

Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Comunicación de un caso y breve revisión del tema

Dr. José Jesús Trejo Ruiz,* Dra. Patricia Saucedo Rangel,* Dr. Alvaro Peñaloza Martínez**

RESUMEN

Se reporta el caso de una paciente de 56 años de edad con diagnóstico de Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Se realiza una breve revisión del tema y se comentan los diagnósticos diferenciales.

Palabras clave: Síndrome de Melkersson-Rosenthal.

ABSTRACT

We report a case of a 56 years old female with diagnosis of Melkersson-Rosenthal. A brief review of the literature is made and we comment differential diagnosis.

Key words: Melkersson-Rosenthal syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Melkersson-Rosenthal es una entidad rara, de curso crónico que evoluciona por brotes y generalmente es de pronóstico favorable. Se caracteriza por edema recurrente de cara y/o labios, parálisis facial periférica intermitente y lengua fisurada.¹ La tríada completa es infrecuente, pues aparece aproximadamente entre 25-40% de los pacientes descritos, mientras la queilitis granulomatosa de Miescher, caracterizada sólo por lesiones localizadas a los labios es más común.²

HISTORIA

En 1928, Melkersson describió una parálisis facial recurrente asociada con edema labial. Rosenthal en 1931, resaltó el papel de los factores genéticos y agregó la lengua escrotal o plegada. En el año 1949 Luscher reúne estos signos y denomina al síndrome con los nombres de los dos autores mencionados. Sin embargo, según lo refiere Stevens, este síndrome ya había sido

comunicado en 1849 por Hubschmann y por Rossolino en 1901.^{2,4}

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Melkersson-Rosenthal se ha descrito en todo el mundo y su incidencia se estima en uno de cada 2,100 enfermos dermatológicos con igual distribución por sexo e inicio más frecuente durante la primera y segunda décadas de la vida.¹

ETIOLOGÍA

La causa es desconocida. Se han postulado diversas teorías: infecciosas, alérgicas y factores hereditarios. Meisel-Stosick y cols. realizan un estudio en 73 casos con el síndrome de Melkersson-Rosenthal y los familiares correspondientes, concluyendo que la etiología es multifactorial y se presenta en pacientes que tienen una predisposición genética y se transmite en forma poligénica. Hornstein y cols. consideran que influencias ambientales y una susceptibilidad para disturbios neurovegetativos, neuroendocrinos y vasomotores pueden desencadenar una reactividad alérgica local a diferentes estímulos (alérgicos, infecciosos, etc.); tampoco descartan al estrés como probable desencadenante.

* Residente 3er. año Dermatología, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Jefe Consulta Externa, CDP.

Esta teoría explicaría parcialmente la presencia de pequeños granulomas tuberculoides en los sitios del edema. Los mismos autores también realizaron un estudio de inmunogenética de patrón de los HLA en pacientes con este síndrome y observaron que la ausencia de haplotipos HLA-B22, B37 y DR9 en estos casos, podría indicar una predisposición inmunogenética de manifestación de los citados signos en cuestión. Otro estudio mostró un incremento notable aunque estadísticamente no significativo de HLA-B16 y Cw3 en pacientes con el síndrome y sus familiares en primer grado. Recientemente se propuso la probabilidad de un gen de Melkersson-Rosenthal localizado en el cromosoma 9p11 ya que en una paciente se encontró translocación 9:21.³

Algunas alteraciones del laboratorio que suelen presentar en la mayoría de los casos, como aumento de inmunoglobulinas, leucocitosis moderada y aumento de la eritrosedimentación, así como algunos síntomas alérgicos, sugieren el compromiso del sistema inmune. Ronnblom y cols. investigaron las subpoblaciones de leucocitos en sangre periférica de 5 pacientes con síndrome de Melkersson-Rosenthal con anticuerpos monoclonales, han demostrado un incremento en la proporción de leucocitos que expresan el receptor de interleucina 2, poblaciones y subpoblaciones de células T normales y la presencia de granulocitos atípicos que también se hallan en otras enfermedades autoinmunes e infecciosas y concluyen que la activación de linfocitos como de granulocitos juega un papel esencial en el desarrollo del síndrome por lo que se supone su origen como enfermedad autoinmune.

Por último, se ha intentado relacionar formas oligosintomáticas con episodios recurrentes de herpes labial y genital, así como otros agentes sin llegar a una comprobación real de causa-efecto en estos casos.^{3,4}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tríada clásica la componen el edema orofacial recurrente, la parálisis facial periférica intermitente y la lengua fisurada. Sin embargo, se acepta la existencia de formas mono u oligosintomáticas.

