

Síndrome de Melkersson-Rosenthal: a propósito de un caso familiar

C. BELLÓ GONZÁLEZ, J. M. PINAR MANZANET, J. R. CARRAVILLA PARRA,
P. NOGALES AGUADO, C. LLAMAS SERENO*

*Medicina de Familia. *Medicina Interna. Urgencias. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

MELKERSSON-ROSENTHAL SINDROME: REPORT OF A FAMILIAR CLINICAL CASE

RESUMEN

El síndrome de Melkersson-Rosenthal continúa siendo en nuestros días una enfermedad poco conocida en cuanto a etiología, pronóstico y tratamiento se refiere. Su escasa prevalencia hace además que su diagnóstico se retrase en muchos casos, especialmente cuando no se manifiestan todas las características de su tríada sintomática, caracterizada por la asociación de tumefacción orofacial recurrente, parálisis facial periférica y lengua plicata. En este artículo, recogemos un caso típico de esta enfermedad neuro-muco-cutánea, cuyo diagnóstico se retrasó, tal vez, al perder la dimensión integral del paciente.

PALABRAS CLAVE: Parálisis facial. Edema orofacial recurrente. Lengua plicata. Queilitis granulomatosa. Tumefacción labial.

ABSTRACT

Melkersson-Rosenthal syndrome keeps on being a very unknown disease in our days in its etiology, prognosis and treatment. The limited prevalence of this entity makes in a great number of cases, diagnosis delayed, specially when the disease doesn't manifest in its complete presentation, characterized by the association of recurrent orofacial swelling, peripheral facial palsy and plicated tongue. In this article, we report a classic case of this neuro-muco-cutaneous disease, whose diagnosis delayed, perhaps, because we lose the global dimension of the patient.

KEY WORDS: Facial palsy. Recurrent orofacial edema. Plicated tongue. Cheilitis granulomatosa. Lips swelling.

Belló González C, Pinar Manzanet JM, Carravilla Parra JR, Nogales Aguado P, Llamas Sereno C. Síndrome de Melkersson-Rosenthal: a propósito de un caso familiar. An Med Interna (Madrid) 2002; 19: 412-414.

INTRODUCCIÓN

La *superespecialización* en que actualmente está inmersa la Medicina, así como la accesibilidad a cada vez más complejas pruebas diagnósticas, a veces hace olvidar los *viejos síndromes* descritos, con sus rasgos, puramente clínicos, o al menos, retardar el diagnóstico de dichas patologías. En este artículo, describimos un caso familiar de síndrome de Melkersson-Rosenthal con su tríada clínica característica, (angioedema facial, lengua plicata y parálisis facial periférica), cuyo diagnóstico quizá se retrasó al perder la dimensión integral del paciente, con una sintomatología plural no coincidente en el tiempo.

CASO APORTADO

Mujer de 39 años de edad, maestra de profesión, con antecedentes personales de cirugía por miomas uterinos y anemia ferropénica, en relación con metrorragias, en tratamiento con hierro oral. Consultas frecuentes por cuadros de infecciones respiratorias de vías altas y afonía.

En julio de 1998, acudió refiriendo por primera vez episodio de tumefacción en región malar izquierda, no dolorosa, cefalea hemi-craneal izquierda y fiebre (38,5 °C) de dos días de evolución. La exploración fue normal, a excepción del hallazgo de múltiples adenopatías submandibulares, rodaderas y discretamente dolorosas. Interrogada la paciente, refería haber presentado 5-6 episodios similares previamente, habiendo cedido todos ellos tras tratamiento antibiótico. Con la sospecha diagnóstica de sialoadenitis, se decidió instaurar tratamiento con amoxicilina-clavulánico y diclofenaco, presentando notable mejoría en 3-4 días.

Durante el año siguiente, la paciente presentó tres episodios similares, acudiendo durante uno de ellos al servicio de urgencias hospitalarias correspondiente, donde se le remitió a consultas de Cirugía Maxilofacial. Días más tarde se le realizó ecografía de zona malar tumefacta, encontrándose únicamente aumento difuso de partes blandas, sin colecciones, no realizándosele, por ello, PAAF. Desde cirugía, se remite a la paciente a la consulta de Reumatología, donde, tras realizarse exploración, analítica con estudio inmunológico completo se descarta patología reumatológica y se decide alta.

