

# Orofacijalna granulomatoza

---

**Strugačevac, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:786891>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-03**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana Strugačevac

# **OROFACIJALNA GRANULOMATOZA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2015.



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana Strugačevac

# **OROFACIJALNA GRANULOMATOZA**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2015.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditeljica rada: izv. prof. dr. sc. Vanja Vučićević Boras, Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Ines Vrbešić, profesor mentor hrvatskog jezika, Petra Preradovića 13, 31540 Donji Miholjac, tel: +385 915488099

Lektor engleskog jezika: Eva Bošković, magistra edukacije engleskog i njemačkog jezika i književnosti, Braće Radić 26 Bistrinci, 31551 Belišće, tel: +385 981636271

Rad sadrži: 16 stranica

1 slika

1 CD

*Zahvaljujem se mentorici izv. prof.dr.sc. Vanji Vučićević Boras  
na pomoći pri izradi ovoga rada.  
Zahvaljujem se svojoj obitelji i dečku na svojoj  
ljubavi, potpori i vjeri tijekom cijeloga školovanja.*

## Sadržaj

<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>1.1. Histologija i etiopatogeneza bolesti</b> .....	3
<b>2. Svrha rada</b> .....	5
<b>3. Prikaz slučaja</b> .....	6
<b>4. Rasprava</b> .....	8
<b>5. Zaključak</b> .....	10
<b>6. Sažetak</b> .....	11
<b>7. Summary</b> .....	12
<b>9. Literatura</b> .....	13
<b>10. Životopis</b> .....	16

## **Popis oznaka i kratica**

ACE – enzim angiotenzin-konvertaza

HLA - humani leukocitni antigen

OFG – orofacijalna granulomatoza

PPD – purificirani proteinski derivat (tuberkulinski test)

TBC – tuberkuloza

TNF- $\alpha$  - faktor tumorske nekroze  $\alpha$



## 1. Uvod

Orofacijalna granulomatoza (OFG) predstavlja poremećaj koji uključuje različita granulomatozna stanja u orofacijalnoj regiji nepoznate etiologije. Može se manifestirati kao stalan otok usana, zahvaćenosti gingive, prisutnost oralnih ulceracija i kaldrmast izgled sluznice usne šupljine. Bolest je česta u mladih osoba u drugom desetljeću života, i vrlo rijetko se pojavljuje u praksi (1).

Pojam OFG-a obuhvaća grupu poremećaja s kroničnom nekazeoznom granulomatoznom upalom, koja je ponekad preteča sistemskih bolesti poput Crohnove bolesti, tuberkuloze, odnosno sarkoidoze. U nekim slučajevima granulomi zahvaćaju samo usnice, i to je u najvećem broju slučajeva najčešća glavna pritužba pacijenta, pa tada govorimo o granulomatoznom ili Miescherovom heilitisu. Ako se javlja u težem obliku, tada je riječ o Melkersson-Rosenthalovom sindromu koji uključuje paralizu facijalnog živca, edem usnica i fisuriran jezik (1).

Dijagnoza OFG-a postavlja se na temelju ekskluzije bolesti koje se mogu manifestirati s granulomima, kao što su Crohnova bolest, sarkoidoza, tuberkuloza i druge. Opća medicinska anamneza i rezultati pretraga pomažu u postavljanju ispravne dijagnoze. Nalaz bioptata promjene, hematološke pretrage (kompletna krvna slika, sedimentacija eritrocita, razine vitamina B<sub>12</sub>, folata i željeza u serumu), radiološke snimke pluća, alergološka testiranja i endoskopske pretrage koriste se kako bi se OFG razlikovala od Crohnove bolesti, sarkoidoze, tuberkuloze i reakcija na strana tijela (2).

Budući da je spontana regresija OFG-a rijetka, u praksi se koriste različiti oblici liječenja poput topikalne i sistemske primjene kortikosteroida koji je glavni lijek izbora u terapiji. Od ostalih lijekova, koriste se talidomid, metotreksat, klofazimin,

sulfasalazin, do u novije vrijeme uporaba monoklonskih antitijela, te dijeta bez cimeta i benzoata. Kirurški zahvat na usnicama odnosno heiloplastika ne preporuča se budući da su recidivi česti (1).

