

Strokovni prispevek/Professional article

SINDROM MELKERSSON-ROSENTHAL

MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROME

Valerija Balkovec, Maja Gabrič-Zirkelbach

Dermatovenerološki oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, 8000 Novo mesto

Prispelo 2004-05-27, sprejeto 2004-08-19; ZDRAV VESTN 2004; 73: 907-9

Ključne besede: sindrom Melkersson-Rosenthal; granulomatozni heilitis; zdravljenje s sulfonyldianilinom

Izvleček – Izhodišča. Granulomatozni heilitis je redek vzrok za kronično oteklino ustnic. Če granulomatozno vnetje prizadene samo ustnice, govorimo o cheilitis granulomatosa Miescher (CG), ki lahko nastopa samostojno, večina pa ga ima za monosimptomatsko obliko sindroma Melkersson-Rosenthal (SMR). V bolezensko triado sodijo oteklina ustnice, pareza facialisa in razbrazdan jezik. Etiologija bolezni je nejasna, kot možni vzrok navajajo virusne, bakterijske okužbe in Crohnovo bolezen.

Bolnik in metode. Prispevek opisuje 59-letnega bolnika z granulomatoznim vnetjem ustnice. Zaradi otekline ustnice in lica so bili opravljeni alergološki epikutani in prick testi. Vsi testi so bili negativni. Biopsija prizadetega tkiva je pokazala granulomatozno celično vnetje v dermisu. Nekatere sistemske granulomatozne bolezni, kot npr. sarkoidoza in tuberkuloza, so bile izključene.

Rezultati. Po zdravljenju s sulfonyldianilinom se je oteklina ustnic zmanjšala. Občasno še pride do otekline lica, ki se delno odzove na antihistaminike v parenteralni obliki.

Zaključki. Pri ireverzibilni oteklini ustnic, brade in lic moramo med drugim pomisliti tudi na SMR. V začetku pride do regresije otekline v nekaj urah ali dneh, kar je značilno za angioedem. Po obdobju pojavljanja oteklin v nepravilnih presledkih sčasoma postanejo trajne. Dokončno diagnozo potrdimo s histološkim izvidom.

Uvod

Melkersson je l. 1928 opisal ponavljajoče se pareze facialisa v povezavi z oteklino ustnice. Rosenthal je l. 1930 dodal k simptomom še razbrazdan jezik. Od takrat se polno izraženi sindrom imenuje Sindroma Melkersson-Rosenthal (1). Če gre samo za prizadetost ustnic, govorimo o Miescherjevem heilitisu, ki naj bi predstavljal monosimptomatsko obliko sindroma. Po definiciji obsega Miescherjev heilitis neboleče kronično povečanje ene ali obeh ustnic s ponavljajočim se ali trajnim potekom (2). Kompletno sliko SMR sestavljajo: granulomatozno vnetje ustnic, periferna pareza facialisa in razbrazdan jezik. Le v redkih primerih nastopajo vsi simptomi, zato lahko diagnozo večkrat postavimo šele po večletnem obdobju prvih znakov. Poleg facialisa so lahko prizadeti še ostali mo-

Key words: Melkersson-Rosenthal syndrome; cheilitis granulomatosa; sulphonyldianilyne

Abstract – Background. Granulomatous cheilitis is a rare chronic swelling of the lip due to granulomatous inflammation. Miescher cheilitis is the term used when the granulomatous changes are confined to the lip. Miescher cheilitis is generally regarded as a monosymptomatic form of the Melkersson-Rosenthal syndrome (SMR). SMR is characterized by a triad, including orofacial swelling, facial palsy and lingua plicata. Aetiology of disease is unknown. Virus infection, several other infectious conditions, allergic reactions and Crohn's disease may be involved in the aetiology of SMR.

Patients and methods. This paper describes a case of 59-year-old male patient with granulomatous cheilitis. Because of swelling of the lip and the cheek allergic patch and prick tests were performed. All tests were negative. Skin biopsy of the affected tissue showed granulomas inflammatory cell infiltration in the dermis. Other systemic granulomatous diseases such as sarcoidosis and tuberculosis were excluded.