Mientras se desarrolla el estudio clínico por parte de Atención Especializada, la paciente, vuelve a consulta de Atención Primaria presentando un nuevo episodio de angioedema facial. Se reexplora a

Trabajo aceptado: 8 de febrero de 2001

Correspondencia: Cristina Belló González. C/ Puerto de la Cruz, 1, 3-3ª. 28029 Madrid.

la paciente, encontrándose como hallazgo no descrito previamente, la presencia de lengua plicata o escrotal. Se solicita analítica que muestra ANA, Ac. Anti-DNA y anti-histona, negativos. Recuento, fórmula y bioquímica: normales. Pruebas reumáticas: negativas. Se detectó únicamente un muy leve aumento de la fracción C4 del complemento, siendo el resto normal. Inmunoglobulinas G, A, M, E: normales. Estableciendo la posibilidad de angioedema familiar, se decide derivar a las consultas de Alergología.

En el mes siguiente, sucedieron 2 hechos que orientaron más claramente la sospecha diagnóstica. En primer lugar, acudió a nuestra consulta una hermana de la paciente presentando cuadro de tumefacción en hemicara derecha, adenopatías cervicales derechas de 5 días de evolución, sin indicios de clínica infecciosa asociada. Según refirió, había presentado 2-3 episodios similares años atrás. Por otra parte, la paciente volvió a acudir al Servicio de Urgencias presentando cuadro de parálisis facial periférica. Con este nuevo dato clínico, junto a los ya conocidos, se concluyó como principal sospecha diagnóstica un síndrome de Melkersson-Rosenthal, confirmado por Neurología, donde se inició tratamiento con corticoides y clofazimina.

DISCUSIÓN

En 1928, Melkersson describió, por primera vez, el caso de una mujer de 35 años con edema y parálisis facial, estableciendo una relación entre ambos síntomas. Rosenthal añadió el rasgo de lengua plicata en 1931.

Fue en 1949, cuando comenzó a ser conocido como síndrome de Melkersson-Rosenthal. La tríada completa es poco frecuente. Algunos investigadores consideran a la queilitis granulomatosa de Miescher (1), caracterizada sólo por las lesiones labiales, como una forma monosintomática de la enfermedad, existiendo también formas oligosintomáticas, que serían la combinación de dos de los rasgos de la tríada clásica (2).

Generalmente, aparece en la segunda década de la vida, aunque su distribución por edad es muy amplia, siendo el paciente de mayor edad diagnosticado una mujer de 77 años. Respecto al sexo parece existir un discreto predominio femenino. No se puede determinar una prevalencia de esta enfermedad, dadas las distintas formas de presentación.

Los mecanismos fisiopatogénicos de esta enfermedad no son bien conocidos. Se han barajado varias hipótesis:

- Trastorno funcional o displasia anatómica del sistema nervioso autonómico, sobre todo del sistema parasimpático.
- Enfermedad de base hereditaria.
- Síndrome alérgico.
- Proceso inflamatorio de etiología diversa (*toxoplasmosis*, *tuberculosis*, *lúes*, *micobacterias*, *herpes simplex*).
- Variante de sarcoidosis (3).

Hoy en día, y tras múltiples estudios en pacientes con S.M.R. y sus familiares, continúa abierta la discusión sobre la participación de un componente genético en esta patología. Se tiende a asumir una cierta predisposición poligénica a desarrollar la enfermedad frente a una serie de condicionantes medioambientales, aun por determinar. Estudios realizados en series de casos (4) fijan un riesgo en familiares en primer grado del 24% de desarrollar la enfermedad si tienen con lengua plicata, frente al 8% entre los que no la presentan. El riesgo entre familiares de segundo grado estaba por debajo del 5%.

En un estudio inmunogenético (5) sobre el HLA de 27 pacientes con SMR y 46 de sus familiares en primer grado, se encontró aumento en la frecuencia de HLA-B16 y HLA-Cw3, claramente no significativa respecto a los controles. Si

la presencia de estos haplotipos, o sobre todo, la ausencia de HLA-B22, -B37, -Cw1 y -DR9 pueden indicar alguna propensión inmunogenética a presentar la sintomatología del SMR todavía está por esclarecer. Las influencias medioambientales y una susceptibilidad incrementada a alteraciones en el equilibrio neuroendocrino y vasomotor podrían desencadenar una reacción alérgica localizada, frente a agentes microbianos desconocidos. Incluso el distress mental se ha sugerido como posible precipitante de la clínica. Así pues, un origen multifactorial del síndrome basado en una predisposición hereditaria, parece ser lo más probable.