### 1.1. Histologija i etiopatogeneza bolesti

Orofacijalnu granulomatozu (OFG) histološki karakteriziraju nekazeozni granulomi u lamini propriji, no u manjeg broja pacijenata nalaz može biti i bez granuloma, odnosno nespecifičan (3).

Nekazeozni granulomi su granulomi koji nemaju kazeoznu nekrozu, u divovskim stanicama imaju asteroidna tjelešca, i koncentrične ovapnjene kamence (Schaumannova tjelešca). Sastoje se od makrofaga, limfocita, epiteloidnih stanica, te divovskih stanica tipa Langhans (4). Granulomi spriječavaju limfnu drenažu uzrokujući limfedem što dovodi do otoka usnica i drugih područja orofacijalne regije (2). Ako se razvijaju u kasnijoj fazi bolesti, nije ih moguće otkriti u početnim lezijama.

Etiologija bolesti je nerazjašnjena, iako su kod određenog broja pacijenata prisutni poremećaji imunološkog odgovora. Postoji povezanost s intolerancijom na hranu, pogotovo na cimet (5), čokoladu (6) i benzoate u sastavu hrane. Utvrđena je i preosjetljivost na pojedine dentalne materijale, na amalgame u sastavu restaurativnih materijala, no nakon njihova uklanjanja došlo je do povlačenja simptoma (7). Najviše su zabilježene reakcije na cimet iz prehrambenih proizvoda i proizvoda za oralnu higijenu, uglavnom u obliku gingivitisa ili bezbolnog povećanja gingive (5). U zadnje vrijeme sve je veća pojavnost slučajeva orofacijalne granulomatoze izazvane reakcijom preosjetljivosti na razne vrste hrane, konzervanse, proizvode za održavanje oralne higijene i restaurativne materijale (8), a manje se dovodi u vezu s infekcijom bakterijom *Mycobacterium paratuberculosis* s kojom se prije objašnjavala

etiopatogeneza bolesti (9). Uklanjanjem većine spomenutih provocirajućih čimbenika dolazi do povlačenja znakova i simptoma bolesti.

## **2. Svrha rada**

Svrha ovoga rada jest prikazati osnovne značajke orofacijalne granulomatoze. U ovome ću radu spomenuti najčešće kliničke manifestacije bolesti. Prikazat ću jedan slučaj pacijentice s postavljenom dijagnozom orofacijalne granulomatoze.

Također ću navesti i mogućnosti dijagnoze i terapije, te njihovu učinkovitost. Liječenje je danas prvenstveno usmjereno u sprječavanju i zaustavljanju simptoma, te smanjenju regresije jer je bolest kronična s čestim povratom. Iz toga je razloga rana dijagnoza i ispravna terapija ključ uspješnog liječenja i kontrole bolesti.

### 3. Prikaz slučaja

Osamnaestogodišnja pacijentica bila je primljena na Odjel oralne medicine zbog otoka gornje usnice na desnoj strani, koji je trajao četiri godine (Slika 1). Pacijentica nije uzimala nikakve lijekove i bila je dobra općeg zdravlja. Napravljena je biopsija i histopatološki nalaz je pokazao hiperplastičnu parakeratozu, te ispod rijetko kolageno i masno tkivo s rijetkim nakupinama mononuklearnih stanica. Histopatološka dijagnoza nije otkrila prisustvo granuloma. HLA (humani leukocitni antigen) genotipizacija je pokazala HLA A1 i A26, HLA B17 i B44, HLA DR7, DR11, DR52 i DR 53. Pacijentica nije imala fisurirani jezik, i nije bilo znakova facijalne paralize. Kompletna krvna slika, serumsko željezo i vitamin B<sub>12</sub> bili su unutar normalnih vrijednosti. Uslijed povremenih razdoblja opstipacije i proljeva pacijentica je upućena na kolonoskopiju koja nije otkrila postojanje nikakvih poremećaja.

PPD (purificirani proteinski derivat- tuberkulinski test) nalaz je bio na granici pozitivnog i pacijentica je upućena na RTG pluća kako bi se isključila tuberkuloza i sarkoidoza, naročito iz razloga što je razina enzima konverzije angiotenzina u serumu (s ACE- enzim angiotenzin-konvertaza) ponovno bio na granici pozitivnog. Međutim, RTG pluća je bio uredan. Alergijski testovi na nutritivne i inhalatorne alergene su bili negativni.

