

Zespół Melkerssona-Rosenthala

***Dorota Wielowieyska-Szybińska, Maciej Pastuszczak, Anna Wojas-Pelc**

Katedra i Klinika Dermatologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Anna Wojas-Pelc

MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROM

Summary

Melkersson-Rosenthal syndrom (MRS) is rare disease related to nervous system and skin which is characterised by three symptoms. First time disease was described in 1928 by Melkersson as the recurrent lips oedema and paralysis of the facial nerve. The third symptom of the disease: folds and furrows in the tongue was added in 1931 by Rosenthal. Usually one of described signs is observed few years before next symptoms appear.

Ethiology is unknown but scientist suspect genetical predisposition. In the biopsy of the lip (in early period of the disease) oedema and lymphocytic infiltration around blood vessels is observed. It is observed that MRS associated with itching, burning sensations, erosions of the lip angles, ulcerations or erosions of the oral cavity mucose membranes can be symptom of the Crohn disease. Differential diagnosis involve rosacea, lupus erythematosus, tuberculosis, sarcoidosis or acromegaly. Treatment of the Melkersson-Rosenthal syndrom is difficult because of unknown etiologic factors.

Key words: Melkersson-Rosenthal syndrom, oedema, granulosis

Zespół Melkerssona-Rosenthala (ang. *Melkersson-Rosenthal syndrom* – MRS) jest stosunkowo rzadkim schorzeniem dotyczącym układu nerwowego i skóry, który w postaci pełnoobjawowej charakteryzuje się obecnością triady symptomów:

- porażenia nerwu twarzowego,
- przewlekłego, nawracającego obrzęku warg,
- obecności języka pobruzdowanego.

Po raz pierwszy schorzenie zostało opisane w 1928 roku przez Melkerssona, jako nawracający obrzęk warg i porażenie nerwu twarzowego. Trzecią cechą zespołu – język pobruzdowany, dodał w 1931 roku Rosenthal.

Zazwyczaj jeden z wyżej wymienionych objawów poprzedza pojawienie się innych symptomów choroby nawet o kilka lub kilkanaście lat (1). Obecność wszystkich trzech objawów u jednego pacjenta zdarza się stosunkowo rzadko. U około 30% pacjentów obserwuje się porażenie nerwu twarzowego, które może być całkowite lub częściowe, jedno- lub obustronne. Niezmiernie rzadko obserwuje się porażenie innych nerwów czaszkowych, takich jak nerw słuchowy, węchowy, okoruchowy i błędny (2, 3). U 50% pacjentów stwierdza się powiększenie regionalnych węzłów chłonnych, a język pobruzdowany widuje się u około 20-40% chorych (4).

Zmiany pojawiają się najczęściej w trzeciej dekadzie życia, częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1) (5).

Etiologia choroby nadal pozostaje nieznana. W literaturze pojawiły się jednak doniesienia, że być może schorzenie jest uwarunkowane genetycznie, dziedziczone

autosomalnie dominująco, związane z defektem chromosomu 9p11 (6).

Współczesne koncepcje dotyczące przyczyny choroby ściśle wiążą się z jej obrazem histologicznym. Biopsja wargi wykonana w bardzo wczesnym okresie ujawnia zwykle mało specyficzne zmiany, takie jak obrzęk podścieliska czy okołonaczyniowe nacieki limfocytarne. Wraz z czasem trwania dolegliwości w obrazie mikroskopowym można stwierdzić gęstszy i pleomorficzny naciek komórek zapalnych oraz nieserowaciejące ziarniniaki zbudowane z komórek nabłonkowatych i komórek olbrzymich typu Langhansa. Podobne zmiany histologiczne można także stwierdzić w szyjnych węzłach chłonnych, a niekiedy również w ścianie naczyń limfatycznych. Barwienie preparatu metodami Ziehla-Neelsena i PAS wykluczają odpowiednio gruźlicę i grzybicę (7, 8).