Results. A systemic therapy with sulphonyldianilyne 50 mg daily was started. After one year a swelling is less visible.

Conclusions. SMR needs to be recognized by the clinician with persistent swelling of the lip, chin and cheeks. Their duration is short at first, subsiding completely in a few hours or days, and thus simulating angio-oedema. After recurrent attacks at irregular intervals, the oedema becomes persistent. Full confirmation of the diagnosis of SMR requires a histological examination.

žganski živci (3). Oteklina poleg ustnic lahko zajame jezik, dlesni, veke, nos in lica. Poleg tega so lahko pridruženi senzorni, sekrecijski in vazomotorni simptomi, kot npr. migrenski glavoboli. SMR je redka bolezen, ki se pojavlja bolj pogosto pri moških kot pri ženskah, in sicer v razmerju 3:1. Običajno se pojavi v drugem desetletju življenja, incidenca je po podatkih iz angleške literature 0,08% (4). Podatkov o pogostosti primerov pri nas nimamo. Pri otrocih so v svetovni literaturi opisani zgolj posamezni primeri. Klinična slika pri otrocih se ne razlikuje od klinične slike pri odraslih, razlika je le v pogostnosti in izraznosti posameznih simptomov (4). Tako se npr. pojavi pri otrocih bolj pogosto kot prvi simptom pareza facialisa že nekaj mesecev do nekaj let pred nastankom otekline. V začetku traja oteklina ustnic ali obraza le nekaj ur do dni in je podobna angioedemu. Po ponavljajočih se epizo-

dah v nepravilnih presledkih postane oteklina stalna in izrazita. Za razliko od odraslih, kjer nastopa razbrazdan jezik v 50–70%, se pojavlja pri otrocih le v 30% (4).

Ob oteklini ustnice kot najpogostejšem simptomu SMR moramo izključiti prirojene bolezni (družinsko povečanje ustnic, limfangiom, hemangiom), poškodbe (hematomi, organizirani trombi), infekcijske bolezni (ponavljajoči se herpes simplex, erizipel, lepra), angioedem, tumorje (epiteliomi, neurofibromi, limfomi, sarkomi), ostale bolezni (Mb. Crohn, sarkoidoza) (1). Zelo redek vzrok za oteklino je lahko tudi dedni angioedem, ki ga ima manj kot 1% bolnikov z angioedemom. Običajno se pojavi v mlajšem obdobju, vzrok je pomankanje ali nefunkcionalnost encima esteraze, ki inhibira komplement 1 (C1 INH) (5). Pomisliti je potrebno tudi na dentogeni vzrok in s pomočjo rtg izključiti kronične dentalne abscese (6).

Etiologija bolezni je kontroverzna. Večina avtorjev dopušča možnost genske predispozicije, zlasti pri polno izraženi klinični sliki. Ni nobenih prepričljivih dokazov za infekcijsko, alergično ali hereditarno genezo. Orofacialni herpes lahko nastopi pred prvo epizodo oteklina in podpira teorijo, da so lahko okužbe s herpes virusi vključene v etiologijo SMR (4). Številne okužbe, vključno s paradentozo, hipertrofičnimi tonzili, adenoidnimi vegetacijami podpirajo bakterijsko etiologijo bolezni. Širok spekter ostalih bolezni se tudi nahaja v člankih v povezavi s SMR: alergijske reakcije, Crohnova bolezen, angionevrotski edem, sarkoidoza, TBC, levkemije. Številni avtorji omenjajo oteklino ustnic kot zunajčrevesni pojav Crohnove bolezni, kjer naj bi oteklina in črevesna simptomatika sovpadali ali pa bi se črevesne težave pojavile prej ali kasneje. Kljub temu večina avtorjev ne priporoča rutinskih preiskav prebavil pri asimptomatskih bolnikih (3). Priporočilo za diagnostiko v smislu izključitve Crohnove bolezni se pojavlja zlasti v člankih gastroenterologov in oralnih kirurgov (6). Zaradi pogostega pojavljanja pareze facialisa pri borelijski okužbi je skupina avtorjev iz Avstrije poskušala najti povezavo med boreliozo in granulomatoznim vnetjem ustnic. Z retrospektivno študijo 12 bolnikov s SMR ali samo z oteklino ustnice niso pri nobenem bolniku našli povečanih IgM ali IgG protiteles, ravno tako so bili negativni biopsični testi (2). Diagnozo SMR postavimo na osnovi značilne klinične slike in anamnestičnih podatkov ter jo dopolnimo s histološko preiskavo. Biopsija zgodnjih sprememb kaže le edem in skromne infiltrate. Kasneje so infiltrati z epitelioidnoceličnimi granulomi številnejši. Dostikrat je potrebno ponoviti biopsije, da dobimo granulomsko sliko (7). Histološko vedno ni mogoče izključiti sarkoidoze in TBC, zato je potrebno izključiti ti bolezni z dodatnimi preiskavami.

