

Síndrome de Melkersson-Rosenthal como causa de edema labial crónico, um desafio diagnóstico – caso clínico

Melkersson-Rosenthal syndrome as cause of chronic labial edema, a diagnostic challenge – case report

Ana Célia Costa¹, Amélia Spínola Santos², Elisa Pedro³, AG Palma-Carlos,⁴ M Pereira-Barbosa⁵

¹ *Interna do Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria (HSM)*

² *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do HSM*

³ *Assistente Hospitalar graduada de Imunoalergologia do HSM*

⁴ *Professor Catedrático Jubilado da Faculdade de Medicina de Lisboa*

⁵ *Responsável da Unidade de Imunoalergologia do HSM, Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina de Lisboa*

Resumo

O angioedema é uma manifestação clínica frequentemente referenciada ao imuno-alergologista, em que na sua avaliação é importante excluir outras patologias que o simulam, como a síndrome de Melkersson-Rosenthal .

A síndrome de Melkersson-Rosenthal é uma doença rara, de etiologia desconhecida, que se caracteriza por edema orofacial recorrente, paralisia facial periférica recidivante e língua escrotal. A tríade clássica na maioria das vezes não é observada, sendo mais frequentes as formas mono ou oligossintomáticas. A queilite granulomatosa de Miescher é a forma monossintomática mais comum que se manifesta por edema do lábio. Os autores descrevem o caso clínico de um jovem de 21 anos com história de edema do lábio superior, recorrente durante 16 meses que se torna persistente nos dois meses que antecedem a consulta. O achado histológico de granulomas não-caseosos associado ao quadro clínico de edema labial crónico, com língua escrotal e hipertrofia gengival no exame objectivo, firmou o diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal. A propósito do caso apresentado, os autores discutem o diagnóstico diferencial de edema labial crónico e fazem uma revisão sobre as manifestações clínicas, histopatologia, estratégias terapêuticas e prognóstico da síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Palavras-chave: Angioedema, edema labial crónico, síndrome de Melkersson-Rosenthal

Abstract

The angioedema is a frequent clinical manifestation referred to allergist-immunologist, who may excluded other similar diseases, like Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS).

Melkersson-Rosenthal syndrome is an uncommon condition of unknown etiology characterized by a recurrent orofacial edema, relapsing peripheral facial paralysis and scrotal tongue. The classic triad is not seen frequently in its complete form. The oligosymptomatic and monosymptomatic variants are seen more commonly. Miescher's granulomatous cheilitis is a monosymptomatic presentation of MRS more frequent. The authors describe a 21 year-old man with complaints of upper lip swelling, recurrent during a period of 16 months and that become permanent in last 2 months.

The histological findings of noncaseating granulomas associated to clinical picture of chronic labial edema without any others symptoms, scrotal tongue and gingival hypertrophy in physical exam support the diagnosis of Melkersson-Rosenthal syndrome. Based in this case report, the authors review the differential diagnosis of chronic labial edema and an overview of the clinical features, histopathology, management strategies and prognosis of Melkersson-Rosenthal syndrome is presented and discussed.

Key-words: Angioedema, chronic labial edema, Melkersson-Rosenthal syndrome

INTRODUÇÃO

O edema labial recorrente ou persistente pode constituir um grande e estimulante desafio diagnóstico e terapêutico. Frequentemente, o edema dos tecidos cutâneos e/ou mucosos é, precipitadamente, interpretado como angioedema. O imunoalergologista deve fazer uma avaliação cuidadosa e pormenorizada do quadro clínico, de modo a excluir causas raras mas por vezes tratáveis, que simulam o angioedema.

Os autores descrevem o caso clínico de um jovem com edema labial crônico, cuja investigação etiológica permitiu estabelecer o diagnóstico de Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR).