El edema orofacial es uno de los signos más frecuentes. Ocurre como comienzo de la enfermedad en el 42% de los casos y no sólo se circunscribe a los labios sino también a la cara. Es habitual la historia de episodios de edema y remisión del mismo hasta que finalmente se hace permanente.⁴

Afecta en orden decreciente al labio superior, el labio inferior y una o ambas mejillas. De forma menos habitual puede aparecer en la frente, los párpados o un

lado de la piel cabelluda. Los brotes, a veces, se acompañan de fiebre y síntomas constitucionales leves. Al principio, el edema desaparece en el curso de horas o días, pero después de la aparición de brotes recurrentes a intervalos irregulares, la tumefacción persiste y aumenta lentamente. La consistencia al principio es blanda más tarde se hace más firme y eventualmente adquiere la del caucho duro. Después de algunos años, el edema puede remitir de forma lenta.⁵

La parálisis facial periférica es otro signo frecuente, se observa en alrededor del 30% de los casos. Se puede desarrollar en forma simultánea con el edema o en algún momento de la evolución; ocasionalmente puede precederlo. Suele ser de instalación rápida, en 24 o 48 horas y remite en 3-4 semanas. La parálisis facial puede ser parcial o completa, uni o bilateral y en algunas ocasiones dejar secuelas de mala oclusión palpebral con las complicaciones oculares pertinentes.⁴ Pueden afectarse otros nervios craneales (el olfatorio, el auditivo, el glossofaríngeo y el hipogloso). Es frecuente la afectación del sistema nervioso central, pero el significado de los síntomas resultantes es fácil que pase desapercibido, ya que son muy variables y a veces simulan una esclerosis diseminada, pero a menudo consisten en una asociación poco definida de manifestaciones psicóticas y neurológicas.^{6,7}

En aproximadamente un tercio de los pacientes se observa la lengua escrotal o plegada. A pesar de ser un signo frecuente es el menos específico, ya que este hallazgo es encontrado en la población normal. La lengua presenta un surco longitudinal medio y fisuras transversales más pequeñas lo que le da el aspecto escrotal, plegado o cerebriforme.⁸

Además de los tres signos ya descritos, pueden ocasionalmente presentarse otros elementos asociados como cefaleas, migrañas, otros signos neurológicos que acompañan a la parálisis facial como trastornos de la salivación, del gusto, aumento de la secreción lagrimal, hiperacusia, acúfenos, neuralgia del trigémino y trastornos de la termorregulación; también se describen trastornos psiquiátricos, blefaritis granulomatosas, neuritis retrobulbar y otros signos como episodios de diarrea, crisis asmáticas e hiperhidrosis palmar.⁴

Las considerables y no raramente extensas recurrencias de los signos y síntomas relacionados al síndrome de Melkersson-Rosenthal requieren una clasificación clínica para propósitos diagnósticos. Considerando lo amplio de los signos mayores y menores caracterizados, en varias asociaciones el curso clínico de la enfermedad para diferenciar entre los llamados completo e incompleto síndrome de Melkersson-Rosenthal.

DIAGNÓSTICO

En el laboratorio por lo general no se encuentran elementos que revelen infección, calcemia, creatinemia o función hepática anormal. Suelen registrarse valores de eritrosedimentación elevados que coinciden con los brotes así como también linfocitosis, eosinofilia periférica y algunas veces aumento de las IgA.⁵

HISTOPATOLOGÍA

El síndrome está dentro de los granulomas no infecciosos en el que se observan acúmulos focales o difusos de un infiltrado tuberculoide y plasmocelular. Se menciona la presencia de granulomas epitelioides no caseosos, pequeños. En zonas donde predomina el edema dérmico, veremos una dehiscencia de las fibras colágenas y capilares vasodilatados, con edema endotelial, con un infiltrado linfocitario variable; en menor medida hay células plasmáticas y algunos eosinófilos.