Entre las manifestaciones clínicas el signo predominante fue el *edema orofacial*, constituyendo por lo general, el primero de los síntomas de la tríada en manifestarse (6). En la mayoría de los casos, los enfermos refieren *edema labial recurrente*, que acontece de forma súbita, sin pródromos ni molestias subjetivas, puede afectar a uno de los labios o a los dos. El labio edematoso, adquiere una apariencia agrietada y fisurada, rojo-marrónácea. A veces, esta tumefacción produce también inflamación gingival, que ante recidivas frecuentes puede desencadenar encías dolorosas con predisposición al sangrado.

Respecto a la *tumefacción facial* se ha descrito a nivel de las mejillas, frente y párpados (7), de forma unilateral fija o alternante y, en ocasiones, bilateral. Típicamente es no eritematoso, no doloroso, no pruriginoso, y siempre de duración autolimitada. Ante una historia de remisiones y exacerbaciones frecuentes, suele quedar una tumefacción y asimetría irreversible como resultado.

Es frecuente el engrosamiento de la lengua, con rugosidades, lo que constituye la *lengua plicata*, aunque no está presente en un porcentaje superior al 30% de los casos. Las fisuras pueden extenderse en todas las direcciones, pero están conectadas a un tronco principal central que recorre el dorso de la lengua en dirección anteroposterior (8). Parece tratarse del menos importante de los síntomas de la tríada clásica. Se cree que se trata de un rasgo genético con transmisión dominante y penetrancia incompleta. Es muy rara la asociación a glosodinia, si bien, cuando las grietas son profundas, pueden tener una mayor predisposición a infecciones bucales bacterianas y micóticas que constituyen un proceso crónico inflamatorio si no se trata.

En cuanto a sintomatología neurológica, destaca por frecuencia la *parálisis facial periférica*, indistinguible de la parálisis idiopática de Bell. Presente en un 30% de los pacientes, puede ser parcial, completa, uni o bilateral y en muchos casos recurrente. Su aparición puede preceder, ser simultánea o posterior al edema facial, y suele producirse en el mismo lado del edema, aunque no necesariamente. Otros hallazgos neurológicos que se han asociado: hiperhidrosis, hipoguesia, acroparestesias, hiperacusia y epifora. Es frecuente la historia de migraña (9) en estos pacientes. Alteraciones oftalmológicas (10,11) que también se han descrito son lagofthalmos, queratitis de exposición, neuritis retrobulbar, y parálisis del músculo recto medial. Se ha descrito un caso aislado de diplopía en un paciente con SMR.

En los casos donde se realizó biopsia en labios edematosos, se encontró dilatación de los canales linfáticos, agregados perivasculares de histiocitos, linfocitos y células plasmáticas, hallazgos coincidentes con el edema inespecífico que caracteriza la fase precoz. En estadios posteriores, especialmente después de semanas de edema, comienza a aparecer los

hallazgos histopatológicos clásicos: pequeños granulomas no caseosos (6) con células gigantes de Langhans. La ausencia de estos hallazgos, no excluye el diagnóstico de SMR.

El diagnóstico del SMR es a menudo complicado, ya que no siempre los rasgos típicos se presentan simultáneamente. Existen diversas enfermedades que pueden desencadenar tumefacción orofacial crónica difusa. El diagnóstico diferencial debería incluir:

- Angioedema hereditario.
- Erisipelas recurrentes.
- Dermatitis de contacto.
- Edema facial con eosinofilia.
- Enfermedad de Crohn.
- Manifestaciones orales de la sarcoidosis.
- Obstrucción linfática.
- Herpes simple recidivante.

El síndrome, puede diferenciarse del angioedema por la cronicidad de la tumefacción orofacial y por la normalidad en las cifras del complemento. El eritema rojo brillante, doloroso y caliente y la buena respuesta a antibióticos, la distinguen de la erisipela. La ausencia de alérgenos de contacto o agentes irritantes, así como la ausencia de eosinofilia periférica descartan las siguientes dos patologías comentadas.

Respecto a la enfermedad de Crohn, se había propuesto (12), dados los hallazgos histológicos un origen común de ambas patologías, que extensos estudios clínicos no han podido demostrar. Lo mismo puede aplicarse a la sarcoidosis (13), la ausencia de parotiditis o de otros signos clínicos (normali-

dad del ECA, calcio, test de Kveim...), parecen contradecir la posibilidad de que se trate de una variante de esta enfermedad.

El pronóstico y la evolución de esta enfermedad, para la que no existe un tratamiento específico, es muy variable. Durante la fase aguda de tumefacción, el frío local y la aplicación de cremas protectoras para evitar la fisuración de la piel y labios es lo más empleado. La terapia con prednisona a dosis de 40-50 mg/ día con disminución paulatina en 2 o 3 semanas, puede favorecer la desaparición de los síntomas.