A SMR consiste numa doença neuromucocutânea heterogênea que de forma intermitente pode envolver, simultaneamente, tecidos mucocutâneos e inervação orofacial. Tem uma apresentação, gravidade e evolução variáveis. Entre o primeiro sintoma e o diagnóstico pode decorrer um período

de 30 anos. As exacerbações e as recorrências são comuns. Pode surgir em qualquer idade, com incidência máxima entre a segunda e a quarta década de vida, sem predomínio de sexo ou raça.

A tríade clássica, constituída por edema orofacial recorrente ou persistente, paralisia facial recidivante e língua plicata ou escrotal, representa uma menor percentagem de todos os casos, ocorrendo entre 18 a 70% consoante as séries publicadas^{1, 2, 3, 4, 5, 6}. Frequentemente, a SMR manifesta-se nas suas formas oligossintomáticas (combinação de 2 sinais) ou monossintomáticas, como macroqueíte granulomatosa de Miescher, o que pode constituir uma dificuldade diagnóstica. A primeira manifestação é, predominantemente, edema difuso agudo envolvendo o lábio superior (75-100%), e menos o inferior, que regride completamente em horas ou dias. O edema evolui por surtos, por vezes unilaterais, durante dias ou semanas, a intervalos irregulares, com um aumento de volume que pode atingir duas a três vezes o tamanho normal até que uma

infiltração permanente se instala. O envolvimento da mucosa intraoral, também, pode aparecer, nomeadamente o edema das gengivas, palato, mucosas oral, sublingual, língua e mesmo faringe e laringe. Outros locais podem ser afectados, nomeadamente a região frontal, pálpebras, nariz, mento e região geniana (macropareíte)^{7, 8, 9, 10, 11}.

A paralisia facial periférica ocorre como manifestação inicial em 30 a 50% dos doentes com SMR. Clinicamente é indistinguível da paralisia de Bell, tendo habitualmente uma instalação súbita ou, raramente, de forma gradual em 24 a 48 horas, com resolução completa ao fim de algumas semanas. Embora, no início seja intermitente, pode tornar-se persistente. Frequentemente a paralisia facial desenvolve-se após a queílite granulomatosa mas existem relatos de casos em que a precede por vários meses ou anos ou ocorre simultaneamente. Na maioria dos casos é unilateral, correspondendo (embora nem sempre) ao lado da infiltração orofacial e, raramente, é bilateral. Pode ser parcial ou completa. Além do nervo facial, outros pares craneanos podem, ocasionalmente, ser afectados como o olfactivo, o auditivo, o glossofaríngeo ou o hipoglosso^{2, 3, 5}.

A língua difusamente fissurada (língua plicata ou escrotal) é descrita em 20 a 60 % dos doentes com SMR e pode estar associada a uma sensação de queimadura, edema, perda do paladar e diminuição da secreção salivar. Em alguns doentes, a língua plicata pode estar presente desde o nascimento, o que indica uma predisposição genética, sendo reconhecido um padrão familiar de transmissão autossómica dominante com penetrância incompleta. Por outro lado, pode estar presente de forma isolada em 13% da população saudável, sem carácter patológico^{2, 3, 4, 5}.

Outros sintomas, principalmente do foro neurovegetativo, têm sido inconstantemente associados à SMR, onde parecem integráveis apenas na presença dos sinais característicos da tríade clássica. Destas manifestações, salientam-se as cefaleias^{5, 12},

do tipo *migraine*, perturbações da secreção lacrimal ou salivar, hiperacusia, acufenos, nevralgia do trigémio, disgeusia, hiperhidrose palmar, acroparestesias, alterações electrocardiográficas, sinais meníngeos ou de meningoencefalite transitórios e outros. Mais raramente, têm sido descritas alterações psiquiátricas (perturbações do humor, estados psicóticos reversíveis), oftalmológicas (nevrite retrobulbar, ambliopia temporária, anisocória, diplopia, síndrome de Horner) associadas à SMR, por distúrbios de outros pares craneanos (para além do facial) e/ou do sistema nervoso autónomo⁵.

