

---

# Melkersson-Rosenthalov sindrom

---

## Melkersson-Rosenthal syndrome

---

Vesna Breznik  
Pij B. Marko

### Povzetek

Melkersson-Rosenthalov sindrom (MRS) je redka bolezen, ki jo opredeljuje trias znakov: oteklina ustnice, ohromitev obraznega živca in razbrazdan jezik. Le v redkih primerih so prisotni vsi znaki bolezni.

Prispevek opisuje 47-letno bolnico s polno izraženim MRS in pozitivnimi serološkimi preiskavami na *Borrelia burgdorferi*. Histopatološka preiskava je potrdila diagnozo granulomatozni heilitis. Po sistemskem zdravljenju s kortikosteroidom in antibiotikom doksiciklinom je prišlo do pomembnega zmanjšanja oteklina.

### Abstract

Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS) is a rare disease, characterized by a triad of swelling of the lip, facial nerve paralysis and fissured tongue. All three signs are rarely present.

This paper describes a case of 47-year-old female with fully expressed MRS and positive serologic results for *Borrelia burgdorferi*. Histopathologic examination confirmed the diagnosis of granulomatous cheilitis. After application of systemic corticosteroid and accompanying antibiotic treatment with doxycycline we achieved significant reduction of swelling of the lip.

Oddelek za kožne in spolne bolezni  
Splošna bolnišnica Maribor

### Ključne besede

Melkersson-Rosenthalov sindrom, granulomatozni heilitis

### Key words

Melkersson-Rosenthal Syndrome, granulomatous cheilitis

## Uvod

Granulomatozni heilitis je redek vzrok za oteklino ustnice, ki ga je prvič opisal Miescher leta 1945 (1). Melkersson je že leta 1928 poročal o bolniku z oteklino ustnice v povezavi z ohromitvijo obraznega živca. Rosenthal je leta 1930 opisal še dodatni znak razbrazdan jezik (poimenovan tudi »skrotalni« jezik ali *lingua plicata*) in s tem zaključil trias znakov, ki definira Melkersson-Rosenthalov sindrom (MRS) (2). Klasični trias je prisoten v 18-70 % primerov MRS, za diagnozo zadošča histopatološka potrditev granulomskega vnetja v biopsijskem vzorcu otekline ustnice (monosimptomatska oblika MRS) ali ob tem še eden izmed ostalih dveh znakov (oligosimptomatska oblika MRS) (3).

MRS je redka bolezen, incidenca po podatkih iz literature znaša 0,08 %, podatkov o pogostosti pri nas nimamo. Najpogosteje prizadene mlajše odrasle med drugim in tretjim desetletjem življenja in ne kaže razlik v pojavljanju glede na spol ali raso (1).

Vzroki za sindrom niso jasni, povezuje se ga z imunološkimi, infekcijskimi, alergijskimi in dednimi dejavniki, predvsem v povezavi s Crohnovo boleznijo, sarkoidozo, boreliozo, kroničnimi vnetnimi žarišči v ustih in kontaktno preobčutljivostjo na aditive v hrani (4, 5).

## Prikaz primera

47-letna bolnica je bila januarja 2007 sprejeta zaradi neboleče otekline spodnje ustnice, ki se je pojavila novembra 2006 po prebolelem herpesu ustnice. Leta 1990 ja bila dvakrat zdravljena zaradi ohromitve desnega obraznega živca, ki ni bila vzročno pojasnjena. Po konzervativnem zdravljenju je po prvem zagonu prišlo do delnega izboljšanja, po drugem pa je ohromitev ostala trajna.

Ob kliničnem pregledu smo ugotavljali oteklino spodnje ustnice (Slika št. 1), znake periferne ohromitve desnega obraznega živca (Slika št. 2), ob tem pa tudi po celotni površini globoko razbrazdan jezik (Slika št. 3), na podlagi česar smo postavili sum na Melkersson-Rosenthalov sindrom.



Slika št. 1: Oteklina spodnje ustnice

Hemogram, sedimentacija, koagulogram, hepatogram, dušični retenti, elektroforeza proteinov, protitelesa tipa IgG, IgM, IgA, komponente komplementa (C3, C4), revmatoidni faktor (RF), protijedrna protitelesa (ANA), angiotenzinska konvertaza (ACE) ter rentgenogram pljuč in srca so bili v mejah normale. Histopatološka preiskava je pokazala edem v dermisu ter manjše epitelioidne granulome z velikankami Langhansovega tipa, okrog dilatiranih žil pa vnetne infiltrate, sestavljene iz limfocitov in histiocitov ter večjega števila plazmatk in eozinofilcev (Sliki št. 4 in 5).

