Critchlow WA, Chang D. Cheilitis granulomatosa: a review. *Head Neck Pathol.* 2014;8(2):209-13.
- 8- van der Waal RI, Schulten EA, van de Scheur MR, Wauters IM, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):519-23.
- 9- Saalman R, Mattsson U, Jontell M. Orofacial granulomatosis in childhood-a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy. *Acta Paediatr.* 2009;98(7):1162-7.
- 10- Carolino F, Fernandes M, Plácido JL. Melkersson-Rosenthal syndrome-delay in the diagnosis of an early-onset oligosymptomatic variant. *Porto Biomed J.* 2016;1(1):43-5.
- 11- Nozicka Z. Endovasal granulomatous lymphangiitis as a pathogenetic factor in cheilitis granulomatosa. *J Oral Athol.* 1985;14(5):363-5.
- 12- Wehl G, Rauchenzauner M. A Systematic Review of the Literature of the Three Related Disease Entities Cheilitis Granulomatosa, Orofacial Granulomatosis and Melkersson - Rosenthal Syndrome. *Curr Pediatr Rev.* 2018;14(3):196-203.
- 13- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, "The PRISMA Group". Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Plos Med.* 2009;6(7):e1000097.
- 14- 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(3 Pt 1):444-50.
- 15- Armstrong DK, Biagioni P, Lamey PJ, Burrows D. Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermat.* 1997;8(1):35-8.

- 16- Atkin PA, Simms ML. Orofacial granulomatosis: an unsuccessful response to weekly azithromycin pulse therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(4):83-5.
- 17- Camacho F, García-Bravo B, Carrizosa A. Treatment of Miescher's cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):546-9.
- 18- Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Miescher's cheilitis granulomatosa. A presentation of five cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2004;9(5):427-9;425-7.
- 19- Cusano F, Capozzi M, Adamo F, Errico G. Treatment of granulomatous cheilitis with clofazimine: Report of four cases. *Journal of Dermatological Treatment.* 1993;4(2):75-6.
- 20- 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.
- 21- Ellitsgaard N, Andersson AP, Worsaae N, Medgyesi S. Long-term results after surgical reduction cheiloplasty in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Ann Plast Surg.* 1993;31(5):413-20.
- 22- Fedele S, Fung PPL, Bamashmous 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(4):794-801.
- 23- Gu L, Huang DY, Fu CJ, Wang ZL, Liu Y, Zhu GX. Successful treatment of cheilitis granulomatosa by intralesional injections of pingyangmycin plus dexamethasone. *Eur J Dermatol.* 2016;26(6):627-8.
- 24- Gupta A, George R, Chaitanya S, Das M, Thomas M. The role of PCR for *Mycobacterium leprae* in patients with facial granulomatoses: A pilot study. *Lepr Rev.* 2018;89(3):280-8.
- 25- Kolho KL, Heiskanen K, Verkasalo M, Pitkäranta A. Orofacial granulomatosis in children-A challenge for diagnosis and treatment *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2011;75(6):864-7.
- 26- Kolokotronis A, Antoniadis D, Trigonidis G, Papanagiotou P. Granulomatous cheilitis: a study of six cases. *Oral Dis.* 1997;3(3):188-92.
- 27- Kruse-Lösler B, Presser D, Metze D, Joos U. Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Arch Dermatol.* 2005;141(9):1085-91.
- 28- Lazzerini M, Martelossi S, Cont G, Bersanini C, Ventura G, Fontana M, et al. Orofacial granulomatosis in children: think about Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 2015;47(4):338-41.

- 29- Marcoval J, Viñas M, Bordas X, Jucglà A, Servitje O. Orofacial granulomatosis: clinical study of 20 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(4):12-7.
- 30- Martínez ML, Azaña JM, Pérez LJ, López MT, Rodríguez M, Faura C. Granulomatous cheilitis: a report of 6 cases and a review of the literature. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(8):718-24.
- 31- Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, 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.
- 32- 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.
- 33- Mignogna MD, Pollio A, Leuci S, Ruoppo E, Fortuna G. 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(1):73-81.
- 34- Muellegger RR, Weger W, Zochling N, Kaddu S, Soyer HP, El Shabrawi-Caelen L, 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(12):1502-6.
- 35- Podmore P, Burrows D. Clofazimine--an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin Exp Dermatol.* 1986;11(2):173-8.
- 36- 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.* 2007;21(8):1065-70.
- 37- Rhodes EL, Stirling GA. Granulomatous cheilitis. *Arch Dermatol.* 1965;92(1):40-4.
- 38- Rintala A, Alhopuro S, Ritsilä V, Saksela E. Cheilitis granulomatosa--the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1973;7(2):130-6.
- 39- Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(10):576-85.
- 40- Smith VM, Murphy R. Orofacial granulomatosis: Three case reports illustrating the spectrum of disease and overlap with Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(1):33-5.
- 41- Tomka M, MacHovcová A, Pelclová D, Petanová J, Arenbergerová M, Procházková J. Orofacial granulomatosis associated with hypersensitivity to dental amalgam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(3):335-41.
- 42- Tuxen AJ, Orchard, D. Childhood and adolescent orofacial granulomatosis is strongly associated with Crohn's disease and responds to intralesional corticosteroids. *Australas J Dermatol.* 2010;51(2):124-7.

43- 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.

44- Worsaae N, Christensen KC, Schiødt M, Reibel J. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1982;54(4):404-13.

45- Zhang W, Wang J, Yu X, Wang W. Orofacial granulomatosis: A case report of three cases may be caused by apical periodontitis. *Medicine (United States).* 2017;96(39):8102.

46- Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A Comprehensive Review and Update on Crohn's Disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57.