

Síndrome de Melkersson-Rosenthal

Teresa Martínez-Menchón, Laura Mahiques, Amparo Pérez-Ferriols, Isabel Febrer, Juan José Vilata, José Miguel Fortea y Adolfo Aliaga

Departamento de Dermatología. Hospital General Universitario. Valencia. España.

Resumen.—El síndrome de Melkersson-Rosenthal es un trastorno neuromucocutáneo caracterizado por la asociación clínica de edema orofacial recurrente, parálisis facial y lengua fisurada. La tríada clásica no es frecuente en su forma completa, mientras que las formas oligosintomáticas como la queilitis granulomatosa de Miescher son más comunes. Aunque se han propuesto varios mecanismos patogénicos, incluyendo una etiología infecciosa, atopia e hipersensibilidad a aditivos alimentarios, la etiología es todavía incierta. La biopsia durante los estadios iniciales de la enfermedad muestra vasos linfáticos dilatados, agregados perivasculares de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas en el interior de un edema no específico, pero los hallazgos más específicos son los granulomas sarcoideos no caseificantes que no siempre están presentes. El manejo terapéutico es difícil. Se han utilizado corticoides orales e intralesionales, minociclina y queiloplastia, todos con éxito limitado.

Palabras clave: síndrome de Melkersson-Rosenthal, queilitis granulomatosa de Miescher, granulomatosis orofacial, tratamiento.

Martínez-Menchón T, Mahiques L, Pérez-Ferriols A, Febrer I, Vilata JJ, Fortea JM, Aliaga A. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(3):180-3.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Melkersson-Rosenthal¹ consiste en la tríada clínica de edema orofacial recurrente, parálisis facial y lengua fisurada. Fue Melkersson, en 1928, quien expuso la relación existente entre edema y parálisis facial al aparecer de forma conjunta en una de sus pacientes. Posteriormente, en 1931, Rosenthal añadió la presencia de lengua fisurada como hecho adicional quedando así establecida la tríada característica. En 1945, Miescher describió la posibilidad de la existencia de edema labial recurrente sin otras alteraciones asociadas.

Las últimas incorporaciones semánticas al tema aparecen en la década de 1980 cuando Wiesenfel introduce el concepto de granulomatosis orofacial que hoy día es un término aceptado para englobar una serie de procesos que tienen en común la aparición de inflamación granulomatosa no necrosante de la región oral y facial que incluye enfermedad de Crohn

Correspondencia:
Teresa Martínez-Menchón. Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario de Valencia. Avda. Tres Cruces, s/ n. 46014 Valencia. España.

Aceptado el 16 de enero de 2003.

MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROME

Abstract.—Melkersson-Rosenthal syndrome is a neuro-mucocutaneous disorder characterized by recurrent orofacial swelling, relapsing facial paralysis and fissured tongue. The classic triad is not frequent in a complete form, but oligosymptomatic forms such as Miescher's cheilitis granulomatosa are more common. Although various pathogenic mechanisms have been proposed including an infective aetiology, atopy and hypersensitivity to food additives, the aetiology is still unknown. Biopsies during the early stages of the disease show dilated lymphatics, perivascular aggregates of histiocytes, lymphocytes, and plasma cells in the milieu of nonspecific edema but the most characteristic findings are noncaseating sarcoidal granulomas which are not always present. The therapeutic management is difficult. Oral and intralesional corticosteroids, minocycline and cheiloplasty have been attempted, all with limited success.

Key words: Melkersson-Rosenthal syndrome, Miescher's cheilitis granulomatosa, orofacial granulomatosis, treatment.

oral e intestinal, sarcoidosis, queilitis granulomatosa y síndrome de Melkersson-Rosenthal.

DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

Caso 1

Un mujer de 45 años, con antecedentes de parálisis facial periférica desde hacía 15 años, acudió a consulta por presentar episodios de edema labial acompañado de descamación del labio superior, que dieron como resultado su engrosamiento, produciendo un aspecto inestético (fig. 1). Asimismo, la paciente presentaba lengua fisurada (fig. 2). Se realizó una biopsia cutánea en la que se observaba una epidermis respetada junto a un infiltrado inflamatorio de predominio perivascular constituido por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas (fig. 3); en la dermis se encontraron granulomas no caseificantes (fig. 4). La paciente fue inicialmente tratada con clofazimina durante 3 meses obteniéndose una escasa respuesta terapéutica, por lo que se cambió el tratamiento a corticoides intralesionales. Tras la aplicación de 3 dosis, se obtuvo



Fig. 1.—Caso 1: edema labial acompañado de descamación del labio superior y parálisis facial.