Izvidi seroloških preiskav na *Borrelia burgdorferi* po IIF metodi so pokazali zvišane titre IgG 1:256 in IgM 1:512, kot odraz predhodne okužbe. Z ozirom na bolničino nevrološko simptomatiko smo opravili lumbalno punkcijo, s katero smo izključili nevroboreliozo. Biokemijski pokazatelji možganske tekočine so bili namreč znotraj normale, intratekalne tvorbe borelijskih protiteles nismo dokazali, neuspešna je bila tudi izolacija *Borreliae* iz možganske tekočine.

Bolnici smo uvedli zdravljenje z depojem kortikosteroida triamcinolon acetona 80 mg intramuskularno, zaradi pozitivnih seroloških preiskav na *Borrelia burgdorferi* pa tudi z antibiotikom doksiciklinom 100 mg na 12 h peroralno, katerega smo predpisali za 21 dni. Že sedem dni po prvi aplikaciji triamcinolon acetona smo pri bolnici opazili pomembno zmanjšanje otekline spodnje ustnice.

## Razpravljanje

Najpogostejši bolezenski znak (prisoten pri 75 % primerov) in hkrati najpogostejša monosimptomatska oblika MRS je granulomatozni heilitis. Značilna je neboleča in



Slika št. 2: Znaki ohromitve desnega obraznega živca

nesrbeča oteklina ene ali obeh ustnic, najpogosteje zgornje. Prva epizoda oteklina običajno spontano izzveni po nekaj urah ali dneh. Ponovitve lahko privedejo do trajne oteklina, ki je predvsem pri mlajših bolnikih zelo estetsko moteča in lahko privede do pomembnih negativnih psiholoških posledic. Včasih so vnetne spremembe prisotne tudi na bukalni sluznici, dlesni, jeziku, žrelu, zgornjih dihalih ali vekah (1, 6, 7).

Drugi znak triasa (prisoten pri 30-35 % primerov) je periferna ohromitev obraznega živca, ki je praviloma enostranska in je sprva začasna, kasneje lahko postane trajna. Je posledica granulomatozne infiltracije živca in njegove ovojnice (7, 8).

Tretji znak (prisoten pri 20-70 % primerov) je razbrazdan jezik, ki daje videz smrekovih iglic. Spremljajo ga lahko povečan jezik (makroglosia), pekoč občutek in moten okus sprednjih 2/3 jezika. Prisoten je pri 10 % zdrave populacije, zaradi česar je manj specifičen za diagnozo MRS. Pogosteje ga srečujemo pri bolnikih z Downovim sindromom (2, 7).

Opisani so tudi sekundarni znaki MRS (prisotni pri več kot 80 % primerov), ki se največkrat kažejo s prizadetostjo ostalih možganskih živcev (npr. nevralgija, vrtočlavičica) ali so nevrovegetativnega izvora (npr. migrenski glavoboli, solzenje, parestezije) (3).

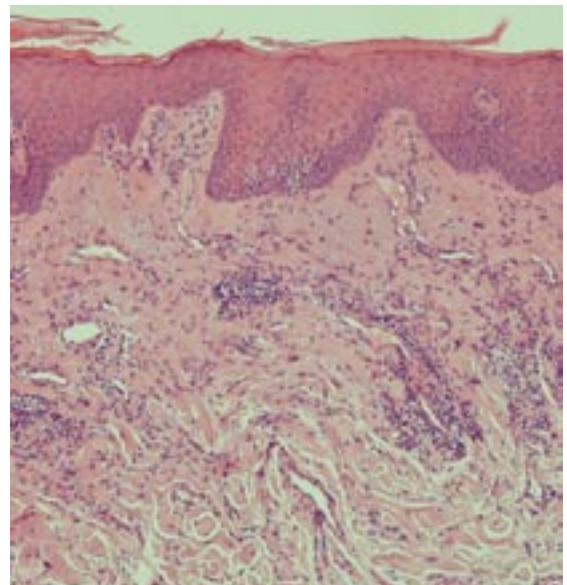
Diagnozo MRS postavimo na osnovi značilne klinične slike in anamnestičnih podatkov ter jo potrdimo z biopsijo. Histopatološko sliko granulomatoznega heilitisa opredeljuje prisotnost manjših granulomov z epitelioidnimi histiociiti ter velikankami Langhansovega tipa. Ob tem so v edematoznem dermisu okrog dilatiranih žil prisotni infiltrati, sestavljeni iz limfocitov, plazmatk ter histiocitov. Včasih je potrebno biopsijo ponavljati, da dobimo značilno histološko simptomatiko (5, 9).



