

Síndrome de Miescher-Melkersson-Rosenthal: Presentación de tres casos y revisión de la literatura

Miescher-Melkersson-Rosenthal Syndrome: Three cases reports and literature review

Camilo Andrés Romero Hernández (1), Natalia Ramirez Rodriguez (2)

RESUMEN

El síndrome de Miescher-Melkerson-Rosenthal es una condición clínica poco frecuente caracterizada por un edema orofacial episódico, paresia facial periférica recurrente, lengua geográfica (lingua plicata) y granulomas en biopsia de piel o labial. Se ha reportado más frecuentemente en mujeres, y su incidencia es probablemente subestimada por el desconocimiento del síndrome, su presentación clínica incompleta y la plétora de diagnósticos diferenciales. Se debe considerar en pacientes que presenten al menos dos de las cuatro características mencionadas. Su tratamiento, con esteroides vía oral, está dirigido a los episodios de edema orofacial y/o paresia facial. A continuación se describen tres casos del síndrome valorados en el servicio de neurología de la Fundación Cardioinfantil y se presenta una breve revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: angioedema, lengua fisurada, parálisis facial, síndrome de Melkersson-Rosenthal (DeCS)

SUMMARY

Miescher-Melkerson-Rosenthal syndrome is an uncommon clinical condition characterized by episodic orofacial oedema, recurrent peripheral facial paralysis, geographic tongue (lingua plicata) and granulomas in skin or labial biopsy. It is reported more frequently in women, and its incidence is probably underestimated due to lack of knowledge of the syndrome, incomplete clinical presentation and the plethora of differential diagnosis. It should be considered in patients with at least two of the four mentioned characteristics. Its treatment, with oral steroids, is directed at the episodes of orofacial oedema and/or the facial paralysis. We described three cases of the syndrome seen at the Fundación Cardioinfantil's neurology service and present a short review of the literature.

KEYWORDS: angioedema, facial paralysis, fissured tongue, Melkersson-Rosenthal syndrome (MeSH).

1. Neurólogo. Fundación Cardio Infantil. Bogotá, Colombia.
2. Residente Neurología, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

Contribución de los autores: CARH: Recolección de casos, revisión de la literatura, redacción y corrección del manuscrito. NRR: Redacción de casos, revisión de la literatura, redacción del manuscrito.

Recibido 2/2/21. Aceptado: 21/5/21.

Correspondencia: Natalia Ramirez Rodriguez, natalia.ramirezro@urosario.edu.co



INTRODUCCIÓN

El síndrome de Miescher-Melkersson-Rosenthal, mejor conocido como Melkersson-Rosenthal (SMR), es una condición neurológica inusual, caracterizada por la triada clínica clásica de edema orofacial, parálisis facial recurrente y lengua fisurada (*lingua plicata*)(1).

A continuación, se presenta tres casos en adultos con SMR, valorados por el servicio de neurología de la Fundación-Cardioinfantil (Bogotá, Colombia) y una somera revisión de la literatura.

Presentación de casos

Caso 1: Mujer de 18 años con dos episodios de paresia facial periférica izquierda. El primero a los 16 años asociado a edema labial que resuelve y recuperación incompleta de la paresia. El segundo a los 18 años, también izquierdo, sin edema orofacial. Niega antecedentes personales, pero refiere que su madre tuvo paresia facial periférica recurrente en la adolescencia con mínimas secuelas. Al examen físico, presenta paresia facial periférica con sincinesias oculolabiales, House-Brackmann III/VI y *lingua plicata* con fisura central y fisuras en cara lateral. (Figura 1). La resonancia cerebral simple y con contraste, radiografía de tórax y laboratorios solicitados incluyendo hemograma, función renal, transaminasas, VSG y VDRL fueron normales. No se pudo realizar medición de enzima convertidora de angiotensina, complemento ni del inhibidor C1. Dado que cuando se valora la paciente habían pasado dos meses del último episodio se da manejo con fisioterapia y control para seguimiento clínico.

Caso 2: Mujer de 27 años, con cuatro episodios de paresia facial periférica izquierda. El primero hacia los 14 años, asociado a edema labial, con recuperación completa al mes de evolución. El segundo episodio a los 21 años, el tercero a los 26 años; con las mismas características clínicas. El cuarto episodio lo presenta a los 27 años, inicialmente con parálisis periférica izquierda sin edema facial que a los 3 días se torna contralateral. Como antecedentes, refería migraña en manejo profiláctico con topiramato; niega antecedentes familiares. Al examen físico presentaba parálisis facial periférica, House-Brackmann III/VI y *lingua plicata* con fisura central y fisuras en ambas caras laterales (Figura 2). La resonancia cerebral simple y contrastada, hemograma, azoados, transaminasas, VSG y VDRL fueron normales. No se pudo realizar medición de enzima convertidora de angiotensina, complemento ni del inhibidor C1. Al momento de la valoración se indica manejo antiinflamatorio, uso de parche ocular y fisioterapia.

