

Grażyna ANTOSZCZYK<sup>1</sup>  
 Aleksander OBTUŁOWICZ<sup>1</sup>  
 Ewa CZARNOBILSKA<sup>2</sup>  
 Anna WOJAS-PELC<sup>1</sup>

## Zespół Melkerssona-Rosenthala – problemy diagnostyczne i lecznicze

### Melkersson-Rosenthal syndrome – diagnostic and therapeutic problems

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Dermatologiczna CMUJ w Krakowie  
 Kierownik: Dr hab. med. Anna Wojas-Pelc

<sup>2</sup>Zakład Alergologii Klinicznej CMUJ w Krakowie  
 Kierownik:  
 Prof. dr hab. med. Krystyna Obtulowicz

**Dodatkowe słowa kluczowe:**  
 zespół Melkersson-Rosenthala  
 macrocheilitis granulomatosa  
 leczenie

**Additional key words:**  
 Melkersson-Rosenthal syndrome  
 macrocheilitis granulomatosa  
 therapy

**Ścisłe zdefiniowanie i oddzielenie zespołu Melkersson-Rosenthala i macrocheilitis granulomatosa napotyka na duże trudności. Nazwa zespołu pochodzi od nazwisk dwóch neurologów: Ernsta Melkerssona i Curta Rosenthala, którzy w roku 1928 i 1931 po raz pierwszy opisali klasyczne objawy zespołu w postaci obrzęku warg, nawracającego zapalenia nerwu twarzowego oraz pofałdowania języka. Zaś w 1945 roku Miescher przedstawił kilka przypadków pierwotnego mięszonego zapalenia warg i nadał im nazwę macrocheilitis granulomatosa. U niektórych chorych stwierdzał porażenie n.VII, u innych pofałdowany język. W pracy przedstawiono współczesne poglądy na etiopatogenezę choroby, omówiono problemy diagnostyczne i terapeutyczne.**

**It is very difficult to differentiate Melkersson-Rosenthal syndrome and macrocheilitis granulomatosa. Two neurologists: Ernst Melkersson and Curt Rosenthal in 1928 and 1931 described classical symptoms of this syndrome: recurring facial paralysis, swelling of the face and lips and the development of folds and furrows in the tongue. In 1945 Miescher described a few cases of primary interstitial inflammation of the lips and gave them the name macrocheilitis granulomatosa. Some patients had paralysis of the facial nerve, others folds of the tongue. In the present study the etiopathogenesis, diagnostic and therapeutic problems are presented.**

Zespołem *Melkersson Rosenthala* (M-R) określa się nawracające porażenie nerwu twarzowego, połączone ze stałym lub nawracającym obrzękiem twarzy (zwykle wargi górnej), którym może towarzyszyć bruzdowany język (*lingua plicata*). Zespół ten został opisany po raz pierwszy przez neurologa z Goteborga *Ernsta Melkerssona* w 1928 r. i *Curta Rosenthala*, neurologa z Wrocławia w 1931 roku [16,17].

Na podstawie danych z piśmiennictwa, aż w 18-70% przypadków podkreśla się możliwość występowania tylko jednego objawu choroby M-R [24]. Jednoczesne występowanie wszystkich trzech objawów zespołu stwierdza się jedynie u 8-25% chorych [11,17,19,37].

Biorąc pod uwagę różne kliniczne warianty zespołu należy podkreślić, że nie jest to tak rzadka jednostka chorobowa jak się ją rozpoznaje. Częstość jej występowania wśród innych schorzeń dermatologicznych ocenia się na 0,08% [2].

Zespół M-R może występować w każdym wieku, jednakże zdaniem większości autorów pierwsze objawy choroby pojawiają się najczęściej w drugiej - trzeciej dekadzie życia, nierzadkie są też przypadki u dzieci. Częstość występowania nie jest związana z płcią, rasą ani regionem świata aczkolwiek większość opisanych przypadków dotyczyła rasy białej a publikacje dotyczące tego problemu pochodziły głównie z Europy, rzadziej USA [30].

Początek choroby jest zwykle nagły i nie poprzedzają go objawy prodromalne. Najbardziej stałym, bo prawie w każdym przypadku występującym objawem (75-100% chorych) jest obrzęk twarzy, najczęściej wargi górnej lub dolnej [11,13,38]. Zwykle początkowo ma on charakter napadowy (1-2 dni), z czasem utrwała się. Jest niebolesny, asymetryczny, a w połowie przypadków mogą być również powiększone węzły chłonne podżuchwowe lub podbródkowe jedno lub obustronnie. Charakterystyczne nawroty obrzęku lub jego nasilenie występują w nieregularnych odstępach. Obrzękowi warg towarzyszyć może bolesne wertykalne ich pęknięcie, zmiana zabarwienia do intensywnego koloru czerwono-brązowego oraz twardość języka. U około 10% chorych wystąpienie obrzęku poprzedzają zmiany typu herpes zoster [32].

