

# Zespół Melkerssona-Rosenthala mylnie rozpoznawany jako nawracający obrzęk Quinckego

Melkersson-Rosenthal syndrome misdiagnosed as recurrent Quincke's oedema

Cecylia Arkuszewska, Małgorzata Słowik-Rylska, Anna Sysa-Jędrzejowska, Aleksandra Lesiak, Joanna Narbutt

Katedra i Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,  
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Sysa-Jędrzejowska

Post Dermatol Alergol 2007; XXIV, 4: 202–205

## Streszczenie

Zespół Melkerssona-Rosenthala (ZMR) jest jednostką chorobową charakteryzującą się występowaniem ziarniniakowego zapalenia czerwieni wargowej, pofałdowanego języka oraz obwodowego porażenia nerwu twarzowego. W rozpoznaniu różnicowym ZMR należy uwzględnić przede wszystkim obrzęk Quinckego, alergiczne i toksyczne kontaktowe zapalenie skóry twarzy, nawracające infekcje wirusowe (głównie *herpes simplex*) i bakteryjne, a także nowotwory. W pracy przedstawiono 32-letnią kobietę, u której od 3 lat występował okresowo ustępujący, niebolesny obrzęk twarzy i obu warg. Zmiany rozpoznawano jako nawracający obrzęk Quinckego i leczono z niewielką poprawą preparatami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidowymi. Wywiad alergiczny oraz wykonane ambulatoryjnie testy punktowe i naskórkowe były ujemne. Każde kolejne nasilenie objawów chorobowych pacjentka łączyła z pojawieniem się opryszczki. Przed 6 laty u chorej wystąpiło przemijające porażenie nerwu twarzowego i promieniowego po prawej stronie. Podczas przyjęcia w badaniu klinicznym stwierdzono opryszczkę wargową, obrzęk górnej i dolnej wargi oraz pofałdowany język. Na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego rozpoznano zespół Melkerssona-Rosenthala, a nawracające infekcje wirusem *herpes simplex* uznano za czynnik zaostrzający objawy choroby. Omawiany przypadek ZMR, leczony błędnie przez wiele lat jako obrzęk Quinckego, wskazuje na konieczność kompleksowego traktowania objawów zgłaszanych przez chorego i świadczy o trudnościach diagnostycznych w rozpoznawaniu tego rzadko występującego zespołu.

**Słowa kluczowe:** zespół Melkerssona-Rosenthala, obrzęk Quinckego, diagnostyka różnicowa.

## Abstract

Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS) is characterized by cheilitis granulomatosa, congenital plicated tongue and recurrent peripheral facial nerve palsy. Differential diagnosis of MRS includes Quincke's oedema, allergic and toxic contact facial dermatitis, recurrent viral (*Herpes simplex* mostly) or bacterial infections as well as neoplasms. We present the case of a 32-year old woman who for 3 years experienced periodically subsiding painless oedema of the face and both lips. Lesions were diagnosed as recurrent Quincke's oedema and were treated with antihistamine agents and glucocorticoids with a slight improvement. Allergic history, skin prick tests and patch tests were negative. The patient linked every intensification of the symptoms with an outbreak of labial herpes infection. Six years ago, the patient experienced left-sided transient facial and radial nerve palsy. At admission clinical examination showed labial herpes, oedema of upper and lower lip and plicated tongue. Based on the case history and clinical picture MRS was diagnosed and recurrent *Herpes simplex* infections were considered as an exacerbating factor. The presented case of MRS, incorrectly treated for many years as Quincke's oedema, demonstrates the necessity of complex management of the symptoms reported by the patient and reflects the diagnostic difficulties of this rare condition.

**Key words:** Melkersson-Rosenthal syndrome, Quincke's oedema, differential diagnosis.

---

**Adres do korespondencji:** lek. med. Małgorzata Słowik-Rylska, Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź, tel./faks +42 686 79 81/+42 688 45 65, e-mail: slogos@wp.pl

## Wstęp

Zespół Melkerssona-Rosenthala (ZMR) opisano na początku XX w. Etiologia choroby nie jest do końca poznana, rozważa się jednak ostatnio udział czynników o podłożu genetycznym [1]. Wysłunięto hipotezę, że ZMR dziedziczy się autosomalnie dominująco, a gen *Melkersson-Rosenthal gene* zlokalizowany jest na chromosomie 9p11 [1]. Czynniki indukującymi rozwój ZMR lub zaostrzającymi jego przebieg są infekcje bakteryjne, wirusowe, obniżenie odporności bądź stany zapalne jamy ustnej [2, 3].