A histopatologia das biópsias cutâneas ou mucosas em doentes com SMR pode evidenciar numa fase inicial, apenas, um infiltrado linfo-plasmocitário e histiocitário inespecífico, predominantemente perivascular, que poderá representar o estadio primordial da formação de granulomas. Tipicamente observam-se, na derme, hipoderme e lâmina própria (*corion*) da mucosa, pequenos granulomas linfocitoides não-caseosos, com agregados de histiócitos, plasmócitos e linfócitos, de domínio perivascular venoso e/ou linfático, podendo infiltrar as paredes vasculares ou fazer protusão para o seu interior, com obliteração parcial ou total do lúmen (endoflebite e/ou endolinfagite epitelióide obliterante)^{1, 2, 3, 4, 5, 7, 8}. Alguns autores referem que este aspecto histológico poderia explicar os episódios edematosos, consequentes à obliteração inflamatória de uma veia aferente ou de um colector linfático e a fase de endurecimento persistente seria resultante da inflamação granulomatosa. No entanto, mesmo nas formas completas, este infiltrado granulomatoso não é observado em mais de metade dos casos e, a sua ausência não deve excluir o diagnóstico de SMR⁵.

Hornstein et al^{5, 13} agrupou os sintomas possíveis associados às alterações histológicas presentes na SMR em 3 ordens de importância (Quadro I), nomeadamente 1ª ordem (paralisia facial periférica, edema labial ou extra-labial com aspecto histológico

Quadro I – Classificação por ordem de importância dos sinais/sintomas da SMR (segundo Hornstein et al)¹³

Sinais e/ou sintomas		
1ª ordem	2ª ordem	3ª ordem
Edema oro-facial com aspecto histológico típico	Língua escrotal Edema labial ou extra-labial não-típicos	Sintomas vegetativos oro-faciais (lacrimação, salivação ou sudação facial)
Paralisia facial	Lesões de nervos cranianos p/ além do VII (III, V, oculo-motor) perturbações funcionais nervosas centrais transitórias cefaleias tipo <i>migraine</i>	ou extra-faciais (acrocianose, náuseas, crises de tetania) Sintomas psiquiátricos (disforias síncronas com surtos edematosos, perturbações do humor, estados psicóticos reversíveis

típico), 2ª ordem (língua escrotal, edema labial ou extra-labial não típicos, lesões dos nervos craneanos além do VII, como o III, V e oculo-motor, perturbações funcionais nervosas centrais transitórias, cefaleias tipo *migraine*) e 3ª ordem (sintomas vegetativos orofaciais, afectando a lacrimação, salivação ou sudação, sintomas psiquiátricos, incluindo disforias síncronas com os surtos edematosos).

Dada a multiplicidade e diversidade de sintomas que podem ser observados na SMR, tornou-se necessário o estabelecimento de critérios que permitam fazer o seu diagnóstico. Deste modo, Hornstein et al^(5,13) propuseram uma classificação

em diferentes sub-grupos de acordo com os sintomas das três ordens de importância (Quadro II).

O envolvimento de locais incomuns da região orofacial e a presença de manifestações minor isoladas, frequentemente, precedem o desenvolvimento das manifestações clínicas típicas. Este facto associado à subvalorização dos sintomas pelo próprio doente, torna na maioria dos casos difícil a realização de um diagnóstico correcto precoce ou mesmo provável.

Para além da clínica e da histologia, poderá haver alterações laboratoriais compatíveis com uma síndrome inflamatória inespecífica, com ligeira elevação da velocidade de sedimentação ou das g-globulinas, moderada linfocitose e/ou eosinofilia mas que não são patogónicas da SMR⁵.

A etiologia da SMR é desconhecida. Várias teorias têm sido propostas, principalmente de base infecciosa, alérgica/imunológica e hereditária.