**Slika št. 3:** Razbrazdan jezik

Prisotnost nekazeoznih granulomov v orofacialnem predelu je razlog za vzročno uvrstitev MRS med granulomatozne bolezni kot sta sarkoidoza in Crohnova bolezen. Slednji se lahko pojavita šele mesece ali leta za spremembami v ustih, ki predstavljajo MRS (9). Bolniki z MRS so bolj nagnjeni k razvoju Crohnove bolezni. Podatki kažejo, da se granulomatozni heilitis pojavlja pri 0,5 % bolnikov s Crohnovo boleznijo. Predpostavlja se, da igra pomembno vlogo pri obeh boleznih povečana tvorba faktorja tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Vendar pa povezava še ni potrjena, zato so invazivne (endoskopske) preiskave smiselne le pri simptomatskih bolnikih. Zdravljenje Crohnove bolezni lahko izboljša simptome orofacialne granulomatoze, lahko pa imata boleznii neodvisen potek (4, 8, 10, 11).

Izmed infekcijskih dejavnikov je možen vpliv kroničnih vnetnih žarišč v ustih (tonzilitis, adenoidne vegetacije, parodontoz), okužbe z virusom *Herpes simplex* in drugimi virusi (2, 7). Nekateri avtorji omenjajo možen vpliv spirohete *Borrelia burgdorferi*. Slednja je znana povzročiteljica različnih nevroloških zapletov, imenovanih nevroborelioza, ki se največkrat kaže kot periferna ohromitev obraznega živca. Z nekaterimi raziskavami so dokazali prisotnost *Borrelia burgdorferi* pri MRS in drugih granulomatoznih boleznih (sarkoidozi in granuloma annulare) tako z direktnimi (kultura, PCR biopsijskega vzorca) kot tudi z indirektnimi (serološkimi) metodami. Vendar pa moramo upoštevati, da je na endemskem območju, kjer



**Slika št. 4:** MRS: edem v dermisu, okrog dilatiranih žil so vnetni infiltrati, sestavljeni iz limfocitov in histiocitov ter večjega števila plazmatk in eozinofilcev (HE x 40) živimo, *Borrelia* najpogostejša povzročiteljica ohromitve obraznega živca in je tako lahko naključen znak bolezni.

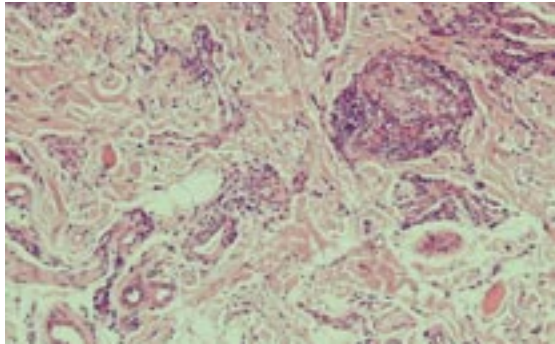
Uporabnost seroloških preiskav na *Borrelia* za ugotavljanje vzrokov za MRS je vprašljiva, saj je prekuženost prebivalstva v endemskem območju med 8 in 45 %. Tudi skupina avtorjev iz Avstrije z retrospektivno raziskavo pri 12 bolnikih z MRS ali samo oteklino ustnice ni potrdila vzročne povezave z *Borrelia burgdorferi* tako s serološkimi kot tudi ne s histopatološkimi metodami (5, 7, 12).

Nekatere raziskave omenjajo kot možen vzrok za MRS tudi kontaktno preobčutljivost na kobalt in aditive v hrani, kot so mononatrijev glutamat, galati in drugi. Dokažemo jo lahko z epikutanim testiranjem. Možno je, da razni kontaktni alergeni povzročijo le izbruh ali poslabšanje že prisotne bolezni (2, 6).

Nekateri povezujejo MRS tudi z dednimi dejavniki (avtosomno dominantno dedovanje) (7).