Caso 3: Una mujer de 66 años presentó durante la adolescencia dos episodios secuenciales de parálisis facial periférica bilateral con secuelas severas. En el momento de

la lesión del nervio facial no tenía antecedentes; posteriormente presentó migraña sin aura e hipertensión arterial esencial que están en manejo. Al examen físico actual la paciente presenta parálisis facial periférica House-Brackmann V/VI bilateral y *lingua plicata* con múltiples fisuras (Figura 3). La resonancia magnética cerebral simple y contrastada recientes se encuentran dentro de límites normales excepto por cambios postquirúrgicos antiguos por exploración/descompresión del nervio facial izquierdo. El diagnóstico de SMR tomó varios años y sucede cuando se asocian episodios de parálisis facial a repetición con el aspecto de la lengua. Refiere que el hijo ha tenido ya un episodio de paresia facial periférica.



Figura 1. Caso 1: Se observa la parálisis facial House-Brackmann III/VI y la *lingua plicata* con fisura central y fisuras en cara lateral.

Fuente: autores.



Figura 2. Caso 2: Se observa parálisis facial House-Brackmann III/VI y *lingua plicata* con fisura central y fisuras en ambas caras laterales.

Fuente: autores.



Figura 3. Se observa *lingua plicata* con múltiples fisuras
Fuente: autores.

DISCUSIÓN

El SMR fue descrito por primera vez en 1928 por Melkersson, neurólogo suizo, quien reportó la aparición simultánea de parálisis facial recurrente y tumefacción de los labios. Tres años después, Rosenthal describió las características de la lengua y el componente familiar relacionado con la enfermedad (2). Se diagnostica, típicamente, en adultos jóvenes entre la segunda y tercera década de la vida con una mayor frecuencia en mujeres. Su distribución es mundial y al parecer en todas las razas. La incidencia estimada en población general es de 0,08% (3) aunque se cree que puede estar subestimada por el desconocimiento de la condición, la presentación incompleta del síndrome y el amplio diagnóstico diferencial (4).

Su causa es desconocida, pero se consideran varias hipótesis. Una predisposición genética se presume por la afectación de múltiples generaciones en las familias, mutación del gen FATP1 (cromosoma 9) en pacientes con el síndrome y un patrón de presentación que sugiere herencia autosómica dominante (2). Estudios realizados en Brasil han descrito una asociación con el alelo HLA DRB1* de clase II (1). También se ha propuesto un origen alérgico, encontrando que entre 14 y 60% de los pacientes tienen antecedente de atopía. Varios aditivos de la comida se piensa que podrían precipitar o causar un episodio en el SMR (5). La hipótesis autoinmune se apoya en que la enfermedad de Crohn y la sarcoidosis se presentan con hallazgos histológicos similares y 11% de pacientes con SMR tienen enfermedad inflamatoria intestinal (6). Entre las posibles causas de la enfermedad se han incluido procesos infecciosos por *Mycobacterium tuberculosis* o *Candida albicans* (7). Algunos autores plantean la hipótesis de una respuesta autoinmune anormal

y autosostenida desencadenada por diferentes agentes que, en pacientes con predisposición genética, provocarían uno o más componentes de la triada clásica (8).

Solo 8 a 25% de los pacientes presentan la triada clínica completa, la mayoría tienen formas mono u oligosintomáticas, con el edema orofacial como el síntoma más frecuente, usualmente en el labio superior (9). La paresia/parálisis facial recurrente suele ser unilateral, aunque hasta 66% de los pacientes pueden desarrollar parálisis contralateral en el curso del SMR (10). La lengua fisurada, que se puede presentar hasta en 5% de población sana, en el SMR se ha documentado en 48% en niños y entre 50 y 70% en adultos. (3). Otros síntomas relacionados con los episodios sintomáticos del SMR incluyen fiebre, cefalea, trastornos visuales, hiperacusia unilateral, tinnitus y signos meníngeos (5). De manera muy ocasional otros nervios craneales pueden afectarse; los más frecuentes el olfatorio, auditivo, glossofaríngeo e hipogloso (11).