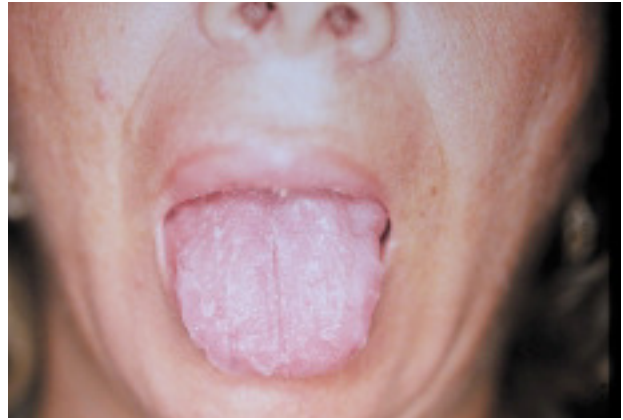


Fig. 2.—Caso 1: lengua fisurada.

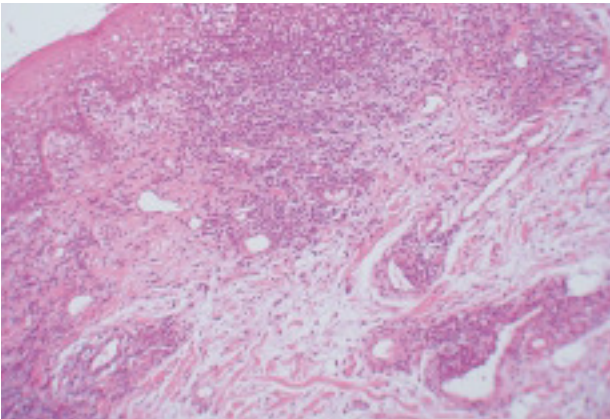


Fig. 3.—Histología del caso 1: infiltrado inflamatorio mixto constituido por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.

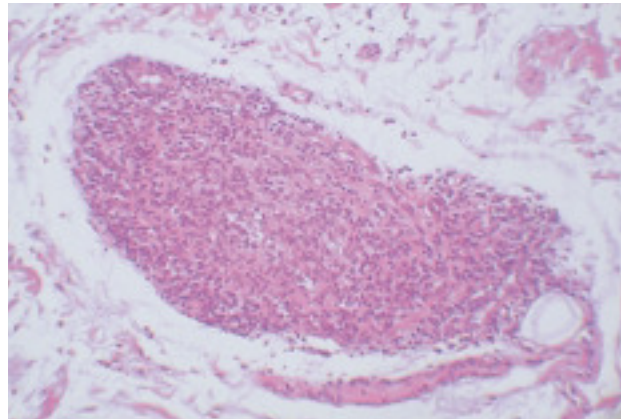


Fig. 4.—Histología del caso 1: granuloma desnudo presente en dermis.

un excelente resultado y actualmente la paciente se halla en una pausa terapéutica.

Caso 2

Un varón de 23 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, presentaba desde hacía 6 meses episodios repetidos de edema labial que aparecían de forma recurrente y que evolucionaron hacia el engrosamiento del labio superior hasta 2 veces su volumen normal (fig. 5). No presentaba antecedentes de parálisis facial ni lengua fisurada. Se realizó una biopsia cuyos hallazgos fueron comparables a los del caso anterior, a excepción de la ausencia de granulomas en la dermis, por lo que fue diagnosticado de queilitis granulomatosa de Miescher y se inició tratamiento con doxiciclina 100 mg/ 12 h durante 3 meses para valorar en un segundo tiempo la administración de infiltraciones de corticoides. Sin embargo, tras 4 semanas de tratamiento el paciente acudió con pigmentación del primer incisivo superior derecho, por lo que se retiró el tratamiento y se aplicaron las infiltraciones. El paciente ha sido sometido a 3 infiltraciones con un excelente resultado.



Fig. 5.—Caso 2: edema del labio superior que desborda el límite del inferior.

DISCUSIÓN

El síndrome de Melkersson-Rosenthal presenta una baja incidencia y es más frecuente en mujeres, mayoritariamente de raza blanca. Existe un amplio

rango de edad en el comienzo de los síntomas (2-81 años) aunque la mayoría de los autores informan que la enfermedad empieza frecuentemente durante la segunda década de la vida¹. También se han descrito casos en niños².

La etiología de este síndrome es todavía desconocida en la actualidad. Se han postulado factores genéticos³ y condicionamientos alérgicos^{4,6}.

También se han intentado implicar agentes infecciosos como herpesvirus, micobacterias, toxoplasma y espiroquetas (especialmente *Borrelia burgdorferi*) pero tampoco se ha llegado a una conclusión certera⁷.