A etiologia infecciosa associada a infecção pelo vírus herpes simplex, toxoplasmose, sífilis^{5,14}, e micobacterioses foram colocadas inicialmente mas rejeitadas por ausência de provas, nomeadamente imunológicas, de relação causa-efeito. Alguns autores postularam que a infecção por espiroquetas¹⁵, seria a causa de queilite granulomatosa e SMR, cujo tratamento com penicilina endovenosa promoveu a resolução do edema labial e facial num número significativo de doentes. Recentemente, foi relatado uma SMR causada por saprodonia (infecção dentária)¹⁶, em que o tratamento da infecção levou ao desaparecimento do edema orofacial.

Uma origem alérgica tem sido, também, invocada. Alguns autores evidenciaram que cerca de 12 a 60% dos doentes com SMR eram atópicos. Várias observações sugerem que esta síndrome pode ser mediada imunologicamente. A reacção histológica de linfócitos e células epitelióides é a tradução de uma reacção de hipersensibilidade mediada por células. A SMR tem sido associada a hipersensibilidade a alimentos, aditivos alimentares e ao cobalto^{17, 18, 19}.

Quadro II – Classificação e validação diagnóstica dos sinais da SMR (segundo Hornstein et al)¹³

Sinais de 1ª ordem	Sinais de 2ª ordem	Sinais de 3ª ordem	Diagnóstico de SMR
Paralisia facial + EOFHT	Com ou sem língua plicata		SMR completo
EOFHT			SMR incompleto A de certeza
Paralisia facial	LEHNT		
	LEHNT + língua escrotal		SMR incompleto B provável
	LEHNT + 2 sinais de 2ª ordem		
	LEHNT + 1 outro sinal de 2ª ordem		SMR incompleto C duvidoso
	LEHNT	3 sinais de 3ª ordem	
	LEHNT		SMR incompleto D por provar

EOFHT: Edema orofacial histologicamente típico
LEHNT: Lesões edematosas histologicamente não típicas

Estudos imunoenzimáticos mostraram linfócitos T na circulação sistémica, exprimindo o receptor da IL-2, sugerindo activação do sistema imunitário. A elevação dos complexos imunes circulantes e do título de anticorpos contra mSP65, proteína de *stress* micobacteriana, também, sugere uma etiologia imunológica. Armstrong et al relataram, recentemente, o predomínio de linfócitos T com receptor Vb6 no infiltrado da queílite granulomatosa, o que sugere uma expansão clonal *in vivo* destes linfócitos por um antígeno local, que não se verifica na mucosa normal²⁰.

O papel da predisposição genética no desenvolvimento da síndrome ainda não está esclarecido. No entanto, a descrição de gémeos com SMR, as

referências a famílias com elementos afectados em várias gerações e estudos familiares, suportam o conceito de que possa existir esta susceptibilidade genética. Alguns autores, sugerem que além de uma transmissão autossómica dominante com expressão variável, o “gene Melkersson-Rosenthal” está localizado no locus 11 do cromossoma 9 (9p11)^{21, 22, 23}.

Para Hornstein^{5,13,25}, a SMR tem uma etiologia múltipla, para a qual existe um mecanismo patogénico comum, caracterizado por uma predisposição hereditária ou, eventualmente adquirida (após traumatismo craneano), para desenvolver um distúrbio do sistema nervoso autónomo, principalmente do seu componente parassimpático, o qual