Do charakterystycznych objawów ZMR zaliczono pofałdowany język (łac. *lingua plicata*), niebolesny obrzęk czerwieni wargowej oraz nawracające porażenie nerwu twarzowego [1–4]. Najczęściej ZMR rozwija się u młodych ludzi w 20.–30. roku życia [4, 5], aczkolwiek, choć znacznie rzadziej, dotyczy również dzieci [2, 6]. W części przypadków ZMR może występować rodzinnie [1, 4]. W rozpoznaniu różnicowym ZMR należy uwzględnić przede wszystkim kontaktowe zapalenie skóry, obrzęk Quinckego, infekcje wirusowe i bakteryjne, sarkoidozę, chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC) oraz nowotwory [4, 6, 7].

## Opis przypadku

32-letnią kobietę przyjęto do Kliniki Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z powodu nawracającego obrzęku prawego policzka i warg. Pierwsze zmiany chorobowe wystąpiły przed 3 laty. Pacjentka zauważyła związek między nawrotami choroby a wysiewem zmian o charakterze opryszczki zwykłej. U chorej 6 lat temu wystąpiło porażenie nerwu twarzowego oraz neuropatia nerwów obwodowych kończyny górnej prawej. Pacjentka nigdy nie obserwowała obecności innych objawów, takich jak bąble pokrzywkowe bądź duszność. Przez 3 lata zmiany rozpoznawano jako obrzęk Quinckego i leczono lekami przeciwhistaminowymi oraz kortykosteroidami bez wyraźnej poprawy klinicznej. Pacjentka podawała, że po każdym epizodzie choroby powstawał

obrzęk utrwalony, nasilający się w czasie. Wyniki ambulatoryjnie wykonanych testów punktowych oraz płatkowych były ujemne.

Podczas przyjęcia stwierdzono niebolesny obrzęk warg oraz prawego policzka, pofałdowany język oraz ognisko opryszczki zwykłej na górnej wardze (ryc. 1–2).

W wykonanych badaniach laboratoryjnych (morfologia, OB, transaminazy, proteinogram, IgE całkowite, przeciwciała przeciwjądrowe, stężenie i aktywność inhibitora C1 esterazy) nie wykryto odchyień od stanu prawidłowego. Wywiad rodzinny w kierunku występowania objawów chorobowych był ujemny. Na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego u chorej rozpoznano zespół Melkerssona-Rosenthala indukowany nawrotową opryszczką zwykłą i zastosowano leczenie przewlekłe acyklowirem (2 razy 400 mg). Chora pozostaje pod stałą opieką dermatologiczną.

## Omówienie

ZMR jest rzadką chorobą charakteryzującą się triadą objawów klinicznych [1–5], którym mogą towarzyszyć objawy rzekomogrypowe, osłabienie, zapalenie błony naczyniowej oka, bóle migrenowe głowy, zaburzenia widzenia, gorączka i dreszcze [4, 8]. Dane w piśmiennictwie wskazują jednak na możliwość występowania tylko jednego symptomu aż w 18–70% przypadków [6]. Najczęściej (w 75–80% przypadkach) występuje niebolesny obrzęk warg, niekiedy stwierdza się jedynie izolowany obrzęk twarzy, oczu, czoła lub dziąsł [6, 8]. W takich przypadkach ZMR mylnie rozpoznaje się jako obrzęk Quinckego. Stosowane wówczas leczenie preparatami przeciwhistaminowymi bądź kortykosteroidami jest nieskuteczne i przyczynia się do częstych nawrotów obrzęku, co w konsekwencji prowadzi do jego utrwalenia i stałego defektu kosmetycznego [7, 9].

Pacjentkę przez 3 lata leczono z powodu obrzęku Quinckego mimo ujemnego wywiadu alergicznego, negatywnych wyników testów punktowych i płatkowych oraz



Ryc. 1. Obrzęk warg i prawego policzka



Ryc. 2. Pofałdowany język u pacjentki

braku poprawy po stosowanym leczeniu, co doprowadziło do znacznego utrwalenia zmian chorobowych i zniekształcenia warg. Cechami różnicującymi obrzęk występujący u pacjentki od obrzęku Quinckego były brak obrzęku języka, krtani bądź gardła, a także niewystępowanie duszności. Chora nie zgłaszała innego umiejscowienia obrzęku ani wysiewu bąbli pokrzywkowych. Mimo stosowania preparatów przeciwhistaminowych i kortykosteroidowych (dożylnie bądź doustnie) zmiany utrzymywały się przez kilka dni, nie ustępując całkowicie, podczas gdy w obrzęku Quinckego ustają one pod wpływem leczenia zazwyczaj w ciągu 8–72 godz. [10, 11]. Obrzęk Quinckego może występować aż u 69% pacjentów leczonych inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę [10]. Jest to szczególnie ważne ze względu na bardzo częste stosowanie tych preparatów w praktyce klinicznej. Pacjentka ogólnie była zdrowa i nie przyjmowała żadnych leków.

