

# Zespół Melkerssona-Rosenthala. Opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Melkersson-Rosenthal syndrome. Case report and review of the literature

Michał Sobjanek<sup>1</sup>, Izabela Żelazny<sup>1</sup>, Adam Włodarkiewicz<sup>2</sup>, Roman Nowicki<sup>1</sup>, Igor Michajłowski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jadwiga Roszkiewicz

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Chirurgii Szcękowo-Twarzowej i Stomatologicznej Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Adam Włodarkiewicz

Post Dermatol Alergol 2008; XXV, 1: 43–47

## Streszczenie

Zespół Melkerssona-Rosenthala manifestuje się triadą objawów, tj. obrzękiem zlokalizowanym na twarzy, nawracającym porażeniem nerwu twarzowego oraz pobruzdowanym językiem (łac. *lingua plicata*). Często obserwuje się formy skąpoobjawowe. Etiologia zespołu Melkerssona-Rosenthala nie jest znana, pod uwagę brane są czynniki genetyczne, autoimmunologiczne i infekcyjne. Autorzy niniejszego doniesienia prezentują przypadek 40-letniego mężczyzny z pełnoobjawowym zespołem Melkerssona-Rosenthala, leczonego z dobrym efektem doogniskowymi iniekcjami z triamcinolonu oraz dapsonem. Dokonano jednocześnie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego tej rzadko spotykanej jednostki chorobowej oraz współczesnych koncepcji terapeutycznych.

**Słowa kluczowe:** zespół Melkerssona-Rosenthala, *cheilitis granulomatosa*, *orofacial granulomatosis*, leczenie.

## Abstract

Melkersson-Rosenthal syndrome is characterized by a triad of signs: oedema of the face and lips, recurrent peripheral facial nerve paralysis, and fissured tongue (*lingua plicata*). Monosymptomatic or oligosymptomatic forms of Melkersson-Rosenthal syndrome are common. Aetiology is still unclear. Genetic, autoimmune and infectious factors have been proposed. The authors present a case of a 40-year-old man with Melkersson-Rosenthal syndrome treated with good effect by combination therapy consisting of intralesional injection of triamcinolone, and oral dapsone. The authors also review the literature of clinical presentation and current treatment of this rare syndrome.

**Key words:** Melkersson-Rosenthal syndrome, *cheilitis granulomatosa*, *orofacial granulomatosis*, treatment.

Zespół Melkerssona-Rosenthala (ang. *Melkersson-Rosenthal syndrome* – MRS) manifestuje się triadą objawów, tj. obrzękiem zlokalizowanym najczęściej na wargach (makrochelia) będącym wyrazem ziarniniakowatego zapalenia czerwieni wargowej (łac. *cheilitis granulomatosa* – CG), obwodowym porażeniem nerwu twarzowego oraz pobruzdowaniem języka (łac. *lingua plicata*) [1]. Zespół MRS jest obecnie włączony do *orofacial granulomatosis* – grupy chorób, w których występują zmiany kliniczne i histopatologiczne przypominające chorobę Leśniowskiego-Crohna, lecz bez zajęcia przewodu pokarmowego [2]. Uciążliwe objawy, przewlekłość schorzenia oraz niesatysfakcjonujący efekt terapeutyczny są powodem zaburzeń natury funkcjonalnej, estetycznej w sposób istotny obniżających jakość życia, nierzadko prowadząc do zaburzeń psychicznych (depre-

sji). Ze względu na różnorodny przebieg, obraz kliniczny oraz częste występowanie form skąpoobjawowych, rozpoznanie zespołu może sprawiać trudności.

W niniejszej pracy zaprezentowano przypadek pełnoobjawowego zespołu Melkerssona-Rosenthala, dokonując jednocześnie przeglądu współczesnego piśmiennictwa dotyczącego diagnostyki i obecnych możliwości terapeutycznych tego schorzenia.