Zaradi nejasnih vzrokov za MRS je zdravljenje težavno, velikokrat zgolj simptomatsko, pogoste so ponovitve (1). Obstaja veliko shem zdravljenja z intralezijskimi in

sistemskimi kortikosteroidi, ki v 50-80 % privedejo do regresije simptomov, vendar pri 60-75 % pride do ponovitve (5, 7, 9). Druge možnosti sistemskega zdravljenja vključujejo antibiotike kot so penicilin, doksiciklin, minociklin, metronidazol in sulfasalazin. O zadovoljivih uspehih pa so poročali tudi z uporabo diaminiodiamilsulfona in klofazimina, ki se primarno uporabljata za zdravljenje gobavosti. Učinkovitost antibiotičnega zdravljenja MRS je vprašljiva, bolj kot protimikrobno se pričakuje ugodno protivnetno delovanje (11, 12). V primerih neuspeha s konvencionalnimi metodami zdravljenja imamo na voljo novejš metode, kot so lokalni imunomodulatorji (takrolimus) in biološka zdravila (infliksimab) (8). V primerih alergijskega vzroka za MRS lahko izogibanje alergenom, kot so aditivi v hrani, privede do popolnega izvenetja oteklina (6). Kirurško zdravljenje (heiloplastika) je indicirano, če gre za neodzivnost na kortikosteroidno zdravljenje ali če je prisotna pomembna deformacija obraza z negativnimi psihosocialnimi posledicami (3, 7, 8). Razbrazdanega jezika ni potrebno zdraviti, priporočljiva je le skrbna ustna higiena, pri 10 % je pričakovati spontano izboljšanje te simptomatike (7).



**Slika št. 5:** MRS: manjši epitelioidni granulom z velikankami Langhansovega tipa, okrog žil so infiltrati, sestavljeni iz limfocitov, plazmatk in eozinofilcev (HE x 200)

### Zaključek

Pri vsakem bolniku s ponavljajočo ali trajno oteklino ustnice bi veljalo pomisliti na MRS. Osnova za postavitev diagnoze MRS je biopsija otekle ustnice in histopatološka preiskava, ki pokaže granulomatozni heilitis. Zaradi možne etiološke povezave s Crohnovo boleznijo, sarkoido, boreliozo in alergijami je potrebna natančna anamneza za izključitev le-teh, po presoji pa tudi dodatni diagnostični postopki.

### Literatura

1. Fdez-Freire LR, Serrano Gotarredona A, Bernabeu Wittel J et al. Clofazimine as elective treatment for granulomatous cheilitis. *J Drugs Dermatol* 2005;4(3):374-7.
  2. Dodi J, Verri R, Brevi B, et al. A monosymptomatic Melkersson-Rosenthal syndrome in an 8 years old boy. *Acta Biomed* 2006;77(1):20-3.
  3. Coskun B, Saral Y, Cicek D, Akpolat N. Treatment and follow-up of persistent granulomatous cheilitis with intralesional steroid and metronidazole. *J Dermatol Treat* 2004; 15:333-335.
  4. Narbutt P, Dziki A. Melkersson-Rosenthal syndrome as an early manifestation of Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005;7(4):420-1.
  5. Muellegger RR, Weger W, Zöchling N, et al. Granulomatous cheilitis and *Borrelia burgdorferi*: polymerase chain reaction and serologic studies in a retrospective case series of 12 patients. *Arch Dermatol* 2001;136(12):1502-6.
  6. Wong GA, Shear NH. Melkersson-Rosenthal syndrome associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates. *Contact Dermatitis* 2003;49(5):266-7.
  7. Kansky A et al. *Kožne in spolne bolezni*. Ljubljana, 2002:290-7.
  8. Barry O, Barry J, Langan S et al. Treatment of granulomatous cheilitis with infliximab. *Arch Dermatol* 2005;141(9):1080-2.
  9. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2000:1168-70.
  10. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J, et al. Oral Crohn disease. *Arch Dermatol* 1999;135:439-42.
  11. Kovich OI, Cohen DE. Granulomatous cheilitis. *Dermatol Online J* 2004;10(3):10.
  12. Balkovec V, Gabrič-Zirkelbach. Sindrom Melkersson-Rosenthal. *Zdrav vestn* 2004;73:907-9.
- Za histopatološki izvid in izdelavo mikroskopske slike se iskreno zahvaljujemo prim. doc. dr. Jovanu Miljkoviću, dr. med.