seria responsável pelas perturbações neurológicas e neurovegetativas, assim como pelos episódios de edema vasomotor, resultante da hiperpermeabilidade capilar, e pela criação de condições para a formação de uma reacção inflamatória crónica granulomatosa, contra agentes ou antigénios, cuja natureza ainda é discutível.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 21 anos, raça negra, estudante, natural de Angola, residente em Lisboa desde a infância, que é referenciado à Consulta de Imunoalergologia por queixas de edema labial. Cerca de 18 meses antes, iniciou edema do lábio superior recorrente, não pruriginoso, indolor, com sensação de tensão, sem periodicidade definida. Inicialmente, os episódios eram fugazes e revertiam espontaneamente ou com anti-histamínicos orais ao fim de poucas horas. Posteriormente, começaram a ser mais duradouros, sendo necessário recorrer aos corticóides orais nas situações mais renitentes. Nos dois meses que antecederam a consulta, o edema labial tornou-se persistente e só cedia com corticoterapia oral. O doente não tinha história de alergias conhecidas e negava a associação destes episódios com possíveis factores desencadeantes, como alimentos, fármacos, infecções, traumatismos, picada de insectos, factores físicos, emocionais ou contactantes (pasta dentífrica, cosméticos ou perfumes).

Não referia sintomas associados, nomeadamente respiratórios, gastrintestinais, neurológicos, auditivos ou oftalmológicos, perturbações da secreção salivar ou lacrimal, sintomas gerais, como febre, astenia, adinamia ou emagrecimento. Nunca tinha sido hospitalizado, nem tinha efectuado viagens recentes. Não havia história familiar de angioedema, atopia, eczema, imunodeficiências, doenças auto-imunes ou neurológicas.

O exame objectivo revelava um jovem com bom

estado geral e de nutrição que apresentava edema homogéneo e simétrico, de consistência firme e elástica do lábio superior, com características de macroqueílite (Figura 1A, 1B). Na cavidade oral observava-se hipertrofia e fissuração difusa da língua, alterações características de língua escrotal ou plicata (Figura 2) e hipertrofia gengival. Sem evidência de outras lesões orais, como fissuras, ulceração, aftas, glossite ou focos infecciosos. Não havia lesões cutâneas. Nariz, ouvidos e olhos sem alterações. Não havia adenopatias palpáveis. Restante exame objectivo sem alterações.

A investigação laboratorial exaustiva não revelou alterações (Quadro III). Os exames radiológicos de tórax e seios perinasais, assim como a ecografia abdominal e renal não mostravam alterações. O estudo funcional respiratório basal e após provocação inespecífica com metacolina e a difusão de CO estavam dentro dos limites da normalidade. Os testes cutâneos em picada com extractos comerciais de aeroalergénios comuns, alimentos e látex, os testes cutâneos de contacto com a bateria *standard* europeia, a bateria dos cosméticos e dos perfumes, assim como o teste intradérmico com tuberculina foram negativos. As provas de provocação oral, controladas com placebo, com aditivos alimentares, nomeadamente metabissulfito de sódio, benzoato de sódio e tartrazina revelaram-se negativas. O exame histológico do fragmento de biópsia do lábio superior foi compatível com queílite granulomatosa. A coloração com hematoxilina-eosina mostrou pequenos granulomas não-caseosos, com células gigantes multinucleadas, sem qualquer material estranho identificável, dispersos pela lâmina própria, com localização predominantemente perivascular; com coloração para BAAR e fungos negativa (Figuras 3A, 3B, 3C).

O achado histopatológico associado ao quadro clínico de edema labial, inicialmente recorrente e posteriormente persistente, com evidência de macroqueílite, língua escrotal e hipertrofia gengival, permitiu a conclusão diagnóstica de SMR.