## Opis przypadku

Czterdziestoletniego mężczyznę bez obciążeń internistycznych przyjęto do Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku w celu leczenia MRS. Wywiad rodzinny był negatywny. Pierwsze symptomy choro-

---

**Adres do korespondencji:** lek. med. Michał Sobjanek, Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk, e-mail: sobjanek@wp.pl

by w postaci porażenia obwodowego prawego nerwu twarzewego pojawiły się 6 lat wcześniej (1999 r.). Chory był wówczas hospitalizowany w miejscu zamieszkania. Po zastosowaniu terapii ogólnej prednizonem i lekami przeciwhistaminowymi oraz rehabilitacji, uzyskano poprawę stanu klinicznego, nie znajdując jednak przyczyny porażenia. We wrześniu 2002 r. w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych pojawił się masywny obrzęk wargi górnej, który uległ całkowitej remisji po zastosowaniu antybiotykoterapii (amoksycylina z kwasem klawulonowym). Dwa miesiące później podczas kolejnego zakażenia górnych dróg oddechowych ponownie zaobserwowano obrzęk wargi, który – mimo leczenia (antybiotykoterapia, leki przeciwhistaminowe) – uległ jedynie częściowej redukcji. Do września 2005 r. mimo stosowania antybiotyków oraz leków przeciwhistaminowych stan pacjenta nie uległ poprawie. Na podstawie informacji pochodzących z Internetu chory zasugerował rozpoznanie zespołu Melkerssona-Rosenthala. Na podstawie obrazu klinicznego potwierdzono diagnozę i włączono ogólnie prednizon w dawce 40 mg. Zastosowana terapia przyniosła jedynie krótkotrwałą poprawę stanu klinicznego. W styczniu 2006 r. pacjent zgłosił się na Oddział Dermatologii Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku w celu leczenia operacyjnego. Podczas przyjęcia u chorego widoczny był masywny, bezbolesny obrzęk wargi górnej, miernie wyrażone porażenie nerwu twarzewego prawego oraz pobruzdowanie języka (ryc. 1–2.). Nie wykazano innych odchyśleń w badaniu przedmiotowym i badaniach dodatkowych. Dolegliwości powodowały problemy z mówieniem oraz utrudniały spożywanie pokarmów, pacjent ograniczył kontakty towarzyskie. Podczas hospitalizacji pobrano wycinek z czerwieni wargowej do badania histopatologicznego, w którym stwierdzono naciek zapalny oraz niewielką ilość ziarniny sarkoidalnej. Ponadto wykluczono istnienie ognisk zapalnych (konsultacja laryngologiczna i stomatologiczna). Wywiad alergiczny oraz wykonane testy punktowe i naskórkowe dały wynik ujemny.

Ze względu na niepełne wykorzystanie możliwości leczenia nieoperacyjnego, odstąpiono od zabiegu, podejmując próbę terapii zachowawczej. Zastosowano iniekcje doogniskowe z triamcinolonu (10 mg) co 14 dni, włączono dapson w dawce 100 mg/dobę, którą ze względu na podwyższone wartości methemoglobiny we krwi obwodowej zredukowano do 50 mg, amoksycylinę z kwasem klawulonowym oraz leki przeciwhistaminowe.

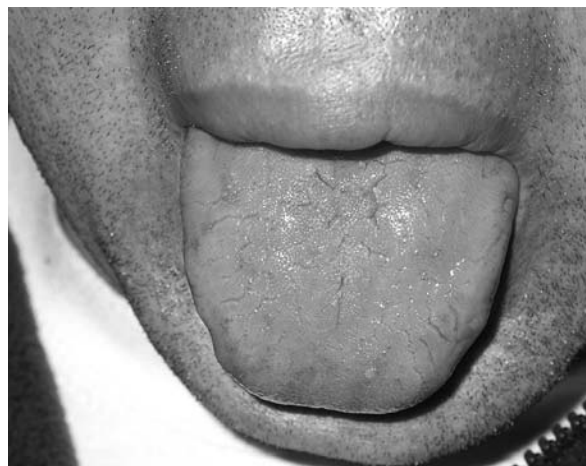
Po 3 tyg. od pierwszego podania triamcinolonu nastąpiła spektakularna poprawa stanu klinicznego. W wyniku przerwania terapii glikokortykosteroidem (w związku z charakterem pracy zawodowej pacjenta), wystąpiła znaczna progresja obrzęku. Powrót do leczenia triamcinolonem oraz jego kontynuowanie (w sumie 7 tur) pozwoliło na uzyskanie w ciągu kilku tygodni trwałej (ponad 20-miesięcznej) poprawy stanu miejscowego (ryc. 3.).

