

Interesting Case (Granulomatous cheilitis)

A 10 years old girl with lip swelling

อ. พญ.นพรัตน์ ประชาสิทธิศักดิ์

ผศ.พญ. นิยะดา วิทยาศัย

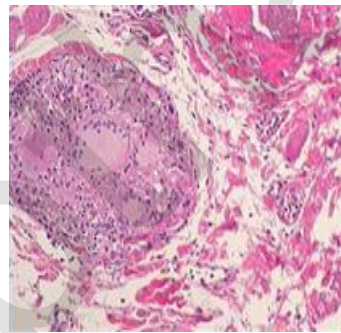
สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

เด็กหญิงไทย อายุ 10 ปี

อาการสำคัญ: ริมฝีปากล่างบวมมา 1 เดือน

ประวัติปัจจุบัน: ผู้ป่วยมีริมฝีปากล่างบวมมา 1 เดือน และมีเหงือกบวมเป็น ๆ หาย ๆ ร่วมด้วย ไม่มีเลือดออก ไม่มีแผล ไม่เจ็บ ไม่มีไข้ รับประทานอาหารได้ปกติ ไม่มีเบื่ออาหาร น้ำหนักลด ชับถ่ายปกติ ไม่มีผื่น ไม่มีปวดข้อ ไม่มีแผลบริเวณอวัยวะเพศ ไม่มีประวัติการใช้เครื่องสำอางบริเวณริมฝีปาก ริมฝีปากล่างบวมตลอดไม่เคยยุบ ทำ lip biopsy พบ non-caseating granuloma with multinucleated giant cell (รูปที่ 1) ย้อม AFB, PAS, GMS ไม่พบ organism วินิจฉัยแยกโรคระหว่าง cheilitis granulomatosa และ sarcoidosis ได้รับการรักษาโดย intra-lesional steroid อาการดีขึ้นประมาณ 1 เดือน แต่ริมฝีปากบนเริ่มบวมตามมา มีผื่นขึ้นบริเวณหน้า และมีแผลที่ปีกจมูก (รูปที่ 2) มีตาแดง และมีแผลที่หัวตา เคืองตา แสบตาเวลาแสงจ้าเป็น ๆ หาย ๆ น้ำหนักลดลง 2 กิโลกรัม ในช่วง 3 เดือน ไม่อาเจียน ไม่มีถ่ายเหลว ไม่ปวดท้อง เบื่ออาหาร จึงปรึกษาแพทย์ระบบทางเดินอาหาร

ประวัติอดีต: เคยมี recurrent sinusitis รักษาที่รพ.เอกชน ไม่เคยมีอาการเช่นนี้มาก่อน ไม่มีคนในครอบครัวมีอาการเหมือนผู้ป่วย ไม่มีประวัติแพ้ยาหรือแพ้อาหาร



รูปที่ 1: Epithelioid granuloma (non-caseating)



รูปที่ 2

Physical examination

Vital signs: T 36.5°C, HR 85/min, RR 20/min, BP 90/60 mmHg

BW 25 kg (P10), height 135 cm (P25), no pallor, no jaundice

HEENT: dry mouth with lower lip ulceration, swelling of upper lip with subcutaneous nodule sized 0.5 cm, Rt. nostril ulceration, circumoral erythematous plaque with pustule

Lymph node: not palpable

Heart and lungs: unremarkable

Abdomen: no hepatosplenomegaly

Extremities: no rash, no joint swelling

Pertinent findings

- lip swelling: cheilitis granulomatosa or sarcoidosis
- weight loss
- history of recurrent sinusitis
- recurrent rash at nostrils and conjunctivitis

Differential diagnosis

- Crohn's disease
- Granulomatous polyangiitis
- Sarcoidosis
- Zinc deficiency
- Behcet's disease
- Systemic lupus erythematosus

Investigations

CBC: Hct 37%, Hb 12.2 g/dL, MCV 88 fL, WBC 8,990/cu mm (N 82, L 37, E 1%)