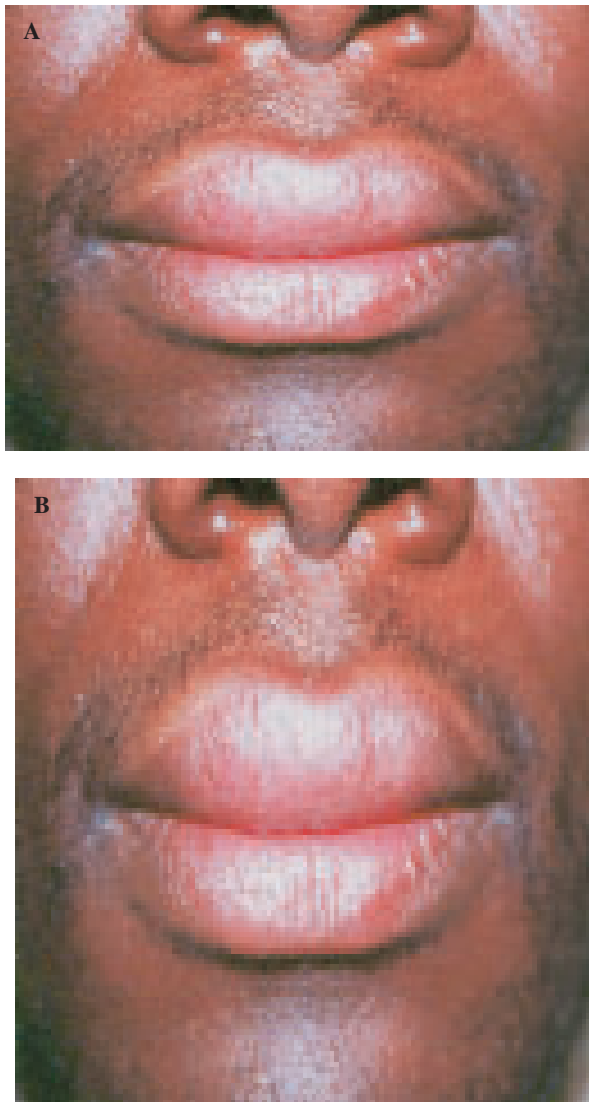


Figura 1 - Edema homógeno e simétrico, de consistência firme e elástica do lábio superior, com características de macroqueilite; 1A: incidência antero-posterior; 1B: incidência de perfil

O doente foi medicado com prednisolona oral 1mg/kg/dia durante o primeiro mês, em descontinuação durante os 6 meses sucessivos e omeprazol oral 20mg/dia . Cerca de 2 meses após o início da terapêutica observava-se uma redução marcada do volume labial (Figura 4), situação esta que se mantém

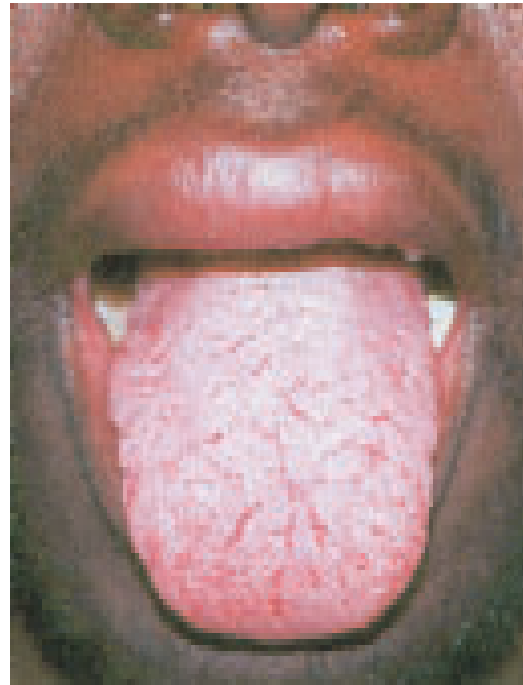


Figura 2 - Língua escrotal ou plicata

estável nos últimos 12 meses de seguimento sem terapêutica e sem evidência de recidivas.

DISCUSSÃO

No diagnóstico diferencial de edema labial crónico podem estar incluídas diversas patologias (Quadro IV), pelo que é fundamental uma história clínica detalhada e um exame objectivo cuidado, de modo a excluir muitas possibilidades diagnósticas. No entanto, permanecem algumas hipóteses diagnósticas, as quais requerem a realização de exames complementares para o seu total esclarecimento.

Na fase inicial da doença, o doente apresentava lesão fugaz e recorrente, que resolvia espontaneamente ou com anti-histamínicos e só nas situações mais renitentes era necessário recorrer à cortico-

Figura 3A - Granuloma sarcóide (HE, 4x).