Se pueden observar 3 tipos de granulomas:

- Tuberculoide: en donde hay acúmulo de células epitelioides rodeadas de una corona linfocitaria, plasmocitos e histiocitos, a veces algunas células gigantes y sin necrosis.
- Sarcoidal: Hay células epitelioides compactas con infiltrados linfocitocitarios que lo rodean sin penetrarlo.
- Linfonodular plasmocitario: Observamos un centro de linfocitos, hacia la periferia, células reticulares y plasmáticas difusas que se mezclan con edema.^{2,4}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe establecerse fundamentalmente con las siguientes entidades:

- Malformaciones labiales.** Algunas son familiares y otras son debidas a linfangiomas, hemangiomas o neurofibromas. Clínicamente se asocian con macroquelia. El estudio histológico confirma el diagnóstico en la mayoría de los casos.
- Queilitis glandular.** Se caracteriza por aumento de tamaño, cambios inflamatorios secundarios en las glándulas salivales heterotópicas localizadas en los labios. Suele observarse engrosamiento del labio inferior y raras veces del superior. Se ha descrito una forma simple (de Puente y Acevedo), en la que se observa ligero aumento de tamaño del labio, con numerosos orificios de coloración eritematosa por los que puede provocarse la salida de saliva y una

forma supurativa (de Volkmann), en la que el labio se encuentra permanentemente aumentado de tamaño y sobre él se desarrollan episodios de dolor, inflamación, aumento de volumen, junto con descamación y costras en la superficie, observándose también los característicos orificios secretores glandulares. El diagnóstico se confirma con el estudio histopatológico.

- Queilitis por contacto.** La historia clínica y las pruebas epicutáneas establecen el diagnóstico.
- Erisipelas recurrentes.** Pueden producir tumefacción persistente del labio superior, por daño linfático, pudiendo plantear problemas de diagnóstico con aquellos casos de Melkersson-Rosenthal que se asocian a fiebre y malestar general.
- Angioedema hereditario.** Se caracteriza por episodios de edema facial, de vía aérea superior, tubo digestivo y extremidades, no pruriginoso ni doloroso. Los episodios pueden desencadenarse por mínimos traumatismos, estrés o cirugía. Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante producida por déficit de inhibidor de C1. Puede haber formas adquiridas, a menudo asociadas a trastornos linfoproliferativos.
- Angioedema alérgico.** Es un edema pruriginoso asociado a urticaria, que puede acompañarse de vómitos, diarrea, broncoespasmo y edema de glotis, constituyendo un cuadro de anafilaxia. Puede afectar cualquier parte del cuerpo y se desencadena por contacto con antígenos como alimentos, medicamentos, inhalantes o aditivos.
- Síndrome de Ascher.** Debe ser considerado si la parálisis facial está ausente. Se caracteriza por episodios recurrentes de edema en los párpados superiores, lo que tras episodios repetidos conduce a blefarocalasia. La afectación labial consistente en aumento de tamaño progresivo y difuso especialmente del labio superior, puede asociarse a una excesiva salivación.
- Enfermedad de Crohn.** En esta enfermedad pueden aparecer numerosos granulomas cutáneos. Las extremidades inferiores están afectadas en la mitad de los casos y puede existir un engrosamiento de la mucosa oral y los labios. En la histología se observa un infiltrado granulomatoso en la dermis y tejido subcutáneo. Las lesiones cutáneas en la enfermedad de Crohn suelen asociarse a afectación intestinal subyacente.
- Sarcoidosis.** Esta enfermedad sistémica e idiopática se caracteriza por la aparición en diferentes órganos y tejidos de granulomas epitelioides no caseificantes. Afecta con frecuencia al mediastino, ganglios, hígado y bazo, así como la piel, lo cual ocurre en el 30-50% de los pacientes. El área facial es la localización cutánea más común, esencialmente alrededor

de la nariz, ojos, pabellones auriculares y boca pero pueden aparecer en cualquier área. En los casos de sarcoidosis con participación labial, suele observarse edema labial progresivo sin fluctuación y la presencia simultánea de lesiones en otras localizaciones facilita el diagnóstico. Los exámenes de laboratorio muestran elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de las gammaglobulinas, los niveles de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en plasma con frecuencia están elevados.¹²

TRATAMIENTO

Se han ensayado múltiples tratamientos, con resultados variables, la mayoría transitorios. Así se ha usado tuberculostáticos como la isoniacida por tiempo prolongado, la cual tuvo efectos satisfactorios sobre la parálisis facial y el edema; sugiriéndose que este resultado podría deberse por posibles funciones reguladoras de la isoniacida sobre el sistema nervioso autónomo o a la erradicación de posibles focos ocultos de tuberculosis, que podrían explicar la formación de minigranulomas en algunos casos. Los simpatomiméticos han también sido administrados en pocos casos, pero parecen tener efectos ambiguos. Esto también es cierto para la terapéutica con cloroquinas y otras drogas antiinflamatorias.⁹ Otros tratamientos que se han empleado incluyen salazosulfapiridina, terapia con rayos-X, danazol y metronidazol con resultados variables.^{1,13}