Często zajęta jest również błona śluzowa policzków, która staje się wyniosła i pofałdowana, jak również podniebienie twardego, miękkiego i okolicy migdałków. Gardło i krtań bywają zajęte zdecydowanie rzadziej. Na zmienionej błonie śluzowej policzków może rozwinąć się leukoplakia. Jeżeli zajęty jest język, to staje się on znacznie powiększony z ogniskami plamkowej leukoplakii, w bardziej zaawansowanych przypadkach z niewielkimi brodawkami w centralnej i brzeżnej jego części.

Jednym z najbardziej ciekawych zagadnień zespołu M-R jest czasowy związek

Adres do korespondencji:  
 Dr n med. Aleksander Obtulowicz  
 Katedra i Klinika Dermatologii  
 Collegium Medicum  
 Uniwersytetu Jagiellońskiego  
 31-501 Kraków, ul Kopernika 19  
 +48 121 474 74 00

pomiędzy wystąpieniem obrzęku i pojawieniem się zmian neurologicznych, najczęściej o charakterze porażenia nerwu twarzowego. Może być ono jedno lub obustronne, częściowe lub całkowite [16,25]. Występuje u 30-90% chorych [1,11,38]. Czasem u chorych z tym zespołem stwierdza się bolesność uciskową w miejscu wyjścia nerwów czaszkowych. Mogą być zajęte nerwy motorycznie unerwiające gałki oczne, co demonstrowa się ptozą, podwójnym widzeniem lub zapaleniem nerwu wzrokowego czasem z następowym jego zanikiem [21]. Zajęte mogą być również nerwy słuchowy, węchowy, trójdzielny czy językowo-gardłowy [16]. Zgłaszane przez chorego napadowe łzawienie, suchość bądź nadmierna sekrecja z nosa, napadowe pocenie się twarzy, upośledzenie smaku, szum w uszach czy przeczulica słuchowa wspólnie z kurczem powiek, bólami typu migrenowego, zmianami przerostowo-troficznymi w obrębie wargi i błony śluzowej jamy ustnej oraz dysfunkcja ślinianek określane jako objawy mniejsze zespołu M-R mogą być pomocne w diagnostyce niepełnoobjawowego zespołu [18,25,38].

Okulistyczne objawy poza w/w mogą demonstrować się także anizokorią, zespołem *Hornera*, objawami *conjunctivitis* lub *keratoconjunctivitis sicca* czasami powikłanymi owrzodzeniem rogówki czy nawracającym zapaleniem nerwu wzrokowego [21].

Trzecim objawem zespołu M-R jest język pobruzdowany (rycina 1). Występuje on u 30-77% chorych [22,36], podczas gdy częstość jego występowania w populacji zdrowej ocenia się na 5-10%. Charakteryzuje go bruzda centralna, promieniste pęknięcia z towarzyszącym obrzękiem. Język jest bolesny uciskowo, piekący i powiększony [10,16,32,38].

Żadne z badań laboratoryjnych nie jest charakterystyczne wyłącznie dla tego zespołu.

Także badanie histopatologiczne, w którym początkowo dominuje obrzęk podścieliska łącznotkankowego ze skąpym naciekiem zapalnym nie rozstrzyga o rozpoznaniu. Dla zmian przewlekłych charakterystyczne są włóknienie, rozrost tkanki łącznej oraz obecność wokółnaczyniowych skupisk limfocytów, komórek plazmatycznych i histiocytów. Obecność ziarniny typu sarkoidalnego nie rozstrzyga o patogenie, a przemawia jedynie za obecnością przewlekłej sprawy zapalnej. Przyczyną nieciastowatego obrzęku jest stwierdzany w badaniu histopatologicznym zastój chłonki, ziarniniakowe zapalenie naczyń chłonnych, jak i trwałe ich rozszerzenie [6,32].