Opisali bomo primer bolnika, pri katerem so od prvih simptomov do dokončne diagnoze SMR potekla štiri leta. Na osnovi literature in bolnikovih dodatnih bolezni in zdravljenj sva se odločili za poskus zdravljenja s sulfonyldianilinom (Dapson).

Prikaz našega bolnika

59-letni S. Š. je bil prvič pregledan v naši ambulanti zaradi občasnega otekanja zgornje ustnice leta 1999.

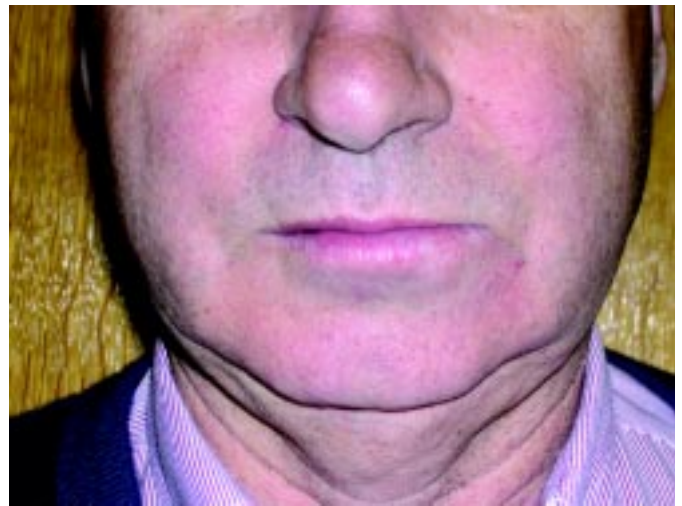
V otroštvu je prebolel pljučno tuberkulozo, leta 1983 pa blažjo parezo facialisa, ki je popolnoma izzzvenela. Leta 1992 je utrpel blažjo možgansko kap s ponovno izraženo parezo facialisa in parezo po levi strani. Pareza leve polovice telesa se je popravila po nekaj mesecih, še vedno pa se mu občasno zapleta jezik in ima težave s koncentracijo. Pred šestimi leti so mu odstranili izrastke na debelem črevesu. Je dolgoletni hipertoničnik in redno jemlje amlodipin, atenolol, spironolakton, simvastatin, perindopril ter od julija 2003, ko je imel ugotovljeno fibrilacijo preddvorov, še varfarin.

Ob prvem pregledu v naši ambulanti je povedal, da ima zgornjo ustnico že več kot tri mesece stalno nekoliko otečeno, občasno pa je oteklina postala izrazitejša in se je razširila na lica. Takrat je tudi težje požiral. V kliničnem statusu smo poleg čvrstega edema zgornje ustni-



Sl. 1. Stanje pred začetkom terapije.

Figure 1. Patient condition prior to therapy.



Sl. 2. Stanje po enem letu terapije s sulfonyldianilinom.

Figure 2. Patient condition after one-year sulfonyldianiline therapy.



Sl. 3. Razbrazdan jezik (lingua plicata).