### Omówienie

Związek między obrzękiem twarzy i porażeniem nerwu twarzewego opisał po raz pierwszy Melkersson w 1928 r. W 1931 r. Rosenthal wyodrębnił trzecią składową zespołu – pobruzdowany język [3]. Złożona i zapewne wieloczynnikowa etiologia MRS nie jest znana. Pod uwagę brane są różne czynniki, tj. genetyczne, infekcyjne i autoimmunologiczne. Smeets i wsp. wykazali translokację t(9;21)(p11;p11) u 26-letniej pacjentki z MRS [4]. Sugerowano związek między MRS a zakażeniem *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Mycobacteria* oraz *Herpes simplex virus* [5]. Obserwuje się poprawę stanu chorych po eliminacji ognisk zakażeń, szczególnie zębopochodnych [6]. U prezentowanego pacjenta pojawienie się obrzęku wywołane było infekcją, natomiast pierwsza składowa zespołu (porażenie nerwu twarzewego) nie manifestowała się w podobnych okolicznościach. Muellegger i wsp. [7] wykluczyli udział *Borrelia burgdorferi* w patogenezie MRS. Hornstein [5] sugeruje wieloczynnikową etiologię zespołu, podkreślając kluczową



Ryc. 1. Chory w dniu przyjęcia, widoczny masywny obrzęk wargi górnej



Ryc. 2. Pobruzdowanie języka

rolę wrodzonej skłonności do zaburzeń w funkcjonowaniu autonomicznego układu nerwowego. Istnieją doniesienia o nadwrażliwości chorych z MRS na kobalt i dodatki do żywności [8, 9]. Morales i wsp. [10] nie potwierdzili jednak tych danych. Wśród badanych nie zaobserwowali oni reakcji alergicznych na popularne alergeny wziewne, pokarmowe i kontaktowe. Kontrowersyjna jest również asocjacja zespołu z nieswoistymi zapaleniami jelit. Niektórzy autorzy zaliczają CG do pozajelitowych objawów choroby Leśniowskiego-Crohna [11]. Sugerują, że CG predysponuje do rozwoju choroby zapalnej jelit lub wyprzedza jej pojawienie się o wiele lat. Narbutt i wsp. [2] opisali przypadek 54-letniej chorej, u której pełnoobjawowy MRS wyprzedził rozwój choroby Leśniowskiego-Crohna. Niektórzy badacze współwystępowanie chorób z grupy *orofacial granulomatosis* i choroby Leśniowskiego-Crohna oceniają na 10–48% [2]. Dupuy i wsp. [12] obserwowali jednak CG jedynie u 0,5% pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Nadal przedmiotem dyskusji jest skryning w kierunku nieswoistych zapaleń jelit w przypadkach MRS. W omawianym przypadku chory nie podawał żadnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.

Zespół MRS występuje rzadko, najczęściej w 2. i 3. dekadzie życia, chociaż często obserwuje się rozwój zespołu we wczesnym dzieciństwie. Nie wykazano związku MRS z płcią czy rasą [13]. Pierwszym objawem zespołu jest obrzęk wargi (najczęściej górnej) pojawiający się nagle, w ciągu godzin lub dni. Złazińnikowe zapalenie czerwieni wargowej okazuje się najważniejszym objawem zespołu i występuje w 80–100% przypadków MRS [13]. Innymi opisywanymi lokalizacjami obrzęku są policzki, śluzówka podniebienia, język, gardło, przełyk [14, 15]. Objawami towarzyszącymi mogą być limfadenopatia, rumień, bóle głowy, zaburzenia widzenia oraz gorączka [16]. Obwodowe porażenie nerwu twarowego notuje się u ok. 30–50% pacjentów, w rzadkich przypadkach dochodzi do porażenia innych nerwów czaszkowych [6]. Pobrudowanie języka jest składową MRS u 20–60% osób. Chorzy podają również epizody zaburzenia czucia smaku, obrzęk języka oraz zmniejszenie sekrecji śliny [5, 15]. U wielu obserwuje się zespoły niepełnoobjawowe. Należy zauważyć, iż w większości przypadków – podobnie jak w omawianym – mogą znacznie utrudniać diagnostykę oraz wpływać na opóźnienie ustalenia właściwego rozpoznania, które w opisanym przypadku wynosiło 5 lat.