Występujący u niej obrzęk wymagał również różnicowania z wrodzonym obrzękiem naczyńnioruchowym ze względu na możliwość indukowania objawów tej choroby urazami (np. ekstrakcją zębów), emocjami bądź nawracającymi infekcjami [2, 3, 12].

Obrzęk naczyńnioruchowy jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, często występuje rodzinie [1, 4, 13]. Charakteryzuje się nawracającymi asymetrycznymi obrzękami twarzy, błony śluzowej przewodu pokarmowego, a także rąk lub stóp bez towarzyszących wysiewów bąbli pokrzywkowych [10, 13]. Przyczyną wrodzonego obrzęku naczyńnioruchowego jest obniżenie stężenia (typ 1.) bądź aktywności przy prawidłowym poziomie w surowicy (typ 2.) inhibitora C1 esterazy (INH1) [10, 13]. Funkcja inhibitora polega na hamowaniu syntezy bradykininy, aktywacji dopełniacza, a także procesu fibrylizacji [14, 15]. Objawy wrodzonego obrzęku naczyńnioruchowego słabo reagują na leczenie preparatami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami [13]. W terapii stosuje się m.in. danazol, który zwiększa syntezę INH1, bądź dożylnie wlewy tego białka (Berinert® P) [16–18].

Obwodowe porażenie nerwu twarzewego jest drugim co do częstości objawem ZMR i stwierdza się go w 30–35% przypadków [4, 7]. Często wyprzedza ono rozwój innych objawów zespołu, a odpowiednie leczenie neurologiczne oraz rehabilitacja powodują całkowity brak objawów neuropatii [5]. Dlatego też bardzo ważną rolę w ujawnianiu tego objawu odgrywa dokładny, odpowiednio ukierunkowany wywiad. Dodatkowo u niektórych chorych procesem zapalnym mogą być objęte inne nerwy obwodowe kończyn górnych, co stwierdzono również u pacjentki. Objawy neurologiczne występowały 3 lata wcześniej przed pojawieniem się obrzęku.

Trzeci objaw ZMR – pofałdowany język – pacjentka zauważyła w okresie dojrzewania. Zmiany te najczęściej rozwijają się w dzieciństwie i występują u 20–70% chorych [2, 4, 7]. Obecnie sugeruje się, że cechą tę dziedziczy się autosomalnie dominującą, dlatego jako jedyny z objawów ZMR może występować rodzinie [1, 4]. Wywiad

rodzinny u chorej był jednak ujemny, a sama pacjentka nie uważała pofałdowania języka za chorobę, lecz za defekt kosmetyczny. Uważa się, że w bruzdach i kryptach na języku dochodzi do wzmożonej kolonizacji bakterii, które mogą być przyczyną zaostrzeń choroby. Tym też tłumaczy się skuteczność przewlekłej antybiotykoterapii (głównie metronidazolu) w łagodzeniu objawów [12].

ZMR zalicza się do grupy chorób ziarniniakowych, do której należy m.in. sarkoidoza i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) [4, 8]. ZMR może wyprzedzać bądź współistnieć z chorobą ChLC w 10–48% przypadków [4], dlatego też uważa się za uzasadnione przeprowadzenie u chorych badań diagnostycznych (gastroskopii, kolonoskopii) w celu wykluczenia bądź potwierdzenia choroby zapalnej jelit [4, 7, 16]. Pogląd ten jednak jest kontrowersyjny, bowiem w niektórych badaniach nie wykazano konieczności wykonywania badań przesiewowych w kierunku choroby ChLC u pacjentów z ZMR. Ziarniniakowe zapalenie czerwieni wargowej uznaje się za jeden z pozajelitowych objawów ChLC, a nawet kazuistycznie może stanowić jego zlokalizowaną postać [4, 17, 18, 19]. Doświadczenia własne autorów wskazują na częstsze występowanie choroby jelit u chorych na ZMR i uzasadniają przeprowadzenie u nich diagnostyki w kierunku ChLC. Spośród kilku przypadków ZMR obserwowanych w klinice u 2 chorych, mimo braku występowania dolegliwości (ból brzucha, biegunki), rozpoznano ChLC na podstawie badania histologiczno-patologicznego wycinka pobranego z jelita grubego. Po stosowanym leczeniu sulfasalazyną uzyskano poprawę objawów skórnych.

Istotny jest również udział infekcji bakteryjnych i wirusowych w indukowaniu objawów ZMR [10, 12]. U chorej stwierdzono wyraźny związek między infekcją HSV a zaostrzeniem zmian w postaci obrzęku warg i twarzy. Rozpoznanie ZMR ustala się przede wszystkim na podstawie wywiadu oraz obrazu klinicznego. W wątpliwych przypadkach wskazane jest wykonanie badania histopatologicznego warg, w którym wykrywa się niesero-waciejące ziarniniaki oraz skupiska histiocytów, limfocytów i komórek plazmatycznych [5].