Figure 3. Lingua plicata.

ce opazili tudi močno razbrazdan jezik, na enem izmed kontrolnih pregledov pa je imel v levem ustnem kotu sveže herpesne spremembe. Oteklina se je leta 2002 postopno preselila na levo polovico spodnje ustnice, na zgornji pa je popolnoma splahnela. Prve mesece se je pojavljala le občasno, kasneje pa ni nikoli več popolnoma splahnela. Pri bolniku smo večkrat opravili osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, hepatogram, retenti), ki so bile v mejah normale. Anti-streptolizinski titer in revmatoidni dejavniki so bili negativni, vrednost celokupnih IgE je bila 81,4 (v mejah normale), krvni sladkor je bil mejno zvišan, izvid blata na parazite je bil negativen. Bil je alergološko testiran na kliničnem oddelku za pljučne bolezni in alergijo Golnik (standardni in nutritivni alergeni), vsi testi so bili negativni. Stomatolog je ob pregledu našel nekaj zobnih fokusov in kronični marginalni parodontitis. Otorinolaringolog pa je opazil vnetne spremembe žrela, ki bi lahko bile posledica gastroezofagealnega refluksa, zato je bolnika napotil še na gastroskopijo, katere izvid je bil v mejah normale. Serologija na *Borrelia burgdorferi* je bila negativna, negativen je bil tudi izvid tuberkulinskega testa. RTG p. c. pokaže hipertonično srce ter sklerotično in podaljšano aorto.

Histološki pregled leve polovice spodnje ustnice v epidermisu ne razkrije patoloških sprememb, v papilarnem dermisu pa je viden enormni edem in gost perivaskularni infiltrat iz limfocitov in plazmatk, mestoma pa je opaziti tudi multinuklearne histiocite. Globlje v mišici je prav tako videti diskretne vnetne infiltrate, predvsem v fascijah, kjer je ponekod videti tudi povečano število eozinofilcev.

Na osnovi histološkega izvida ter v klinični sliki blago nakazane pareze facialisa in razbrazdanega jezika smo zaključili, da gre pri našem bolniku za SMR.

Pred opravljeno histološko preiskavo smo ga zdravili samo z oralnimi antihistaminiki, ob poslabšanju pa je nekajkrat antihistaminike pri osebem zdravniku prejel tudi parenteralno. Po histološko postavljeni diagnozi bolniku uvedemo v zdravljenje marca 2003 sulfonilydianilin (Dapson) 50 mg/dan. Med zdravljenjem redno spremljamo vrednosti methemoglobina. Po treh mesecih zdravljenja se edem spodnje ustnice nekoliko zmanjša, izrazitejša oteklina pa se redkeje pojavlja. Zato mu odmere zdravila po treh mesecih razpolovimo. Ob sulfonilydianilinu 25 mg dnevno redno jemlje tudi loratadin 2-krat dnevno 10 mg.

Razpravljanje

SMR je redka bolezen, katere etiologija ostaja kontroverzna, zato se z razvojem novih zdravil pojavljajo tudi novi poskusi zdravljenja. Zdravljenje je simptomatsko s protivnetnimi in antiproliferativnimi zdravili, saj je etiologija bolezni nejasna. V začetku so bili praviloma predpisovani le kortikosteroidi v visokih odmerkih per os ali intralezijsko z le delnim uspehom. Nevarnost ponavljajoče se intralezijske aplikacije je atrofija kože.

Ostala poročila vključujejo poskuse zdravljenja z antimalariki, sulfonilydianilinom, tetraciklini, penicilini, klindamicinom, eritromicinom, ranitidinom, metotrexatom, radioterapijo. V poštrev pride tudi kirurška dekompresija facialisa in kirurško kozmetična korekcija povečanih ustnic (8).

V letu 1984 in več leta 1985 so se pojavila prva poročila o uspešnem zdravljenju z antileproznim zdravilom clofaziminom (Lampren). Njegovo specifično bakteriostatično in protivnetno delovanje so pred tem že uspešno izkoriščali pri vnetnih dermatozah neznanega vzroka (pioderma gangrenosum, pustulozna psoriza, atopični dermatitis, lupus eritematosus) (9, 10). Uspešnost zdravljenja SMR povezujejo z njegovim vplivom na povečanje fagocitne vloge levkocitov in makrofagov. Poleg tega vpliva na povečano tvorbo lizosomskih encimov in s tem razgradnjo fagocitiranih mikroorganizmov in ostalih

imunskih kompleksov. Njegovo antiproliferativno delovanje naj bi bilo posredno preko povečane tvorbe prostaglandinov E2 in prostih radikalov v enojedrnih celicah (10).