Pacijentici je preporučena eliminacijska dijeta, naročito nakon što se lezija ponovno pojavljivala poslije konzumiranja kečapa (što nije bio slučaj kod konzumiranja čokolade), ali ona nije htjela provoditi eliminacijsku dijetu. Liječena je s intralezijskim steroidnim injekcijama (metilprednizolon acetat 40 mg/l, Depo Medrol), doza je bila 0,2 ml po posjeti, koja je bila podijeljena na dvije jednake doze

i primijenjena je na dvije lokacije na njenoj gornjoj usnici). Doza je davana jednom tjedno tijekom tri tjedna. Lezija usnice povukla se tjedan dana nakon zadnje injekcije, ali se vratila nakon konzumiranja kečapa.



**Slika 1.** Otok gornje usnice desno.

Preuzeto iz: Arhiva Zavoda za oralnu medicinu.

#### 4. Rasprava

Marcoval je iznio da kod 65 % njegovih pacijenata s OFG-om, prisutnost otoka usne i to pretežno gornje usne, prilično jasno upućuje na to da se radi o OFG-i (10). U Sjevernoj Europi pacijentima s OFG-om predlaže se da naprave kolonoskopiju, međutim, to nije slučaj u Južnoj Europi (10).

Pretpostavljeno je da bi mogući uzrok OFG-e mogla biti odgođena preosjetljivost na zlato, živu, kobalt, međutim, pacijentica nije imala nikakve stomatološke materijale na prednjim gornjim zubima (11,12). Također i kod drugih pacijenata u drugim istraživanjima nije bilo metalnih ispuna/krunica blizu područja otoka usne. Pretpostavljeno je da bi OFG mogla biti povezana s određenim HLA haplotipovima kao što su A3, B7 i DR2, međutim, HLA genotipizacija kod ove pacijentice je pokazala da su drugi HLA haplotipovi bili prisutni (HLA A1 i A26, HLA B17 i B44, HLA DR7, DR11, DR52 i DR53)(13).

Različite tvari i dodaci u hrani bili su okrivljeni da uzrokuju OFG i mnogim je pacijentima preporučeno da se čvrsto drže eliminacijske dijeta, taj je zaključak u skladu s nalazom pacijentice kod koje je remisija u uzajamnoj vezi s konzumiranjem kečapa, za koji se zna da sadrži benzoate. Međutim, zanimljivo je kako su u ove pacijentice alergijski testovi na nutritivne i inhalacijske alergene bili negativni (14,15).

Marcoval i sur. (10) su izvijestili kako OFG u Južnoj Europi nije povezana s Crohnovom bolesti, zaključak je to koji možemo potvrditi jer naša pacijentica s OFG-om nije imala Crohnovu bolest (16). Histopatološki nalaz nije otkrio nekazeozni granulom, doduše takav nalaz se pojavljuje kod 45% pacijenata s OFG-om (17,18).



Lista različitih dijagnoza vezanih za otok usne može uključivati tumore, ciste, sarkoidozu, Crohnovu bolest, reakcije na strano tijelo, Melkersson-Rosenthalov sindrom, Wegenerovu granulomatozu, granulomatozni heilitis ili leukemiju orijaških stanica, amiloidozu, reakcije preosjetljivosti (tvori i dodaci u hrani, kozmetički antigeni), angioedem, C1 nedostatak esteraze, zarazne agense kao što su tuberkuloza, aktinomikoza, sifilis, sistemska mikoza, guba (lepra) i subakutni regionalni limfadenitis (19).

Terapija lezija oralne OFG-e sastoji se od intralezijskih steroidnih injekcija i različitih modela liječenja koji su predlagani, kao npr. davanje jednom tjedno, dvaput tjedno, svaki dan. Međutim, iskustvo je pokazalo da intralezijske injekcije davane jednom ili dvaput tjedno tijekom tri do četiri tjedna uspješno uklanjaju simptome kod većine pacijenata (17,18).