Obraz histologiczny jest nie do odróżnienia od występującego w sarkoidozie czy chorobie Leśniowskiego-Crohna. Co interesujące, w 0,5% przypadków ziarniniakowe zapalenie warg (*cheilitis granulomatosa*), będące składową zespołu Melkerssona-Rosenthala, jest stwierdzane jako pozajelitowa manifestacja choroby Leśniowskiego-Crohna (9). Niektórzy autorzy nawet sugerują, że *cheilitis granulomatosa* może wyprzedzać o kilka lat pojawienie się zmian w jelitach (10).

Najnowsze doniesienia literaturowe dotyczące patogenezы zespołu Melkerssona-Rosenthala, głównie ziarniniakowego zapalenia warg, sugerują udział odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Udowodniono, że we wczesnych zmianach, w których jeszcze nie zostały

uformowane ziarniniaki, dominują limfocyty CD8⁺. Z kolei, gdy w obrazie histologicznym widoczne są ziarniniaki, w nacieku zapalnym przeważają limfocyty CD4⁺ o ograniczonej klonalności. Sugeruje się, że taki charakter odpowiedzi immunologicznej może być związany z reakcją nadwrażliwości typu późnego w odpowiedzi na antygen (11).

Dotychczas sugerowano, że czynnikiem sprawczym mogą być antygeny bakteryjne (m.in. *Mycobacterium tuberculosis*, krętki) (12, 13) oraz antygeny wirusowe (wirusy z grupy *Herpes*) (14). Nie udało się jednak jednoznacznie potwierdzić bezpośredniego związku przyczynowego. Poprawa stanu klinicznego w *cheilitis granulomatosa* po zastosowaniu antybiotyków, np. metronidazolu, penicyliny czy po usunięciu utajonych zębopochodnych ognisk infekcyjnych, oraz charakter stwierdzanej odpowiedzi immunologicznej wydają się zasadnie kierować uwagę na czynniki mikrobiologiczne jako istotnie zaangażowane w patogenezę choroby.

U podstaw patogenezы zespołu Melkerssona-Rosenthala upatrywano także reakcji alergicznych. U niektórych chorych wykazano w testach płatkowych pozytywne reakcje na kobalt i produkty spożywcze (15, 16).

Typowe jest, że początkowo pacjenci prezentują przez okres nawet kilkunastu lat jeden lub dwa objawy kliniczne. Postawienie w takiej sytuacji prawidłowej diagnozy stanowi trudność, w związku z tym w wielu przypadkach leczenie nie jest prowadzone prawidłowo. Obecność jedynie obrzęku warg (łac. *cheilitis granulomatosa* – CG) nazywane jest zespołem Mieschera (ZM) i przez większość autorów jest uważane za skąpoobjawową postać MRS. W około 40% przypadków ZM występuje bez jakichkolwiek objawów neurologicznych (1).

W literaturze pojawiły się także sugestie, że CG i MRS w powiązaniu z objawami takimi jak swędzenie, pieczenie, pęknięcia kącików ust, owrzodzenia lub nadżerki na śluzówkach jamy ustnej oraz przerost dziąseł może być skąpoobjawową manifestacją choroby Crohna i może wyprzedzać pojawienie się zasadniczych objawów schorzenia o wiele lat (6).

Pacjenci z rozpoznaniem MRS i CG powinni mieć wykonanych wiele badań dodatkowych pozwalających na postawienie prawidłowej diagnozy i rozpoczęcie leczenia. Diagnostyka różnicowa obejmuje trądzik różowaty, toczень rumieniowaty, gruźlicę skóry, sarkoidozę czy akromegalię. Postulowany jest także potencjalny związek z infekcją HSV, gruźlicą, ukąszeniami owadów czy urazami (2). Badania obejmują prześwietlenie klatki piersiowej, próbę RT23 (lub Quantiferon), testy alergiczne, badanie histopatologiczne oraz kontrolę układu pokarmowego.