Platelets 307,000/cu mm

CRP 2.3 mg/L, ESR 11 mm/h

Stool exam: no WBC, no RBC, no parasite, negative for stool occult blood

Stool calprotectin: 472 mcg/g stool

Serum complements: C₃ 1.12, C₄ 0.359 mg/dL

Liver function test: ALP 149, AST 22, ALT 12 U/L; TP 6.3, albumin 4.1 g/dL,

TB 0.4, DB 0.16 mg/dL

IBD profile: negative

ANA: positive homogeneous titer ≥ 1280

positive granular titer ≥ 1280

ANCA: borderline positive C-ANCA

Eye exam: blepharitis (r/o allergy), no uveitis, no retinal vasculitis, clear lens

Chest x-ray: unremarkable

Film paranasal sinus: unremarkable

Further investigations

consult ENT: nasal biopsy and fiber-optic bronchoscopy (FOB)

Nasal cavity: atrophy of left septal mucosa, crust at both nasal vestibules

FOB: hyperemia at subglottic and trachea

Histology of nasal septum

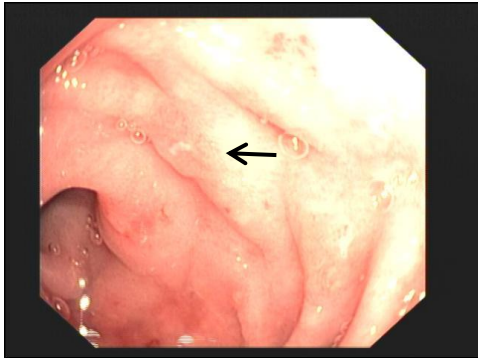
Nasal septum: unremarkable

Rt. nasal vestibule: irregular acanthosis of squamous mucosa with chronic inflammation

Endoscopic finding

Esophagoduodenoscopy: multiple duodenal ulcers with irregular mucosa (รูปที่ 3)

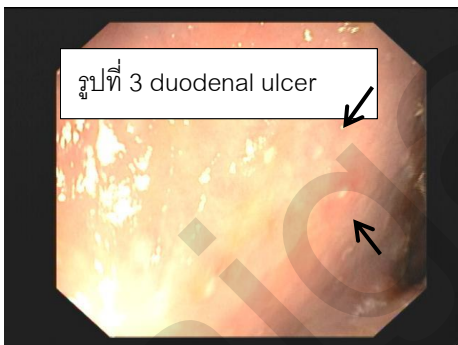
Colonoscopy: large skin tag at perianal area (รูปที่ 4), blunting villi with multiple small aphthous ulcers at terminal ileum (รูปที่ 5) and multiple small aphthous ulcers along colon (รูปที่ 6)



รูปที่ 3 duodenal ulcers



รูปที่ 4 large perianal skin tag



รูปที่ 5 aphthous ulcers at terminal ileum



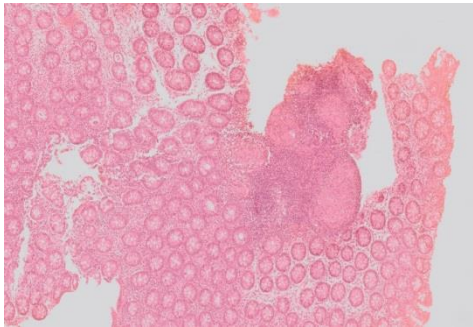
รูปที่ 6 aphthous ulcers along colon

Histology:

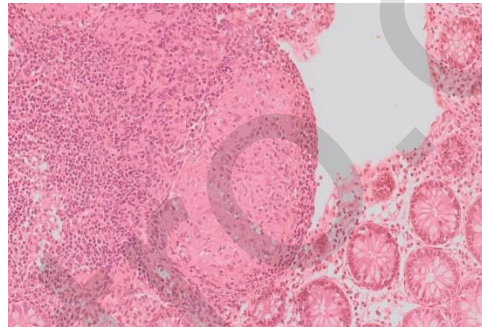
Duodenum: chronic duodenitis with no activity, chronic gastritis with mild activity (PMN cryptitis),
no *Helicobacter pylori*