Por último, existe un solapamiento entre el síndrome de Melkersson-Rosenthal, la enfermedad de Crohn y la sarcoidosis, englobándose todas ellas en el concepto de Wiesenfeld de granulomatosis orofacial^{8,9}.

La presentación clínica completa del síndrome de Melkersson-Rosenthal no es frecuente y varía entre el 8 y el 25 %^{1,10,11}. Las formas oligosintomáticas (edema y parálisis facial o edema y lengua fisurada) representan el 47 % de las formas mientras que el 28 % corresponden únicamente a edema orofacial¹⁰. El edema orofacial es el síntoma más importante y consistente del síndrome¹; es la forma de presentación en el 80 % de los casos. Puede afectar a la cara, encías, mucosa oral y lengua¹². Se trata de un edema súbito, que aparece sin pródromos, en el que los labios pueden engrosarse hasta 2 o 3 veces el tamaño normal¹³. El engrosamiento dura característicamente de pocas horas a días; simulando un angioedema, ocurre a intervalos y se resuelve de forma inicial completamente⁸, pero con los episodios repetidos la resolución queda incompleta y se hace firme e indurado. Existen otras manifestaciones orofaciales asociadas como descamación labial hasta en el 14 % de los casos, erosiones mucosas dolorosas, fisuración de comisuras y enrojecimiento, grietas o sensación de quemazón en el 21 % de los casos. Las encías se encuentran afectadas en el 26 %, con engrosamiento, eritema, dolor y erosiones gingivales. Por último, el paladar se afecta en el 8-10 % de los casos, mostrando engrosamiento y fisuración¹³.

La parálisis facial es indistinguible de la parálisis de Bell o parálisis idiopática⁸. Es generalmente unilateral y asienta en el lado donde el engrosamiento facial es más evidente, desaparece espontáneamente y tiende a recurrir sólo en el 10 % de los casos. En ocasiones se ha observado parálisis bilateral. Suele acompañarse de pequeños síntomas previos como migraña, acufeno, hiperacusia, neuralgia preauricular o sensación de afectación del gusto de los dos tercios anteriores de la lengua¹³. Puede aparecer a cualquier edad y por lo general es posterior a la aparición del edema facial, aunque en ocasiones es simultáneo e incluso precede al mismo. Existe, además, una amplia lista de signos neurológicos menores de síndrome de Melkersson-Rosenthal como sequedad de boca, disestesia facial, cefalea frontooccipital, blefaroespasmos y disfagia periódica que pueden aparecer hasta en el 80 % de los

casos. Por último, debe tenerse en cuenta que no sólo se ve afectado el nervio facial, sino que pueden implicarse otros pares craneales. Así, una lesión trigeminal se ve traducida en parestesias bucales y linguales, neuralgia facial, espasmos o debilidad en el músculo masetero.

La lengua fisurada se manifiesta como un aumento de la profundidad de los surcos linguales, sin llegar a erosionar la mucosa. Es una anomalía de base genética y herencia autosómica dominante de penetrancia incompleta que ocurre hasta en el 10-15 % de la población caucásica pero que en pacientes con síndrome de Melkersson-Rosenthal es 5 veces más frecuente. Esta alteración morfológica se acompaña de parestesias o disminución de la sensación gustativa⁸. En la tabla 1 se exponen las patologías que pueden originar diagnóstico diferencial con el síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Histológicamente, en un estadio precoz de la enfermedad se observa la aparición de agregados de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas de predominio perivascular junto a un edema inespecífico. En estadios avanzados se observan granulomas no caseificantes en dermis, que no siempre están presentes, por lo que su ausencia no excluye la enfermedad y, además, estos granulomas pueden formarse y desvanecerse en días o semanas e, incluso, en ocasiones no coinciden estrictamente con el curso clínico del engrosamiento^{8,12,13}.

Se han realizado muchas aproximaciones terapéuticas en el síndrome de Melkersson-Rosenthal. Los pacientes con episodios intermedios de queilitis granulomatosa se benefician del tratamiento con triamcinolona en orobase o clobetasol tópico. Se han empleado infiltraciones intralesionales repetidas cada 2 semanas de 1 ml de acetónido de triamcinolona (10 mg/ml) en ambos lados del labio afectado en los pacientes con manifestaciones pronunciadas. En ocasiones se recurre a la queiloplastia (resección de un tercio de mucosa y dos tercios de submucosa por detrás del bermellón y arteria labial), en casos graves desfigurantes una vez que la enfermedad ha alcanzado una fase de meseta, de forma aislada o acompañada de nuevo de tratamiento intralesional corticoide posquirúrgico. Esta pauta puede suponer un 90 % de recurrencias de 3-20 meses tras el tratamiento. Camacho et al¹⁴ asocian queiloplastia y tratamiento intralesional corticoide posquirúrgico con una pauta de tetraciclinas tras la intervención (500 mg/ 12 h durante 2 meses, luego 500 mg/ 24 h durante 3 meses y finalmente 250 mg/ 24 h durante 6 meses). De esta manera, tras 9 meses de seguimiento no se obtuvo ninguna recurrencia.