La tumefacción persistente puede producir problemas cosméticos y funcionales (14). Se han intentado muchos tratamientos sin éxito. Worsaae y cols. utilizaron salazopirina, radioterapia, inyecciones intralesionales de corticoides (metilprednisolona) (15), antibióticos sistémicos y reducción quirúrgica. Sin embargo, los beneficios son solo temporales. Se ha empleado danazol y clofazamina (16) (100 mg 4 veces a la semana durante 3-11 meses), en algunos pacientes, lo que ha mejorado la desaparición de los granulomas, sin embargo el edema persistió. También se han recogido artículos en los que se describe el tratamiento con minociclina (17) y talidomida (18), con relativo éxito. Se ha recomendado la inyección intralesional de corticoides después de queiloplastia (19) para disminuir las recurrencias. Se ha indicado también la descompresión del nervio facial en caso de parálisis prolongadas.

La existencia de tantas posibilidades terapéuticas, no hace sino justificar la ausencia de un tratamiento con resultados óptimos para esta enfermedad, que hoy por hoy, continúa siendo una gran desconocida.

Bibliografía

1. Olivier V, Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. Cheilitis granulomatosa in a child. *Arch Pediatr* 2000; 7(3): 274-7.
2. Candel Monserrate I, Gutiérrez Fuentes JA, Fernández Remis JE, Lazon Lacruz C, Damborenea González de Landeta MD. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Rev Clin Esp* 1977; 15-31; 146 (1-2): 1-6.
3. Hornstein OP. Melkersson Rosenthal síndrome: a neuro-muco-cutaneous disease of complex origin. *Curr Probl Dermatol* 1973; 5: 117-56.
4. Meisel-Stosiek M, Hornstein O P, Stosiek N. Family study on Melkersson Rosenthal Syndrome. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 70: 221-6.
5. Stosiek N, Simon Jr M, Meisel-Stosiek M, Hornstein OP. Histocompatibility standardization in patients with Melkersson Rosenthal syndrome. *Z Hautkr* 1987; 62: 1476-82.
6. Greene RG, Rogers RS III. Melkersson Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1263-70.
7. Litvyakova LI, Bellanti JA. Orofacial edema: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician [clinical conference]. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84 (2): 188-92.
8. Hernández MA, Díez-Tejedor E, Amer G, Anciones B, Frank A, Barreiro P. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Neurología* 1987; 2(4): 190-2.
9. Cenoz Osinaga, JC, Fernández Urretavizcaya MP, Jáuregui García ML. Síndrome de Melkersson Rosenthal: a propósito de dos observaciones. *Atención Primaria* 1998; 8.
10. Cockerham KP, Hidayat AA, Cockerham GC, Depper MH, Sorensen S, Cytryn AS, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: new clinicopathologic findings in 4 cases. *Arch Ophthalmol* 2000; 118 (2): 227-32.
11. Yeatts RP, White WL. Granulomatous blepharitis as a sign of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104 (7): 1185-9; discussion 1189-90.
12. Cousin F, Grezard P, Berard F, Perrot H. Syndrome de Melkersson-Rosenthal. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; 149 (8): 495-501.
13. McGrath DS, Doyle C, Bredin CP. The Melkersson Rosenthal syndrome—a differential diagnosis of facial sarcoidosis. *Ir J Med Sci* 1997; 166(4): 253-6.
14. Sussman GL, Yang WH, Steinberg S. Melkersson-Rosenthal syndrome: clinical, pathologic, and therapeutic considerations. *Ann Allergy* 1992; 69(3): 187-94.
15. Kesler A, Vainstein G, Gadoth N. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by methylprednisolone. *Neurology* 1998; 51 (5): 1440-1.
16. Sussman GL, Yang WH, Steinberg S. Melkersson-Rosenthal syndrome: clinical, pathologic, and therapeutic considerations. *Ann Allergy* 1992; 69 (3): 187-94.
17. Stein SL, Mancini AJ. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: successful management with combination steroid and minocycline therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (5 Pt 1): 746-8.
18. Safa G, Joly P, Boullie MC, Thomine E, Lauret P. Syndrome de Melkersson-Rosenthal traité par le thalidomide. Deux observations. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122 (9): 609-11.
19. Glickman LT, Gruss JS, Birt BD, Kohli-Dang N. The surgical management of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89 (5): 815-21.