Leczenie MRS i CG ze względu na brak jednoznacznego czynnika etiologicznego nie ma ustalonego schematu. Zależy także od tego, ile objawów z triady występuje i jak bardzo są one nasilone. Wielu autorów zaleca wstrzyknięcia miejscowe samego triamcynolonu lub wraz z doustnym stosowaniem dapsonu (17, 18). Niestety dużo doniesień potwierdza, że odpowiedź na takie leczenie jest zbyt krótka. Inne możliwości terapeutyczne obejmują stosowanie klofazyminy, czasem

także w połączeniu z triamcynolonem (17, 19), a także hydroksychlorochiny, metronidazolu, danazolu, sulfasalazyny i antybiotyków makrolidowych. Pojawiały się także doniesienia o stosowaniu minocykliny i talidomidu. Interwencję chirurgiczną podejmuje się w szczególnych przypadkach i niezwykle rzadko (2). W związku z postulowanym powiązaniem MRS i CG z chorobą Crohna podjęto także próby leczenia biologicznego – anty-TNF – infliximabem i adalimumabem (20-22).

Interesujące badanie opublikowali w 2011 roku Kaminagakura i wsp. (11). Opisali dwa odmienne klinicznie przypadki MRS. Pierwszy, 24-letniej kobiety z utrzymującym się od około roku obrzękiem warg, który pojawił się po urazie. Towarzyszyła mu obecność języka pobruzdowanego. Wywiad rodzinny był niecharakterystyczny. Drugi przypadek dotyczył pacjentki 48-letniej, u której obrzęk warg pojawił się dwa lata przed przyjęciem. Towarzyszyły mu nadwrażliwość na kwaśne i ostre pokarmy oraz zaburzenia słuchu. W wywiadzie pacjentka podawała, że dwadzieścia lat temu przeszła porażenie nerwu twarzonego, które mimo leczenia utrzymywało się dwa lata i ustąpiło samoistnie. Dodatkowo 15-letnia córka pacjentki przeszła także kilkakrotnie epizody porażenia nerwu twarzonego, ale bez obrzęku warg. W obydwu przypadkach zostało wykonane badanie histopatologiczne materiału pobranego z wargi. Autorzy sugerują, że być może MRS powinien być zaliczony do chorób autozapalnych, które charakteryzują się brakiem obecności konkretnego patogenu, autoprzeciwciał czy specyficznych limfocytów T, tak jak ma to miejsce w chorobie Crohna, Behçeta czy sarkoidozie.

Interesujące jest wykazanie przez autorów różnic w wynikach badań histopatologicznych w obu prezentowanych przypadkach. W pierwszym przypadku stwierdzono, że ziarnina składała się głównie z limfocytów B w części centralnej oraz limfocytów T CD4 dodatnich na obwodzie. W drugim przypadku obserwowano okołonaczyniowy nacieki zapalny bez tworzenia ziarniny i obniżony wskaźnik limfocytów T CD4/CD8. Według autorów takie wyniki mogą wskazywać na odmienną etiopatogenezę związaną ze zróżnicowaną odpowiedzią immunologiczną u chorych. Alternatywna interpretacja tego zjawiska to występowanie zmian bez ziarniny we wstępnych fazach choroby i pojawianie się jej w późniejszym okresie (11).

Postawienie prawidłowej diagnozy zespołu Melkerssona-Rosenthala i satysfakcjonujące leczenie mogą być dużym wyzwaniem dla lekarzy praktyków. Bogata symptomatologia choroby z objawami z kręgu co najmniej kilku narządów może wymagać zaangażowania w proces diagnostyczno-terapeutyczny nie tylko dermatologów, ale także lekarzy internistów, dentystów, laryngologów, neurologów czy lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Warto podkreślić, że objawy zespołu Melkerssona-Rosenthala u wielu pacjentów wiążą się z dyskomfortem i obniżeniem jakości życia. Z drugiej strony niejasna etiopatogeneza MRS i fakt, że schorzenie jest rzadkie w populacji ogólnej uniemożliwiają leczenie przyczynowe i zgodne z zasadami Evidence Based Medicine.