Obraz mikroskopowy nie jest charakterystyczny. We wczesnych stadiach CG wykazuje jedynie obecność obrzęku i okołonaczyniowych nacieków limfocytarnych. W procesie trwającym dłużej naciek jest intensywniejszy, stwierdza się również obecność ziarniny sarkoidalnej [1, 16].

Diagnostyka różnicowa obejmuje wiele jednostek (tab. 1). Rozpoznanie zespołu, szczególnie jednoobjawowego lub we wczesnej fazie, bywa trudne. Niezwykle istotny jest szczególnie zebrany wywiad, nierzadko niezbędne jest powtórne pobranie wycinka do badania histopatologicznego.

Leczenie MRS jest trudne i długotrwałe. Ze względu na nieznaną etiopatogenezę, brak jest specyficznej terapii. W ostrej fazie obrzęku stosuje się preparaty przeciwhistami-



Ryc. 3. Stan miejscowy po 20 mies. leczenia

nowe i kortykosteroidy. Należy usunąć ewentualne ogniska zakażenia, szczególnie pochodzenia zębowego, oraz zidentyfikować i wyeliminować ewentualne alergeny. W nielicznych przypadkach po latach trwania CG obrzęk może ulec redukcji, opisano także samoistne regresje zmian [5].

Kortykosteroidy na ogół przynoszą poprawę, nie zawsze jednak jest ona trwała. Aplikacja doogniskowa pozwala na minimalizację ogólnoustrojowego działania steroidów. Ostrzykiwanie triamcinolonem wykonuje się co 2–3 tyg., używając ok. 1 ml roztworu zawierającego 10 mg substancji czynnej. W celu zwiększenia efektywności leczenia, iniekcje z triamcinolonu kojarzy się z preparatami stosowanymi ogólnie i zabiegami chirurgicznymi [16, 17]. Klofazyminę stosuje się w dawce dobowej 100 mg przez 10 dni, a następnie 100 mg co 2 tyg., przy czym kuracja powinna trwać od kilku do kilkunastu mies. [18]. Kano i wsp. [19] donoszą o skuteczności przyjmowania metronidazolu w terapii MRS. Inne stosowane antybiotyki to penicylina, tetracyklina, erytromycyna [15, 16]. Stein i wsp. [20] opisali poprawę stanu u dwójki dzieci po zastosowaniu minocykliny i prednizonu. Kesler i wsp. [21] wykazali skuteczność krótkotrwałej terapii wysokimi dawkami metyloprednizonu w pełnoobjawowym MRS opornym na leczenie.

Innymi wykorzystywanymi preparatami są awlosulfon (dapson), ketotifen i substancje przeciwmalaryczne. Sulfasalazynę, mesalazynę stosuje się na podstawie domniemanego związku CG z chorobą Leśniowskiego-Crohna [11]. W przypadkach współistnienia MRS i chorób zapalnych jelit opisano zastosowanie leków biologicznych (infliksymabu). Ze względu na potencjał przeciwbakteryjny i przeciwwapalny idealnym do terapii MRS wydaje się być dapson.

Leczenie chirurgiczne brane jest pod uwagę jako terapia ostatniej szansy, po wyczerpaniu dostępnych metod leczenia zachowawczego. Niektórzy autorzy zalecają wykonywanie zabiegów w okresach remisji trwających co najmniej kilka miesięcy. Podstawowym typem postępowania chirurgicznego stosowanym w utrwalonym CG jest zabieg redukcji war-

**Tab. 1.** Przyczyny makrochelii

- makrochelia idiopatyczna rodzinna
- zespół Aschera
- naczynek chłonny lub krwionośny
- urazy (krwiak, zorganizowany skrzep)
- zakażenia (HSV, nawracająca róża, trąd, gruźlica, atypowe mikobakterie, *rhinoscleroma*, *leishmaniasis*)
- obrzęk naczynioruchowy
- zapalenie czerwieni wargowej pochodzenia gruczołowego
- rumień wielopostaciowy
- sarkoidoza
- choroba Leśniowskiego-Crohna
- amyloidoza
- nowotwory (zaawansowany SCC, mięsaki, chłoniaki)
- nerwiakowłókniaki