El edema orofacial, conocido como granulomatosis orofacial, se presenta usualmente como queilitis granulomatosa. Involucra, en orden de frecuencia, el labio superior, el labio inferior, ambos labios, y uno o ambos pómulos. En ocasiones puede afectar la región periocular y genital. Se presenta como episodios recurrentes de edema duro, blando o nodular a la palpación que puede durar horas o días, pero con el paso del tiempo puede ser permanente. En la etapa crónica aparecen fisuras en los labios, dolor, cambios de coloración y de textura. En 50% de estos pacientes hay adenopatías regionales (12). Histológicamente se ha observado inflamación crónica submucosa: probablemente mediada por citoquinas, receptores activados por proteasas, metaloproteinasas y ciclooxigenasas con linfocitos Th1, células mononucleares, y células B dendríticas. Tardíamente, aparecen granulomas no caseificantes que pueden formarse y desaparecer rápidamente. En ocasiones estos hallazgos no son sincrónicos con la sintomatología (5). No obstante, es importante mencionar que estos hallazgos se encuentran solo en un 50% de los pacientes, y su ausencia no descarta el diagnóstico de SMR (13).

La lengua fisurada o *plicata* además de ser frecuente en el SMR puede estar presente desde el nacimiento implicando una susceptibilidad genética. Las fisuras o grietas varían en su profundidad y se ven en el dorso y cara lateral de la lengua. Las fisuras pueden llegar a medir 6 mm de profundidad y puede estar interconectadas lo que da la apariencia de una lengua lobulada. Este hallazgo no es exclusivo del SMR y se puede ver en persona sanas, síndrome de Down, glositis migratoria benigna y enfermedades granulomatosas crónicas. Aunque la lengua geográfica no produce síntomas, algunos pacientes con SMR tienen hipogeusia y disminución de la secreción salivar. La biopsia lingual en histología muestra un engrosamiento de la lámina propia, pérdida de

las papilas filiformes de la superficie mucosa, hiperplasia retiforme, microabscesos neutrofilicos dentro del epitelio, y un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia (14).

La paresia/parálisis facial es periférica, ocurre en 30% a 90% de los pacientes con SMR y generalmente se presenta posterior a los episodios de edema orofacial. Hasta 50% de los pacientes con edema orofacial en el SMR desarrollan paresia/parálisis facial. Suele ser de presentación unilateral, pero en algunas series hasta el 40% fue bilateral (12). La duración del episodio aumenta con la progresión de la condición. Se presume que la disfunción se produce por la inflamación dentro del trayecto nervioso del VII par y que, por la estrechez de este, se produce compresión e isquemia (14).

El diagnóstico del SMR es clínico, no existen pruebas específicas para su confirmación, ni se han planteado criterios diagnósticos. Además, los cambios histopatológicos tienen una baja sensibilidad y especificidad (9). En la práctica clínica, debido a su baja frecuencia, se ha concebido como un diagnóstico de exclusión (3). Esto retrasa su diagnóstico y por eso en caso de presentarse dos de las cuatro características principales se debe considerar el diagnóstico (edema orofacial, lengua geográfica, paresia/parálisis facial y cambios histológicos). El principal diagnóstico diferencial es el angioedema por deficiencia del inhibidor C1, en particular cuando la granulomatosis orofacial es la única presentación clínica del síndrome. Otras entidades que pueden tener una similar presentación al SMR abarcan otros trastornos granulomatosos (sarcoidosis, vasculitis, amiloidosis, lepra, enfermedad de Crohn, histoplasmosis, leishmaniasis, tuberculosis,) linfoma, e infección herpética (9). En la aproximación diagnóstica se considera relevante realizar medición de enzima convertidora de angiotensina (para sarcoidosis), prueba de alergen (en el caso de la granulomatosis orofacial), radiografía de tórax (para sarcoidosis y tuberculosis) y en ocasiones endoscopia del tracto gastrointestinal (para enfermedad de Crohn). La biopsia labial o de los tejidos orofaciales inflamados puede ayudar a excluir linfoma, enfermedad de Crohn y sarcoidosis. (3)