Se pueden utilizar pautas de tratamiento corticoide por vía oral (prednisona, 1-1,5 mg/kg/día durante 3-6 semanas), en ocasiones asociado a tetraciclinas¹⁴. Se han documentado resultados favorables con el uso de clofazimina a dosis iniciales de 100 mg/día durante 10 días y posteriormente un mantenimiento de 200-400 mg/semana durante 4-6 meses¹⁵. Finalmente, otros abordajes terapéuticos de resultados no muy

TABLA 1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL

<i>Enfermedad</i>	<i>Características del engrosamiento labial</i>	<i>Otros hallazgos</i>
Síndrome de Melkersson-Rosenthal	A menudo unilateral, firme, intermitente o persistente	Edema facial o intraoral, lengua fisurada, parálisis facial
Enfermedad de Crohn	Difuso, edematoso o firme	Inflamación granulomatosa del intestino, úlceras aftosas
Edema angioneurótico	Establecimiento rápido, transitorio, dolor	Engrosamiento de mucosa oral, lengua, laringe
Picadura de insecto	Suave, edematoso, difuso	Historia de picadura de insecto
Traumatismo	Signos de hemorragia, epitelio dañado	Historia de traumatismo
Neoplasias submucosas	Firme, móvil, localizada	Origen en glándula salival o en tejido conjuntivo
Síndrome de Ascher	Mayoritariamente del labio superior	Engrosamiento del ojo
Erisipela	Edematoso, eritematoso, caliente	Edema perfectamente delimitado, eritema de la cara, fiebre, vómitos
Sarcoidosis	Nódulos sólidos	Granulomas de células epitelioides en cualquier órgano
Leucemia aguda	Engrosamiento gingival, sangrado fácil	Hemograma y estudio de médula ósea alterado
Hiperplasia gingival inducida por drogas	Localizado o generalizado, firme, confinado a la encía	Historia de administración de fenitoína, nifedipina o ciclosporina
Hiperplasia gingival inducida por hormonas	Engrosamiento firme y difuso	Embarazo, pubertad o anticonceptivos orales
Fibromatosis gingival	Engrosamiento firme y difuso	Familiar

Modificado de Zimmer WM, Rogers RS III, Reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal. *Oral Surg Med Oral Pathol* 1992;74:610-9.

favorables han sido con hidroxicloroquina, metronidazol, eritromicina, dapsona o minociclina¹³.

BIBLIOGRAFÍA

- Hornstein OP. Melkersson-Rosenthal syndrome-A Challenge for Dermatologists to Participate in the Field of Oral Medicine. *J Dermatol* 1997;24:281-96.
- Ziem PE, Pfrommer C, Goerdts S, Orfanos CE, Blume-Peytavi U. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: A challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 2000;143:860-3.
- Smeets E, Fryns JP, Van den Berghe H. Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t(9;21)(p11;p11) translocation. *Clin Genet* 1994;45:324-4.
- McKenna KE, Walsh MY, Burrows D. The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1994;131:921-2.
- Pachor ML, Urbani G, Cortina P, Lunardi C, Nicolis F, Peroli P, et al. Is the Melkersson-Rosenthal syndrome related to the exposure to food additives? *Oral Surg Oral Med Pathol* 1989;67:393-5.
- Morales C, Penarrocha M, Bagan JV, Burches E, Peláez A. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy* 1995;25:260-4.
- Muellegger RR, Weger W, Zochling N, Kaddu S, Soyer HP, El Shabrawi-Caelen L. Granulomatous cheilitis and *Borrelia burgdorferi*: Polymerase chain reaction and serologic studies in a retrospective case series of 12 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:1502-6.
- Rogers III R. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin* 1996;14:371-9.
- 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;18:213-7.
- Greene RM, Rogers RS III. Melkersson-Rosenthal syndrome: A review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989;21: 1263-70.
- Worsaae N, Christensen KC, Schiodt M, et al. 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;54:404-13.
- Van der Waal RI, Schulten EA, Van de Scheur MR, Wauters IM, Starink TM. Cheilitis granulomatosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:519-23.
- Zimmer WM, Rogers III R, 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;74:610-9.
- Camacho F, García-Bravo B, Carrizosa A. Treatment of Miescher's cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15: 519-23.
- Ridder GJ, Fradis M, Lohle E. Cheilitis granulomatosa Miescher: treatment with clofazimine and review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:964-7.