Terminal ileum: blunting villi with PMN cryptitis

Cecum to rectum: chronic inflammation with mild to moderate activity and focal granuloma in
descending/sigmoid (รูปที่ 7, 8), negative AFB stain



รูปที่ 7 focal granuloma



รูปที่ 8 multinucleated giant cell

Discussion

ผู้ป่วยมีริมฝีปากล่างบวมมา 1 เดือน มีอาการเหงื่อออกบวมเป็น ๆ หาย ๆ โดยไม่เจ็บและไม่คันริมฝีปาก ปฏิเสธอาการปวดท้องและถ่ายเหลว รับประทานอาหารได้ปกติ ไม่มีประวัติใช้เครื่องสำอางบริเวณริมฝีปาก ผล lip biopsy พบ non-caseating granuloma with multinucleated giant cell ย้อม AFB, PAS, GMS ไม่พบ organism รักษาด้วย intra-lesional steroid แต่อาการไม่ดีขึ้นและมีริมฝีปากบวมตามมา มีผื่นขึ้นบริเวณหน้า มีแผลที่ปีกจมูก ตาแดง เคืองตา แสบตาเวลาแสงจ้าเป็น ๆ หาย ๆ ปฏิเสธแผลบริเวณอวัยวะเพศ มีน้ำหนักลด 2 กิโลกรัมในช่วง 3 เดือน ไม่มีอาการอาเจียน ปวดท้องหรือถ่ายเหลว ผู้ป่วยมีประวัติอดีตเป็น recurrent sinusitis ไม่มีประวัติเจ็บป่วยอื่น จากการตรวจร่างกาย พบ no injected conjunctiva, dry mouth with lower lip ulceration and swelling of upper lip with subcutaneous nodule sized 0.5 cm, Rt. nostril ulceration, circumoral erythematous plaque with pustule ในเบื้องต้นคิดถึง Crohn's disease มากที่สุด เนื่องจากผล biopsy ริมฝีปาก พบ non-caseating granuloma ร่วมกับมี stool calprotectin สูง (>50 mcg/g of stool) แม้ว่าผู้ป่วยจะยังไม่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารร่วมด้วย แต่จากผลการส่อง

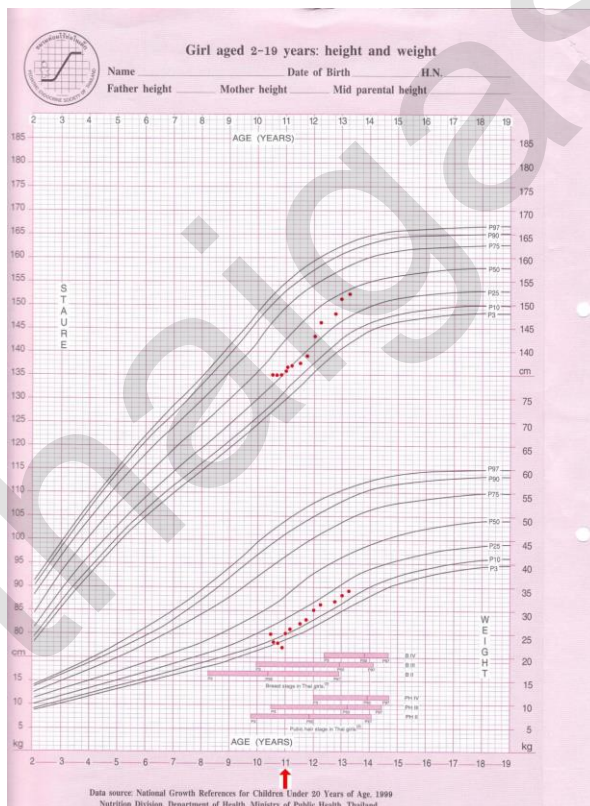
กล้องทางเดินอาหารพบแผลที่ลำไส้เล็กส่วนต้น ตึงเนื้อรอบรูทวาร แผลที่ลำไส้เล็กส่วนปลายและตลอดลำไส้ใหญ่ ผลชิ้นเนื้อเข้าได้กับ Crohn's disease คือพบ moderate activity of chronic inflammation with focal granuloma อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติ recurrent sinusitis และมีผื่น แผล บริเวณจมูก มีอาการเสบตา เวลาโดนแสง ทำให้นึกถึง granulomatous polyangiitis, sarcoidosis, systemic lupus erythematosus ร่วมด้วย แต่ผล biopsy of nasal septum และผลทางห้องปฏิบัติการไม่เข้ากับโรคดังกล่าว