Hasta mediados de los ochenta, el tratamiento de elección fue con glucocorticoides administrados ya sea por vía sistémica y/o intralesional. El tratamiento sistémico se iniciaba con dosis medias o altas de prednisolona (100-150 mg/día) y se reducía gradualmente en 4 semanas, de acuerdo a las respuestas obtenidas. En los casos con macroqueilitis persistente, los glucocorticoides son usualmente ineficaces excepto cuando se dan después de la queiloplastia. La cirugía plástica para reducir la macroglosia y otros estados de edema persistente pueden ser recomendados aunque también existe la posibilidad de recurrencia.¹⁰

Durante la última década, afortunadamente se ha obtenido algunos resultados terapéuticos alentadores con el tratamiento con clofazimina muy usado hasta ahora en Europa, iniciando con 100 mg/día por 10 días, reduciendo después a 200-400 mg/semana por 3 a 6 meses.¹¹ Sin embargo, algunos efectos colaterales (coloración naranja de la piel, problemas gastrointestinales y corneales) pueden limitar la administración a largo plazo y se han observado recaídas.

Con referencia a la parálisis facial se pueden utilizar corticoides sistémicos en forma empírica y eventualmente se asocia el tratamiento quirúrgico que consiste en la descompresión del nervio a nivel del orificio estilomastoideo.

Ya que la etiología del síndrome en la actualidad continúa siendo desconocida, no existe un tratamiento específico y racional que nos asegure un resultado efectivo.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino de 56 años de edad, originaria y residente de México, D.F. empleada, viuda, valorada en este centro en septiembre de 1997 por presentar una dermatosis localizada a la cabeza de la que afecta cara en labio inferior y cavidad oral, en forma bilateral y simétrica, constituida por edema, vesículas, fisuras y costras melicéricas en labio inferior, lengua escrotal, así como desviación de la comisura bucal hacia la derecha (*Figuras 1, 2, y 3*). Al interrogatorio la paciente refiere haber iniciado dos meses previos a su consulta en este centro con "hinchazón" y ardor en labio inferior posterior a la ingesta de lácteos, por lo que fue tratada con naproxen a dosis no especificadas, sin recordar el tiempo de uso del fármaco. Con los datos obtenidos al interrogatorio y las características topográficas y morfológicas se planteó el diagnóstico clínico presuntivo de queilitis actínica por lo que se inició tratamiento con triamcinolona tópica y protector solar obteniendo remisión parcial de la sintomatología por nueve meses; después se agregó dapsona 50 mg/día con discreta disminución del edema del labio inferior; un mes después se inició talidomida 50 mg/día, sin embargo, la paciente abandonó el tratamiento. Fue valorada nuevamente en febrero del año en curso, con la misma sintomatología por lo que se decidió iniciar tratamiento con dapsona 100 mg/día, ketotifeno, sulindac y protector solar, así como el siguiente protocolo de estudio:

1. Laboratorio: Biometría hemática, con Hb 15.1 g/dL, Hto. 46%, leucocitos 7,900 mm³ y cuenta diferencial normal. Glucemia 89 mg%, examen general de orina y velocidad de sedimentación globular dentro de parámetros normales.
2. Biopsia incisional de labio inferior que se reportó compatible con queilitis granulomatosa (*Figura 4*).
3. Valoración por neurología que solo reporta secuelas de parálisis facial periférica.

Con todos los elementos clínicos y de apoyo mencionados se estableció el diagnóstico definitivo de Síndrome de Melkersson-Rosenthal.



Figura 1. Aspecto general de la paciente. Nótese las secuelas de la parálisis facial.



Figura 3. Lengua escrotal.



Figura 2. Edema importante en labio inferior.

drome de Melkersson-Rosenthal, por lo que se ha mantenido con protector solar y dapsona 100 mg/día, con lo que la paciente ha tenido una evolución estacionaria, manteniéndose bajo vigilancia periódica.