Iako na biopsiji otekline pacijentice nisu bili prisutni granulomi, klinička slika i reakcija na intralezijske steroide navela je na dijagnozu OFG.

## 5. Zaključak

Pojam orofacijalne granulomatoze odnosi se na grupu poremećaja, stoga bi pojam bilo najbolje upotrebljavati u slučaju nekazeozne granulomatozne upale, bez povezivanja s pojedinim sistemskim bolestima. Također bi bilo dobro navesti je li takvo stanje uzrokovano sistemskom bolešću, lokalnim promjenama ili je jednostavno idiopatsko. Zato nam je potrebna temeljita i iscrpna medicinska i stomatološka anamneza, te patohistološka dijagnoza.

S obzirom na dugačak popis diferencijalnih dijagnoza, otežano je postavljanje točne dijagnoze, budući da se radi o vrlo rijetkom poremećaju, gotovo je pravilo kasno postavljanje dijagnoze. Najvažnije u diferencijalnoj dijagnozi je isključenje sistemske bolesti u podlozi, prvenstveno Crohnove bolesti, sarkoidoze, tuberkuloze, i drugih. Biopsijom zahvaćenog tkiva i histološkom analizom dolazi se do pravilne dijagnoze.

Pacijenti mlađe dobi bolje reagiraju na dijetu bez cimeta i benzoata, te bi u tim slučajevima dijeta trebala biti prvo terapijsko sredstvo, a nakon toga u obzir dolaze ostale mogućnosti terapije u vidu primjene sustavnih kortikosteroida, lokalnih kortikosteroida u orabazi, intralezijskih injekcija pa sve do talidomida, klofazimina, sulfasalazina, anti-TNF-a, infliksimaba, i konačno kirurške terapije u refrakternim slučajevima.

Orofacijalna granulomatoza je rijetka bolest, i u svakom slučaju rana dijagnoza, i rani početak terapije daju najbolje rezultate.

## 6. Sažetak

Orofacijalna granulomatoza (OFG) je rijedak kliničko-patološki entitet nepoznatog uzroka, koji se pojavljuje s oralnim lezijama u obliku trajnog ili rekurentnog povećanja usnice, oralnih ulceracija i drugih značajki zahvaćenosti orofacijalnog područja. Histološki je karakterizirana nekazeoznim granulomima u lamini propriji. Dijagnoza OFG-a temelji se na isključenju drugih sistemskih bolesti (sarkoidoza, Crohnova bolest, tuberkuloza). Liječenje predstavlja izazov budući da se bez obzira na izabrani način liječenja bolest ponovno pojavljuje u epizodama.

U prikazu ovoga slučaja opisana je osamnaestogodišnja djevojka koja je primljena na Odjel oralne medicine zbog otoka gornje usnice. Bila je dobroga općeg zdravlja, s laboratorijskim nalazima unutar normalnih granica. Histopatološka dijagnoza nije otkrila prisustvo granuloma. Ovaj nalaz u skladu je sa činjenicom da 30% pacijenata pa i više s OFG-om nemaju prisustvo granuloma na biopsiji.

Pacijentica je liječena primjenom intralezijjskih instilacija kortikosteroida jednom na tjedan u periodu od 3 tjedna. Lezije su se smanjile, ali ne u potpunosti. Djelomično su se vratile nakon ponovne konzumacije kečapa.

Ovaj prikaz slučaja ističe činjenicu da kod svakog pacijenta s neodontogenom facijalnom ili oralnom oteklinom, sistemske bolesti kao što su sarkoidoza, Crohnova bolest, tuberkuloza moraju biti isključene.

## **7. Summary**

### **Orofacial granulomatosis**

Orofacial granulomatosis (OFG) is a rare clinic pathological entity of unknown etiology, which appears in patients with oral lesions in the form of persistent or recurrent lip enlargement, oral ulcerations and another symptoms in the orofacial area. Histologically it is characterized by noncaseating granulomas in lamina propria. The diagnosis of OFG is based on the exclusion of systemic diseases, such as Chron's disease, sarkoidosis, tuberculosis etc. The treatment is a challenge considering the fact that no matter what method of treatment is selected, the disease is prone to recurrences.