Za szczególną postać zespołu M-R niektórzy uważają, ziarniniakowe zapalenie warg (*chellitis granulomatosa*) [11,38]. Według *Shasky'ego* jest to poronna forma zespołu. Jego częstość ocenia się na około 25-50% [32]. *Chellitis granulomatosa* występuje z reguły u osób młodych. Objawia się asymetrycznym, rozlanym, o różnej konsystencji i niebolesnym obrzękiem o zabarwieniu od jasno-różowego do intensywnego czerwono-brązowego. Często obrzęknięte wargi są suche i spękane. Za przynależnością *chellitis granulomatosa* do zespołu M-R przemawia podobny obraz kliniczny, histologiczny (nieserowaciejąca nabłonko-



Rycina 1

Pofaludowany język, obrzęk wargi górnej.

The folds and furrows in the tongue, swelling of the upper lip.

podobna ziarnina), przewlekły i nawrotowy charakter obrzęków, oporność na leczenie oraz występowanie obu jednostek chorobowych w analogicznych grupach wiekowych [8,12,14,16,27].

Z drugiej strony część autorów, nie obserwując w tej grupie chorych progresji zmian typowych dla zespołu R-M nie zgadza się z tym poglądem [34].

Niezależnie od tych hipotez, objawy zespołu M-R oraz Ch-G wydają się być składową zespołu ziarniniakowego zapalenia wargowo-twarzowego (*orofacial granulomatosis*) [23,31,35]. Charakteryzuje się on rozlanym obrzękiem twarzy i śluzówką policzków często obserwowanym np. u osób z chorobą *Crohna*, nawet na kilka lat przed ujawnieniem zmian w jelitach [10,20,23,27,30,35].

Do chwili obecnej ani etiologia, ani przyczyna M-R nie są znane. *Melkersson* przychylnie choroby upatrywał w zaburzeniach czynności nerwów naczyniowych, co miało być czynnikiem warunkującym obrzęk tkankowy. *Miescher* zakładał, że ziarniniak rozwija się w następstwie hematogennej rozsięwy czynnika zakaźnego z ogniska pierwotnego [12,15]. Na obecnym poziomie badań nie można jednoznacznie stwierdzić, co jest przyczyną schorzenia i przyjmuje się tło wieloprzyczynowe zespołu. Istotny jest udział czynników zakaźno-zapalnych, za czym przemawia istnienie wewnątrzustrojowych ognisk zakażenia u zdecydowanej większości leczonych chorych oraz poprawa zmian skórnych po ich chirurgicznym usunięciu lub antybiotykoterapii [1,2,16,22]. Również tło alergiczne choroby, zwłaszcza uczulenie na kosmetyki i pastę do zębów oraz rola czynników dziedzicznych (dodatni wywiad rodzinny stwierdza się u 61% chorych) mogą mieć swój udział w etiopatogenezie tego schorzenia [3,38]. Rozważa się istnienie genu *Melkerssona-Rosenthala* odpowiedzialnego za ujawnienie objawów [21].

Stwierdzone u niektórych chorych zaburzenia w układzie białek dopełniacza wskazują na jakiś defekt immunologiczny [9,29]. Za teorią immunologiczną przemawiają także badania *Rimanięgo* i wsp. wykazujące zależność pomiędzy zespołem M-R a nieprawidłową produkcją immunoglobulin w CSN [19].

Diagnostyka różnicowa zespołu M-R uwzględnia [3,4,5,7,16,25,36]:

1. różne postaci wrodzonego jak i nabytego obrzęku naczyń nerwowego (*Quinckiego*), który różni się nietrwałym charakterem obrzęku zależnego najczęściej od zaburzeń w układzie dopełniacza lub reakcji alergicznej, niewystępowaniem innych objawów trójzespołu i obrazem histologicznym,
2. obrzęk twarzy w przebiegu niedoczynności tarczycy, chorób nerek, wątroby,
3. zespół żyły próżnej górnej (nasilenie obrzęku zależne od ułożenia pacjenta),
4. słoniowaciznę warg, policzków w następstwie przewlekłej i nawracającej róży, która różni się znacznym stwardnieniem skóry, brakiem zmian ziarniniakowych w badaniu histologicznym,
5. obrzęk indukowany lekami np. z grupy ACE, NSAID,
6. obrzęk na tle zmian naczyniowych (naczyniaki limfatyczne i krwionośne) lub neoplazmatycznych (nowotwory śluzówkowe, *lymphoma*),
7. obrzęk twarzy z eozynofilią,
8. zespół *Ascher'a* – na który składa się obrzęk warg w postaci tzw. wargi podwójnej, przedwczesne zwiotczenie powiek, wole tarczycy,
9. obrzęk warg i twarzy w przebiegu sarkoidozy czy amyloidozy, istotne będą tu badania specjalistyczne.