COMENTARIO

El síndrome de Melkersson-Rosenthal presenta fundamentalmente una triada caracterizada clínicamente por la presencia de edema de labios y/o cara, parálisis facial periférica y lengua escrotal. Esta sintomatología

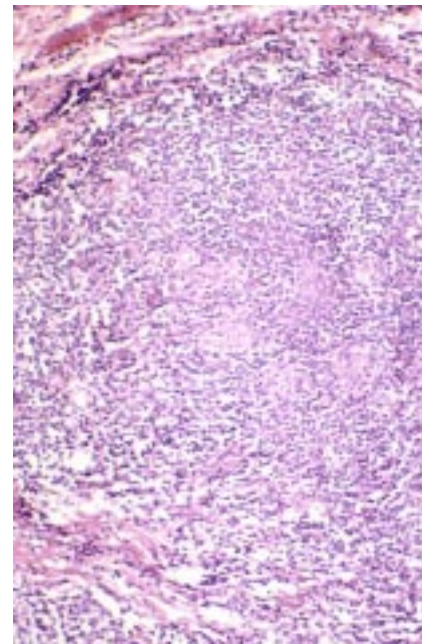


Figura 4. Queilitis granulomatosa. En el corion superficial formación de granulomas, focos de células epitelioides rodeadas de linfocitos (H.E. 10X).

puede no ser simultánea, por lo que existen casos completos e incompletos. No existe una etiología demostrable ni una terapéutica totalmente confiable, por lo que este proceso, si bien tiene particularidades anatomoclínicas destacables, su ubicación y vinculación a otros cuadros es incierta. Se presenta a cualquier edad pero predomina entre los 10 y 30 años y en general las mujeres son más afectadas que los hombres. El comienzo es agudo, sin pródromos y sin repercusión en el estado general y no siempre se observan los tres signos mencionados; puede iniciar con cualquiera de ellos pero lo común es la infiltración cutáneo-mucosa la que inicia y orienta hacia el diagnóstico del síndrome. Evoluciona por brotes, con periodos de remisión y exacerbación, hasta que al final de meses o años, los nuevos brotes persisten definitivos y permanentes. Es importante la valoración de estos pacientes por un equipo multidisciplinario constituido por dermatólogos, estomatólogos, neurólogos, otorrinolaringólogos y cirujanos plásticos, ya que este padecimiento no sólo afecta la piel sino también otros sistemas orgánicos.

No existe un tratamiento específico y satisfactorio para todos los pacientes con esta enfermedad por lo que es necesario individualizar su terapéutica.

En nuestra paciente se utilizó dapsona, teniendo en cuenta que es un fármaco que está a su alcance económico y con menos efectos colaterales, aunque se debe tener en cuenta, como con cualquier otro tratamiento, su utilización por periodos largos así como la posibilidad de metahemoglobinemia, sin embargo, resulta una opción en el manejo de este proceso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greene RM, Rogers RS. Melkersson-Rosenthal syndrome: A review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1.263-70.
2. Pindborg JJ. Queilitis granulomatosa. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. En: Rook A, editor. *Tratado de dermatología* (4ª edición) Barcelona; Doyma 1989; 3: 2297-2299.
3. Smeets E, Frayns JP, Van den Berghe. Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t (9;21) (p 11; p 11) translocation. *Clin Genet* 1994; 45: 323-4.
4. Hasson M, Barquín M, Kolher G et al. Síndrome de Melkersson-Rosenthal con hallazgos histopatológicos poco frecuentes. *Arch Argent Dermat* 1993; XLIII: 93-105.
5. Vega A, Domínguez F. Edema recurrente del labio superior. *Piel* 1998; 13: 35-7.
6. Domínguez F, Velasco A, González M y cols. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. A propósito de un caso peculiar. *Actas Dermosifilogr* 1992; 83: 213-16.
7. Wadlington W, Riley HL, Lowbeer L. The Melkersson-Rosenthal syndrome. *Pediatrics* 1984; 73: 502-06.
8. Fisher A. Chronic lip edema with particular reference to the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Cutis* 1990; 45: 144-46.
9. Suarez R, Vigarcy J, López E y cols. Queilitis granulomatosa. *Actas Dermosifilogr* 1995; 86: 255-8.
10. Ellitsguard N, Andersson AP, Worsace N et. al. Long-term results afeter surgical reduction cheiloplasty in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome with cheilitis granulomatosa. *Ann Plast Surg* 1993; 31: 413-20.
11. Fabeiro J, Caeiro J, Zulaica A y cols. Queilitis granulomatosa (síndrome de Melkersson-Rosenthal): Tratamiento con clofazimina. *Actas Dermosifilogra* 1990; 81: 869-71.
12. Núñez M, Miralles E. Edema labial recurrente y parálisis facial. *Piel* 1994; 9: 512-4.
13. Kano Y, Shiohara T, Yagite A et al. Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 629-30.