gi. Najczęściej wykonuje się częściowe resekcje od strony błony śluzowej i czerwieni wargowej. Obejmuje ona błonę śluzową, tkankę podśluzówkową i częściowo mięsień z cięcia równoległego do brzegu czerwieni i odległego o 1,5–2 cm od jej brzegu. Alternatywnie wykonuje się klinowe resekcje warg, w przypadku wargi dolnej w środkowej części, natomiast górnej po obu stronach rynienki wargowej. Ellitsgaard i wsp. [22] wśród 13 operowanych osób obserwowali nawroty w 6 przypadkach (obrzęk nigdy nie osiągnął stanu sprzed zabiegu). Kruse-Löser i wsp. [23] jedynie u jednego z 7 operowanych notowali wyniki niezadowalające czynnościowo i estetycznie. Dane prezentowane przez Camacho i wsp. [24] wykazały, iż najskuteczniejszą formą leczenia jest kojarzenie zabiegu chirurgicznego z doogniskowym podawaniem triamcinolonu wraz z ogólnym podawaniem tetracyklin.

U opisanego chorego zadowalający efekt kosmetyczny i czynnościowy osiągnięto, stosując zachowawczą terapię skojarzoną, mając jednak świadomość, iż może być on jedynie przejściowy. Zdaniem autorów leczenie chirurgiczne powinno być stosowane w przypadku pacjentów z zaawansowanymi zmianami i/lub osób opornych na leczenie zachowawcze. W razie nawrotu autorzy nie wykluczyli możliwości zastosowania postępowania zabiegowego.

Podsumowując, należy podkreślić, że MRS jest problemem interdyscyplinarnym, dotyczącym zarówno dermatologów, laryngologów, neurologów, gastroenterologów oraz lekarzy innych specjalności. Specyfika i uciążliwość objawów sprawiają, iż chory aktywnie poszukuje pomocy lekarskiej. Niestety, prawidłowa diagnoza i włączenie leczenia nie gwarantują sukcesu terapeutycznego oczekiwanego przez pacjenta.

**Piśmiennictwo**

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WH. Dermatologia. Gliński W, Wolska H (red. pol.), Czelej, Lublin 2004; 993, 1098-9.
2. Narbutt P, Dziki A, Zalewska A, Narbutt J. Zespół Melkerssona-Rosenthala – czy konieczna jest diagnostyka w kierunku nieswoistych zapaleń jelit? *Przeg Dermatol* 2005; 4: 287-90.
3. Krzeska-Malinowska I, Nyckowska J. Zespół Melkerssona-Rosenthala (Melkersson-Rosenthal syndrome). *Otolaryngol Pol* 1999; 53: 331-5.
4. 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: 323-4.
5. Hornstein OP. Melkersson-Rosenthal syndrome: a neuro-muco-cutaneous disease of complex origin. *Curr Probl Dermatol* 1973; 5: 117-56.
6. 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: 404-13.
7. Muellegger RR, Weger W, Zochling N, et al. Granulomatous cheilitis and *Borrelia burgdorferi*. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1502-6.
8. Pryce DW, King CM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol* 1990; 151: 384-6.
9. Sweatman MC, Tasker R, Warner JO, et al. Oro-facial granulomatosis. Response to elemental diet and provocation by food additives. *Clin Allergy* 1986; 16: 331-8.
10. Morales C, Peñarocha M, Bagán JV, et al. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 260-4.
11. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Association between cheilitis granulomatosa and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 801.
12. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, et al. Oral Crohn disease: clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases. *Arch Dermatol* 1999; 135: 439-42.
13. Ang KL, Jones NS. Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 386-8.
14. Rogers RS 3rd. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Dermatol Clin* 1996; 14: 371-9.
15. Zimmer WM, Rogers RS 3rd, 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.
16. van der Waal RI, Schulten EA, van de Scheur MR, et al. Cheilitis granulomatosa. Cheilitis granulomatosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 519-23.
17. Krutchkoff D, James R. Cheilitis granulomatosa. Successful treatment with local triamcinolone injections and surgery. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1203-6.
18. Williams PM, Greenberg MS. Management of cheilitis granulomatosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 436-9.
19. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 629-30.
20. Stein SL, Mancini AJ. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: successful management with combination steroid and minocycline proved effective and well tolerated in two children. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 746-8.
21. Kesler A, Vainstein G, Gadoth N. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by methylprednisolone. *Neurology* 1998;

- 51: 1440-1.
22. 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: 413-20.
  23. 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: 1085-91.
  24. Camacho F, Garcia-Bravo B, Carrizosa A. Treatment of Miescher's cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 546-9.