W różnicowaniu należy uwzględnić także inne formy macrocheilii spowodowane np. nawrotową opryszczką warg, infekcją bakteryjną czy też grzybiczą. *Glossitis granulomatosa* w przebiegu tego schorzenia

należy różnicować ze śródmiąższowym zapaleniem języka w przebiegu kiły, akromegalii czy przedsercowego zastoju żylnego [15].

Leczenie sterydami (doustnie i miejscowo w formie iniekcji) daje najlepsze choć krótkotrwałe efekty, zwłaszcza podczas stosowania wysokich dawek KS oraz w początkowym etapie schorzenia [33,38]. Leczenie antybiotykami i eradykacja ognisk infekcji w ustroju tylko u nielicznych chorych daje ustąpienie obrzęku lub dłuższy okres remisji. Leki immunosupresyjne (Azatiopryna, Cyclosporyna A) jak również leki przeciwhistaminowe, danazol, leki antymalaryczne również nie dają w pełni zadowalających efektów [38]. Niektóre metody fizykoterapeutyczne np. jontoforeza hydrokortyzonowa, mogą być godne polecenia ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność porównywalną z innymi metodami. W przypadku utrwalonego powiększenia warg pozostają zabiegi o charakterze chirurgii plastycznej [3].

Alternatywną metodą do wyżej przedstawionych jest leczenie lekiem przeciwnadwładnym o nazwie Lampren (Clofazimine). Jego skuteczność ocenia się nawet na 94%, podczas gdy pozostałe metody lecznicze mają skuteczność około 50% [16,27,33,38]. Lek ten wpływa na funkcje neutrofilów, limfocytów i makrofagów biorących udział w odczynie. Leczenie clofaziminą wydaje się być leczeniem bezpiecznym. Jedynie około 20% leczonych chorych zgłasza nadwrażliwość na słońce podczas leczenia oraz zmianę zabarwienia skóry od czerwonego do czarnobrazowego [26,38]. Proponowane są różne schematy leczenia.

*Braun-Falco* i wsp. zaleca schemat: 100 mg Clofazimyminy przez 10 dni a następnie 100 mg dwa razy w tygodniu przez kilka miesięcy [4]. *Ridder* i wsp. uzyskał dobre efekty stosując Clofazimine 100 mg raz dziennie przez 30 dni a następnie tę samą dawkę trzy razy w tygodniu przez 3 miesiące [38].

Pomimo wielu podejmowanych prób leczenia nieznaną przyczyną czynnika patogennego nie pozwala na zastosowanie celowanego leczenia i w związku z tym chorzy ci są w zasadzie leczeni objawowo.