Diagnosis: Crohn's disease

Treatment: prednisolone (2mg/kg/day) and azathioprine (1 mg/kg/day)

Progression:

หลังเริ่มยาประมาณ 1 เดือน ริมฝีปากและผื่นค่อยๆ ยุบลงจนหาย ได้ติดตามส่องกล้องทางเดินอาหารอีก 4 เดือนถัดมา พบว่าแผลในลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่หาย และผลชิ้นเนื้อไม่พบ granuloma ผู้ป่วยมีน้ำหนักและส่วนสูงขึ้นตามเกณฑ์



Granulomatous cheilitis with Crohn's disease

Granulomatous cheilitis คือ ภาวะที่มีอาการบวมที่ริมฝีปาก และมีผลทางพยาธิวิทยาที่พบ non-caseating granulomatous inflammation ได้รับการนิยามครั้งแรกโดย Miescher ในปี 1945 ทั้งนี้อาจพบ granulomatous cheilitis อย่างเดียวหรือเป็นอาการแสดงของโรคอื่น ๆ ได้^{1,2}

Orofacial granulomatosis (OFG) คือ ภาวะที่มีอาการบวมที่ริมฝีปากและ/หรือ มีอาการบวมบริเวณ กระพุ้งแก้ม เหงือก floor of mouth ได้รับการนิยามครั้งแรกโดย Wiesenfeld ในปี 1985 ผลพยาธิวิทยามี ลักษณะเช่นเดียวกับ granulomatous cheilitis บางการศึกษาใช้เป็นคำที่แทนกันได้ โดย OFG จะเป็นอาการที่ ยังไม่เข้ากับโรคอื่น ๆ³

จากการทบทวนวรรณกรรม ยังไม่ทราบความชุกของ OFG ในเด็ก ทั้งนี้เนื่องจาก OFG ยังไม่เป็นที่รู้จัก โดยแพทย์ สาเหตุของ OFG ยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด แต่มีการตั้งหลายสมมติฐานว่า อาจมีสาเหตุจาก พันธุกรรม การติดเชื้อ ภูมิแพ้ และการตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติไปของร่างกาย⁴ ภาวะที่อาจพบ OFG แสดง ในตารางที่ 1²

Table 1 The differential diagnosis of orofacial granulomatosis

Disease	Differentiating features from OFG
Crohn's disease	Gastrointestinal (usually ileal/rectal) disease. Oro-cutaneous fistulas may (rarely) occur in CD. Ulceration, and buccal-sulcal involvement occurs more frequently in CD
Sarcoidosis (usually chronic)	Affected patients may also have pulmonary, cutaneous, lacrimal, salivary neurological and/or skeletal features of sarcoidosis
Allergic angioedema	Non-pitting edema of the lips, tongue, pharynx and face. Can be a feature of anaphylaxis. There may be an identifiable precipitant and patients may have a history of atopic disease (allergic rhinitis, asthma, atopic eczema or drug allergies)
Miescher's cheilitis (Schuermann's granulomatous cheilitis)	Manifests as labial enlargement and has similar histopathology to OFG
Melkersson–Rosenthal syndrome	Manifests as labial enlargement, fissuring of the tongue, and lower motor neuron facial nerve palsy—a variant of OFG
Cheilitis glandularis	Labial enlargement with ulcers. Unknown cause (may be trauma/ill-defined infection). There is mild acute and chronic inflammation (without granulomas) within the minor salivary glands of the lip
Tuberculosis	Rarely affects the lips. Manifests as localized swelling and ulcers. Usually arises in immigrant groups and HIV-infected individuals. Usually contains caseating granulomas