This case report describes an eighteen year old girl that was referred to the Department of oral medicine with upper lip swelling. She was in good general health and laboratory tests were within normal range. A histopathological diagnosis did not reveal the presence of granulomas. This is consistent with the findings that 30% or more patients with OFG do not have granulomas on their biopsies.

The patient was treated with intralesional steroids once a week during the period of three weeks. The lesion subsided, but not completely. Lip swelling recurred partially after intake of ketchup.

This case report highlights the fact that in every patient with nonodontogenic facial or oral swelling, systemic diseases, such as sarcoidosis, Chron's disease, tuberculosis etc. must be excluded.

## 8. Literatura

1. Vučićević Boras V, Romić Knežević M. Orofacijalna granulomatoza. Hrvatski stomatološki vjesnik. 2012;16:3-4.
2. Leao JC, Hodgson T, Scully C, Porter S. Review article: orofacial granulomatosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1019-27.
3. van der RI, Schulten EA, van der Meij EH, van de Scheur MR, Starink TM, van der Waal I. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with longterm follow-up-results of management. *Int J Dermatol.* 2002;41:225-9.
4. 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;21:1065-70.
5. Endo H, Rees TD. Cinnamon products as a possible etiologic factor in orofacial granulomatosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:440-4.
6. Taibjee SM, Prais L, Foulds IS. Orofacial granulomatosis worsened by chocolate: results of patch testing to ingredients of Cadbury's chocolate. *Br J Dermatol.* 2004;150:595.
7. Lazarov A, Kidron D, Tulchinsky Z, Minkow B. Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1117-20.
8. Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A, James J. Oro-facial granulomatosis: a possible allergic basis. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985;23:235-42.

9. Riggo MP, Gibson J, Lennon A, Wray D, MacDonald DG. Search for Mycobacterium paratuberculosis DNA in orofacial granulomatosis and oral Crohn's disease tissue by polymerase chain reaction. *Gut*. 1997;41:646-50.
10. Marcoval J, Vinas M, Bordas X, Jucgla A, Servitje O. Orofacial granulomatosis: Clinical study of 20 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113:12-17.
11. Lazarov A, Kidron D, Tulchinsky Z, Minkow B. Contact orofacial granulomatosis caused by delayed hypersensitivity to gold and mercury. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1117-20.
12. Pryce DW, King CM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15:384-6.
13. Gibson J, Wray D. Human leucocyte antigen typing in orofacial granulomatosis. *Br J Dermatol*. 2000;143:1097-131.
14. Patton DW, Ferguson MM, Forsyth A, James J. Orofacial granulomatosis: a possible allergic basis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23:235-42.
15. Reed BE, Barrett AP, Katelaris C, Bilous M. Orofacial sensitivity reactions and role of dietary components. *Aust Dent J*. 1993;38:287-91.
16. Alajbeg I, Rogulj AA, Hutinec Z. Orofacial granulomatosis treated with intralesional triamcinolone. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2011;19(3):165-9.
17. Al Johani KA, Moles DR, Hodgson TA, Porter SR, Fedele S. Orofacial granulomatosis: clinical features and long term outcome of therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:611-20.
18. Williams AJ, Wray D, Ferguson A. The clinical entity of orofacial Crohn's disease. *Q J Med*. 1991;79:451-8.

19. Critchlow WA, Chang D. Cheilitis granulomatosa: a review. *Head Neck Pathol.* 2014 Jun;8(2):209+3.

## **9. Životopis**

Ana Strugačevac rođena je 08. veljače 1989. godine u Osijeku. Nakon završene osnovne škole Ivana Kukuljevića u Belišću, upisala je opću gimnaziju u Valpovu i maturirala 2008. godine s odličnim uspjehom. Iste godine upisala je diplomski studij Stomatološkog fakulteta u Zagrebu. Sudjeluje u prodaji i promociji proizvoda za oralnu higijenu u ljekarnama Zagreba i okolice. Trenirala je odbojku 12 godina u rodnom kraju, te aktivno nastavila igrati za odbojkašku ekipu Stomatološkog fakulteta tijekom Sveučilišnog prvenstva grada Zagreba. Volontira u privatnoj stomatološkoj poliklinici kako bi dobila iskustva u radu i organizaciji stomatološke ordinacije izvan fakulteta.