V posameznih primerih je bilo uspešno zdravljenje s thalidomidom. Kot sedativ je bilo zdravilo umaknjeno s trga zaradi njegove teratogenosti in ponovno selektivno uvedeno za terapijo avtoimunih bolezni (lepra, diskoidni lupus, pioderma gangrenosum, revmatoidni artritis). Za uspeh zdravljenja je odločilna njegova vloga na specifično inhibicijo TNF alfa (11). Zdravilo zmanjša občutljivost večjernih celic za kemotaktične dejavnike in preko tega skrči angiogenezo, vzpodbujeno z monocitno fagocitozo in fibroblastnimi rastnimi faktorji.

Najnovejša poročila z Japonske in Koreje govorijo o uspešnem zdravljenju SMR s tranilastom (12). Zdravilo je na Japonskem registrirano za zdravljenje bronhialne astme, atopičnega dermatitisa, alergijskega rinitisa, hipertrofičnih brazgotin. Njegovo antialergijsko delovanje se kaže preko delovanja na membrane mastocitov, kjer inhibira sproščanje histamina in prostaglandinov. Poleg tega inhibira sintezo kolagena v skleroziranih fibroblastih. In vitro tranilast inhibira nastanek multinuklearnih gigantskih celic, zmanjša nastanek interferona gama in interleukina 2. To naj bi bilo tudi vzročno povezano z njegovim ugodnim delovanjem na granulomatozne bolezni.

Zaključki

SMR je redka bolezen, na katero moramo pomisliti pri ponavljajoči se oteklini ustnic ali ostalega dela obraza, ki ne odgovori na standardno antialergijsko zdravljenje in postaja sčasoma nepovratna. Ob pridruženih parezi facialisa in razbrazdanem jeziku je diagnoza jasna, sicer nam je v pomoč histološka preiskava kože. Zdravljenje je simptomatsko in dostikrat neuspešno, odvisno od klinične slike in stranskih učinkov zdravljenja.

Literatura

1. Rook, Wilkinson, Ebling. Textbook of dermatology. 5th ed. Oxford: Blackwell scientific publication, 1992: 2767–8.
2. Muellegger RR, Weger W, Zochling N et al. Granulomatous cheilitis and *Borrelia burgdorferi*. Arch Dermatol 2000; 136: 1502–6.
3. Querings K, Wagner A, Tilgen W. Unterlippenschwellung bei einem 15-jährigem Patienten. Hautarzt 2003; 54: 869–70.
4. Ziem PE, Frommer 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.
5. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996: 450–0.
6. International Centers for Excellence in Dentistry, and Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, University of London. Cheilitis granulomatosa Miescher-Melkersson-Rosenthal syndrome. <http://www.emedicine.com/derm/topic72.htm>, marec 2004
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1996: 1168–70.
8. Chen C, Selva D, James C, Huilgol SC. Chronic periorbital swelling in an elderly man. Arch Dermatol 2003; 139: 1075–80.
9. Neuhofer J, Fritsch P. Cheilitis granulomatosa (Melkersson-Rosenthal-Syndrom): Behandlung mit Clofazimin. Hautarzt 1984; 35: 459–63.
10. Tausch I, Sönichsen N. Erfahrungen mit der Clofazimin – Therapie des Melkersson-Rosenthal-Syndroms. Hautarzt 1992; 43: 194–8.
11. Thomas P, Wälchner M, Ghoreschi K, Röcken M. Successful treatment of granulomatous cheilitis with thalidomide. Arch Dermatol 2003; 139: 136–7.
12. Iwao F, Sawamura D, Yokota K, Shimizu H. Granulomatous blepharitis successfully treated with tranilast. Br J Dermatol 2003; 149: 222–4.