Desde el punto de vista de tratamiento no existen lineamientos específicos para el manejo del SMR. Debido a su baja frecuencia, el no reconocimiento del síndrome y la recuperación espontánea de los episodios no se han realizado estudios clínicos aleatorizados. Los tratamientos empíricos se enfocan en el manejo de los episodios de edema orofacial y/o paresia/parálisis facial. Esto va desde medicamentos antiinflamatorios pasando por la inmunosupresión o inmunomodulación hasta la cirugía. La detección y eliminación de alérgenos puede evitar nuevos episodios sintomáticos. Para el edema orofacial el tratamiento con esteroides intralesionales con o sin metronidazol vía oral ha mostrado beneficio (15). La compresión del sitio afectado durante varias horas al día puede reducir el edema. La cirugía de los labios se reserva para los casos crónicos y severos con implicaciones estéticas (16). Los trastornos afectivoemocionales se han asociado al SMR, tanto facilitando recurrencias o como resultado de los cambios estéticos de la condición, y su manejo debe ser parte integral del tratamiento (17). Para los cambios linguales se recomienda el cepillado del dorso de la lengua para eliminar detritus que pueden servir de irritantes. En caso de paresia/parálisis facial periférica el manejo propuesto incluye como primera opción el uso de corticoide sistémicos (prednisolona 1-1,5 mg/kg/d). Se han reportados resultados con mejoría de los síntomas hasta en 50 a 80% y una reducción de recurrencia de 60 a 75% (3). Sin embargo, la duración del uso del esteroide se desconoce, se recomienda usarlo por una semana con retiro gradual en la segunda semana. En caso de paresia leve se han empleado AINES y antihistamínicos con una evolución favorable. (10). En caso de no haber respuesta al tratamiento médico y de paresia facial recurrente se ha planteado la descompresión quirúrgica del nervio facial (3). El momento más adecuado de la cirugía y la mejor vía de abordaje se desconocen.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores del artículo manifiesta tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Gavioli CFB, Nico MMS, Panajotopoulos N, Rodrigues H, Rosales CB, Valente NYS, et al. A case-control study of HLA alleles in Brazilian patients with Melkersson-Rosenthal syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020;63(7):103879. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2020.103879>
2. Pei Y, Beaman GM, Mansfield D, Clayton-Smith J, Stewart M, Newman WG. Clinical and genetic heterogeneity in Melkersson-Rosenthal syndrome. *Eur J Med Genet.* 2019;62(6):103536. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2018.09.003>
3. Savasta S, Rossi A, Foidelli T, Licari A, Perini AME, Farello G, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: Report of three paediatric cases and a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(7):1-13. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071289>.
4. Kajal B, Harvey J, Alowami S. Melkersson-Rosenthal Syndrome, a rare case report of chronic eyelid swelling. *Diagn Pathol.* 2013;8:188. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-188>
5. Martins JA, Azenha A, Almeida R, Pinheiro JP. Melkersson-

- Rosenthal syndrome with coeliac and allergic diseases. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):229857. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-229857>
6. Haaramo A, Kolho KL, Pitkaranta A, Kanerva M. A 30-year follow-up study of patients with Melkersson-Rosenthal syndrome shows an association to inflammatory bowel disease. *Ann Med.* 2019;51(2):149-55. <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1591634>
 7. Apaydin R, Bahadir S, Kaklikkaya N, Bilen N, Bayramgurler D. Possible role of Mycobacterium tuberculosis complex in Melkersson-Rosenthal syndrome demonstrated with Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *Australas J Dermatol.* 2004;45(2):94-9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2004.00071.x>
 8. Fantacci C, Mariotti P, Miceli Sopo S, Ferrara P, Rendeli C, Chiaretti A. Intravenous immunoglobulins in Melkersson-Rosenthal syndrome: A clinical and neuroimaging study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(8):881-3. <https://doi.org/10.1111/pai.12970>
 9. Cancian M, Giovannini S, Angelini A, Fedrigo M, Bendo R, Senter R, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a case report of a rare disease with overlapping features. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:1. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0316-z>
 10. Lin TY, Chiang CH, Cheng PS. Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2016;115(7):583-4. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.08.011>
 11. Zeng W, Geng S, Niu X, Yuan J. Complete Melkersson-Rosenthal syndrome with multiple cranial nerve palsies. *Clin Exp Dermatol.* 2010;25(3):272-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03418.x>
 12. Tang JJ, Shen X, Xiao JJ, Wang XP. Retrospective analysis of 69 patients with Melkersson-Rosenthal syndrome in mainland China. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(2):3901-8.
 13. Mansour M, Mahmoud MB, Kacem A, Zaouali J, Mrissa R. Melkersson-Rosenthal syndrome: About a Tunisian family and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;185:105457. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2019.105457>
 14. Dhawan SR, Saini AG, Singhi PD. Management strategies of Melkersson-Rosenthal syndrome: A review. *Int J Gen Med.* 2020;13:61-5. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S186315>
 15. Fedele S, Fung PP, Bamashmous N, Petrie A, Porter S. Long-term effectiveness of intralesional triamcinolone acetonide therapy in orofacial granulomatosis: an observational cohort study. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):794-801. <https://doi.org/10.1111/bjd.2014.170.issue-4>
 16. Tan Z, Zhang Y, Chen W, Gong W, Zhao J, Xu X. Recurrent facial palsy in Melkersson Rosenthal syndrome: total facial nerve decompression is effective to prevent further recurrence. *Am J Otolaryngol.* 2015;36(3):334-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.12.001>
 17. Vilela DSA, Balieiro FO, Fernandes-Alessandro MF, Mitre EI, Lazarini PR. Síndrome de Melkersson-Rosenthal: relato de casos e revisão da literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2002;68(5):755-60. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992002000500024>