U chorej występowanie klasycznej triady objawów klinicznych spowodowało rozpoznanie ZMR bez wykonywania dodatkowych badań laboratoryjnych.

Ze względu na niewyjaśnioną etiopatogenezę ZMR nie ma obecnie powszechnie akceptowanych sposobów leczenia tej jednostki chorobowej. W literaturze wskazuje się korzystne efekty terapeutyczne kortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych, metotreksatu, klofazyminy, dapsonu, danazolu, salazosulfapirydyny. W razie utrwalonego obrzęku warg o dużym nasileniu poleca się doogólniskowe podawanie triamcinolonu bądź korekcję chirurgiczną [5, 10, 12], a w przypadku występowania związku z infekcją – antybiotykoterapię lub preparaty przeciwwirusowe. U chorej ze względu na ewidentny związek z opryszczką celowo zastosowano przewlekłe leczenie acyklowirem w dawce 2 razy 400 mg/dobę, po którym obserwowano

zredukowanie częstości wysiewów opryszczki, a w konsekwencji również brak nowych epizodów obrzęku.

W prezentowanym przypadku prawidłowe rozpoznanie ZMR możliwe było dzięki dokładnie przeprowadzonemu wywiadowi i skojarzeniu związku między nawrotowym obrzękiem, pofałdowaniem języka oraz epizodem zapalenia nerwu twarzewego. Wykazanie związku między nawrotami opryszczki a obrzękiem twarzy umożliwiło zastosowanie leczenia zmniejszającego nasilenie objawów choroby i poprawienie jakości życia pacjentki. Wczesne rozpoznanie ZMR przyczynia się do złagodzenia objawów i zapobiegania powstawaniu utrwalonego obrzęku, który powoduje dyskomfort i stanowi istotny defekt kosmetyczny.

#### Piśmiennictwo

- Cabrera-Gomez JA, Echazabal-Santana N, Real-Gonzalez Y, et al. Hereditary Melkersson-Rosenthal syndrome and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 364-6.
- Ziem PE, Pfrommer C, Goerdts S, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol* 2000; 143: 860-3.
- Cockerham KP, Hidayat AA, Cockerham GC, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: new clinicopathologic findings in 4 cases. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 227-32.
- Narbutt P, Dziki A, Zalewska A, Narbutt J. Zespół Melkerssona-Rosenthala – czy konieczna jest diagnostyka w kierunku nieswoistych zapaleń jelit? *Przegl Dermatol* 2005; 4: 287-90.
- Opala G, Krzystanek E, Siuda J. Melkersson-Rosenthal syndrome as a rare cause of recurrent facial nerve palsy. *Neurol Neurochir Pol* 2005; 39: 335-8.
- Dodi I, Verri R, Brevi B, et al. A monosymptomatic Melkersson-Rosenthal syndrome in an 8-year old boy. *Acta Biomed* 2006; 77: 20-3.
- Khouri JM, Bohane TD, Day AS. Is orofacial granulomatosis in children a feature of Crohn's disease? *Acta Paediatr* 2005; 94: 501-4.
- Ates O, Yoruk O. Unilateral anterior uveitis in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case report. *J Int Med Res* 2006; 34: 428-32.
- Balevi B. Melkersson-Rosenthal syndrome: review of the literature and case report of a 10-year misdiagnosis. *Quintessence Int* 1997; 28: 265-9.
- Kruse-Losler B, Presser D, Metze D, Joos U. Surgical treatment of persistent macrocheilia in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1085-91.
- Rudzki E. Pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy jako następstwo idiosynkrazji na leki. *Przegl Dermatol* 2002; 4: 249-54.
- Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's textbook of dermatology*. Blackwell Publishing, Oxford 2004.
- Perez-Calderon R, Gonzalo-Garjito MA, Chaves A, de Argila D. Cheilitis granulomatosa of Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with intralesional corticosteroid injections. *Allergol Immunopathol* 2004; 32: 36-8.
- Obtułowicz K, Obtułowicz P, Kapusta M. Wrodzony obrzęk naczynioruchowy u osób z niedoborem C1 inhibitora. *Post Dermatol Alergol* 2005; 1: 23-8.
- Immunologia kliniczna*. Kowalski ML (red.). Mediton, Łódź 2000.
- Gliński W, Rudzki E. *Alergologia dla lekarzy dermatologów*. Czelej, Lublin 2002.
- Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, et al. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent. *Dermatol* 2003; 206: 273-8.
- van der Waal RI, Schulten EA, van de Scheur MR, et al. Cheilitis granulomatosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 519-23.
- Worsaae N, Christensen KC, Bondesen S, Jarnum S. Melkersson-Rosenthal syndrome and Crohn's disease. *Br J Oral Surg* 1980; 18: 254-8.