สำหรับภาวะ OFG และ Crohn's disease ได้มีการตั้ง 3 สมมติฐานที่เป็นสาเหตุที่พบร่วมกันคือ⁵

1. Non-caseating epithelioid granulomas
2. Concurrent intestinal Crohn's disease seen in 20-50% adult patients with Crohn's disease
3. OFG and Crohn's disease have a similar course

มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง OFG และ Crohn's disease ในเด็ก รูปแบบการศึกษา systematic review โดยรวบรวม 18 case series และ 35 case reports (มีผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 173 คนที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น OFG) มาวิเคราะห์อาการแสดง ขั้นตอนการวินิจฉัย และระยะเวลาก่อนที่จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Crohn's disease ผลการศึกษาพบว่า เด็กส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเพศชาย 69% มาด้วยอาการแสดงของ OFG ที่พบบ่อยที่สุดคือ รีมฝีปากบวม 93% โดยมักพบ perianal disease และประวัติครอบครัวที่มี Inflammatory bowel disease ร่วมด้วยในผู้ป่วย OFG ทั้งนี้พบว่า กว่าที่ผู้ป่วย OFG จะได้รับการวินิจฉัย Crohn's disease ใช้ระยะเวลาเฉลี่ย 13 เดือน กล่าวคือ ผู้ป่วยมีอาการแสดง เป็น OFG อย่างเดียวและยังไม่มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ทำให้การวินิจฉัย Crohn's disease ล่าช้าไป ดังนั้นบาง literature review จึงแนะนำให้ส่องกล้องทางเดินอาหารผู้ป่วยทุกรายแม้ว่า จะไม่มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร⁶

การรักษาพบว่า เมื่อรักษา Crohn's disease อาการ OFG จะหายไปในผู้ป่วยส่วนใหญ่ แม้ว่าบางรายอาจต้องใช้ local treatment ร่วมด้วย เช่น topical tacrolimus หรือ intra-lesional injection of steroid⁷ แต่อย่างไรก็ตาม การที่มี OFG กลับมาใหม่หลังเริ่มรักษา Crohn's disease ไม่ได้เป็นอาการแสดงว่าโรคกลับมากำเริบอีกครั้ง ต้องใช้การส่องกล้อง ผลชิ้นเนื้อ และผลทางห้องปฏิบัติการมาร่วมประเมิน⁸

เอกสารอ้างอิง

1. Somech R, Harel A, Rotshtein MS, Brazowski E, and Reif S. Granulomatosis Cheilitis and Crohn's disease. *JPGN* 2001; 32: 339-41
2. Hoekman DR, et al. Case report of cheilitis granulomatosa and joint complaints as presentation of Crohn's disease. *Clin J Gastroenterol.* 2016; 9: 73-8
3. Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis – a 20-year review. *Oral Disease* 2009; 15: 46-51
4. Campbell H, et al. Distinguishing Orofacial Granulomatosis from Crohn's Disease: Two Separate Disease Entities? *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2109-15
5. Lazzerini M, Bramuzzo M, Ventura A. Association between orofacial granulomatosis and Crohn's disease in children: Systematic review. *World journal of gastroenterology* 2014; 20(23): 7497-504
6. Nabatian AS, et al. Asymptomatic Granulomatous Vulvitis and Granulomatous Cheilitis in Childhood: The Need for Crohn Disease Workup. *JPGN* 2011; 53: 100-1
7. Lankarani KB, Sivandzadeh GR, Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World journal of gastroenterology.* 2013;19(46): 8571-79
8. Hussey P, et al. Disease outcome for children who present with oral manifestations of Crohn's disease. *European Archives of Paediatric Dentistry* 2011; 12(3) :167-9