Konieczne są dalsze badania mające na celu wyjaśnienie przyczyny choroby. Wydaje się bowiem, że tylko w ten sposób możliwe będzie opracowanie skutecznych metod leczenia. □

Piśmiennictwo

1. Rose A, Leger M, Chu J, Meehan S: Cheilitis granulomatosa. *Derm Online J* 2011; 17(10): 15.
2. Zeng W, Geng S, Niu X, Yuan J: Complete Melkersson-Rosenthal syndrome with multiple cranial nerve palsies. *Clin Exper Dermatol* 2010; 35: 272-274.
3. Aluclu MU, Keklikci U, Guzel A et al.: Melkersson-Rosenthal syndrome with parial oculomotor nerve palsy. *Ann Saudi Med* 2008; 28: 135-137.
4. Zimmer WM, Rogers RS, 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 Oathol* 1992; 74: 610-619.
5. Aliagao-glu C, Yildirim U, Albayrak H et al.: Melkersson-Rosenthal syndrome associated with ipsilateral facial, hand and foot swelling. *Derm Online J* 2008; 14(1): 7.
6. Scully C, Langdon J, Evans J: Marathon of eponyms: 13 Melkersson-Rosenthal syndrome. *Oral Dis* 2010; 16: 708.
7. Worsaae N, Christensen KC, Schiodt M, Reibel J: Melkersson-Rosenthal syndrome, and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Pathol* 1982; 54: 404-413.
8. Van der Waal RI, Schulten EAJM, Van de Scheur MR et al.: Cheilitis granulomatosa. *JEADV* 2001; 15: 519-523.
9. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J et al.: Oral Crohn disease. *Arch Dermatol* 1999; 135: 439-442.
10. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M: Association between cheilitis granulomatosa and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 801.
11. Kaminagakura E, Jorge J: Melkersson-Rosenthal syndrome: a histopathologic mystery and dermatologic challenge. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 241-245.
12. Apaydin R, Bahadir S, Kaklikkaya N et al.: Possible role of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Melkersson-Rosenthal syndrome demonstrated with Gen-Probe amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 94-99.
13. Liu H, Zheng L, Liu H: Spirochetes – the possible etiological factor of the cheilitis granulomatosa. *Chin Med Sci J* 2001; 16: 52-55.
14. Kanerva M, Jääskeläinen AJ, Suvela M et al.: Human herpesvirus-6 and -7 DNA in cerebrospinal fluid of facial palsy patients. *Acta Otolaryngol* 2008; 128(4): 460-464.
15. Pryce DW, King CM: Orofacial granulomatosis associated with delayed typer-sensitivity to kobalt. *Clin Exp Dermatol* 1990; 15: 384-396.
16. McKenna KE, Walsh MY, Burrows D: The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity. *Br J Dermatol* 1994; 131: 921-922.
17. Sobjanek M, Michajłowski I, Zelazny I et al.: What is the most effective treatment of cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 364.
18. Bacci C, Valente ML: Successful treatment of chelitis granulomatosa with intrale-sional injection of triamcinolone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 363.
19. Ishiguro E, Hatamochi A, Hamasaki Y et al.: Successful treatment of granulomatosis cheilitis with roxithromycin. *J Dermatol* 2008; 35: 598.
20. Barry O, Barry J, Langan S et al.: Treatment of granulomatosis cheilitis with infliximab. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1080.
21. Sbano P, Rubegni P, Risulo M et al.: A case of idiopathic granulomas chelitis and vulvitis. *Int J Derm* 2007; 46(7): 720-721.
22. Kakimoto Ch, Sparks Ch, White AA: Melkersson-Rosenthal syndrome: a form of pseudoangioedema. *Ann Allergy, Asthma & Immunol* 2007; 99(2): 185-189.

nadesłano: 02.09.2013

zaakceptowano do druku: 27.09.2013

Adres do korespondencji:
*Dorota Wielowieyska-Szybińska
Katedra i Klinika Dermatologii UJ CM
ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków
tel.: +48 (12) 430-52-66, wewn. 74-00
e-mail: wielow@interia.pl