#### Piśmiennictwo

1. **Alexander R.W., James R.B.:** Melkersson-Rosenthal syndrome: review of literature and report of case. *J. Oral Surg.* 1972, 30, 599.
2. **Ang K.L., Jones N.S.:** Melkersson-Rosenthal syndrome. *J. Laryngol.* 2002, 116, 386.
3. **Arkuszevska C., Słowik-Rylska M., Jędrzejowska-Sysa A. i wsp.:** Zespół Melkerssona-Rosenthala mylnie rozpoznawany jako nawracający obrzęk Quinckego. *Post. Dermatol. Alergol.* 2007, 4, 202.
4. **Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. et al.:** *Dermatologia* Wyd. Czelej 2004, 1099.
5. **Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H. et al.:** *Dermatologia* Wyd. Czelej 2004, 1099.
6. **Cockerham K.P., Hidayat A.A., Cockerham G.C. et al.:** Melkersson-Rosenthal syndrome. New clinicopathologic findings in 4 cases. *Arch. Ophthalmol.* 2000, 118, 227.
7. **El-Hakim M., Chauvin P.:** Orofacial granulomatosis presenting as persistent lip swelling: review of 6 new cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004, 62, 1114.
8. **Findley G.H.:** Cheilitis granulomatosa. *Br. J. Dermatol.* 1954, 66, 129.
9. **Freeman G.L.:** Complement abnormality in Melkersson-Rosenthal. *Allergy* 2004, 59, 362.
10. **Gorlin R., Pindborg J.J., Cohen C.:** *Syndromes of Head and Neck.* New York, NY, McGraw-Hill, 2001.
11. **Greene R.M., Rogers R.S.:** Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989, 21, 1263.
12. **Grzybowski M., Jabłońska S.:** Macrocheilitis granulomatosa. *Przegl. Dermatol.* 1948, 35, 394.
13. **Hornstein O.P., Stosiek N., Schonberger A. et al.:** Classification and scope of clinical variations of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Z. Hautke* 1987, 62, 1453.
14. **Hornstein O.P.:** Melkersson-Rosenthal syndrome. *Curr. Probl. Dermatol.* 1973, 5, 46.
15. **Laymon C.W.:** Cheilitis granulomatosa and Melkersson-Rosenthal syndrome. *Arch. Dermatol.* 1961, 83, 112.
16. **Litvyakova L.I., Bellanti J.A.:** Orofacial edema: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2000, 84, 188.
17. **Luscher E.:** Syndrom von Melkersson-Rosenthal. *Schweiz Med. Wochenschr.* 1949, 79, 1.
18. **Mahler V.B., Hornstein O.P., Boateng B.I. et al.:** Granulomatous glossitis as an unusual manifestation of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Cutis* 1995, 55, 244.
19. **Meisel-Stosiek M., Hornstein O.P., Stosiek N.:** Family study on Melkersson-Rosenthal syndrome. Some hereditary aspects of the disease and review of literature. *Acta Derm. Venerol.* 1990, 70, 221.
20. **Mesa M., Janxin Z., Worsac N. et al.:** Diagnostic problems between oral and lesions of Cron's disease and Melkersson-Rosenthal syndrome/cheilitis granulomatosa. *Clin. Prevent Dent.* 1985, 7, 23.
21. **Miklaszewska M., Wąsik F.:** *Dermatologia Pediatryczna*, Wrocław 2000, tom II, 577.
22. **Minor M.W., Fox R.W., Bukantz S.C. et al.:** Melkersson-Rosenthal syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 80, 64.
23. **Narbutt P., Dzik A., Zalewska A. i wsp.:** Zespół Melkerssona-Rosenthala - czy konieczna jest diagnostyka w kierunku nieswoistych zapaleń jelit? *Przegl. Dermatol.* 2005, 4, 287.
24. **Opala G., Krzystanek E., Siuda J.:** Melkerssona-Rosenthala syndrome as a rare cause of recurrent facial nerve palsy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005, 39, 335.
25. **Owecki M., Kapelusiak-Pielok M., Kowal P. i wsp.:** Obustronny zespół krokodylich łez w przebiegu zespołu Melkerssona-Rosenthala - opis przypadku. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006, 5, 450.
26. **Podmore P., Burrows D.:** Clofazimine - an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin. Exp. Dermatol.* 1986, 2, 173.
27. **Ratzinger G., Sepp N., Vogtseder W. et al.:** Cheilitis granulomatosa and Melkerssona-Rosenthala syndrome: evaluation of gastrointestinal involvement and therapeutic regimens in series of 14 patients. *J. EADV* 2007, 1065.
28. **Ridder G.J., Fradis M., Lohle E.:** Cheilitis granulomatosa Miescher: Treatment with clofazimine and review of the literature. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2001, 110, 964.
29. **Rigamonti A., Boncoraglio G., Carriero M.R. et al.:** A case of Melkersson-Rosenthal syndrome with features suggesting immune etiology. *Eur. Neurol.* 2004, 51, 42.
30. **Roy S.R.:** Granulomatous Cheilitis, Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Arch. Dermatol.* 2000, 136, 1557.
31. **van de Scheur M.R., van der Waal R.I.F., Völker-Dieben H.J. et al.:** Orofacial granulomatosis in patient with Crohn's disease. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003, 952.
32. **Shasky D.R.:** Cheilitis granulomatosa of Miescher vs the Melkersson-Rosenthal syndrome. *Arch. Dermatol.* 1967, 95, 647.
33. **Tausch I., Sonnichsen N.:** Erfahrungen mit der Clofazimin-Therapie des melkersson-rosenthal Syndroms. *Hautarzt.* 1992, 43, 194.
34. **van der Waal R.I., Schuller E.A., van der Meij E.H. et al.:** Cheilitis granulomatosa: Overview of 13 patients with long-term follow up - results of management. *Int. J. Dermatol.* 2002, 41, 225.
35. **Wiesenfeld D., Ferguson M.M., Mitchell D.N. et al.:** Orofacial granulomatosis: a clinical and pathological analysis. *Q. J. Med.* 1985, 54, 101.
36. **Winne R., Deluke D.M.:** Melkersson-Rosenthal syndrome. Review of literature and case report. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 1992, 21, 115.
37. **Worsaae N., Christensen K.C., Schiodt M. et al.:** Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. A clinicopathological study of thirty three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Surg. Med. Oral Pathol.* 1982, 54, 404.
38. **Zimmer W.M., Rogers R.S., Reeve C.M. et al.:** 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.