Figura 3B – Ampliação de granuloma sarcóide (HE, 10x).

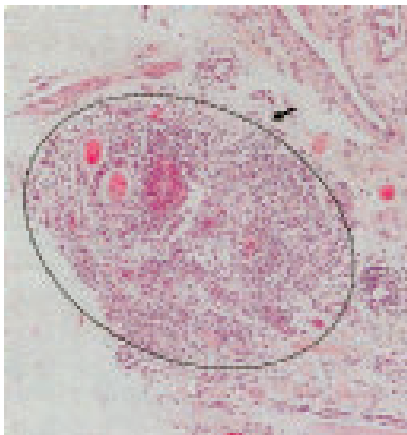


Figura 3C – Ampliação de granuloma sarcóide (HE, 40x)

H: Histiócitos (células predominantes); L: Línfócitos (pequenas células dispersas no infiltrado de histiócitos)

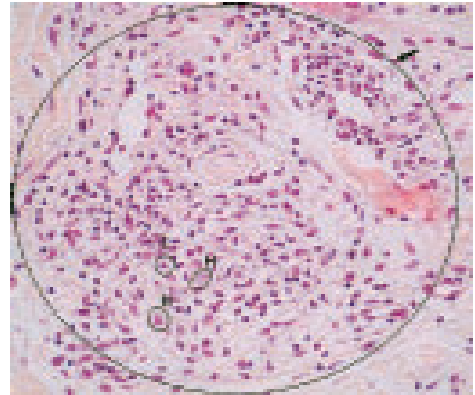


Figura 3 - Pequenos granulomas não-caseosos (↓) com células gigantes multinucleadas, sem necrose ou qualquer material estranho identificável, dispersos pela lâmina própria, com localização perivascular

terapia oral, podendo corresponder a um angioedema.

Clinicamente, o angioedema cursa com edema, maioritariamente, assimétrico e associado a prurido de intensidade variável, por vezes, com dor local e

Quadro 3 – Avaliação laboratorial	
Normais	Negativos
Hemograma	<u>Autoanticorpos</u>
VS, PCR	ANA, Ac anti-DNA, Sm,
Coagulação	RNP, Scl-70, centrômero
Bioquímica	Jo-1, SS-A, SS-B,
Ca ²⁺ , P ⁺ , Mg ²⁺	p e c-ANCA, anti-tiroideus
Vit B12, ác. Fólico	RA teste, R. Waaler-Rose
CH50, C3, C4, C1 inibidor quantitativo e funcional	<u>Serologias</u>
Electroforese das proteínas	vírus hepatite A, B e C, EBV,
Doseamento sérico de IgG, IgA, IgM, IgE total	CMV, VHS e parasitas
Função tiroideia	TASO
Enzima de conversão da angiotensina	CIC
Urina II e cálcio urinário	Pesquisa de sangue
Ex. Parasitológico das fezes (3x)	oculto nas fezes (3x)



Figura 4 - Resolução do edema labial após 2 meses de terapêutica

eritema. Esta síndrome pode ser decorrente de mecanismos imunológicos (tipo I ou IgE-mediado e tipo IV) e não imunológicos. No mecanismo IgE-mediado, os principais mediadores envolvidos, como a histamina, leucotrienos e cininas, actuam sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos dos tecidos subcutâneos ou submucosos, promovendo vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular temporárias, o que permite a fugacidade destas lesões, além da remissão completa do quadro algumas horas ou mesmo dias, sem sequelas. A exposição ao antigénio ocorre por diversas vias, nomeadamente inalatória, oral, parentérica ou mesmo por contacto, como nas reacções ao látex.

Angioedema de contacto por mecanismos de hipersensibilidade retardada ou tipo IV é, frequentemente, causado por cosméticos, produtos de higiene oral ou ligas metálicas usadas pelos dentistas. Estes quadros clínicos podem evoluir com cronicidade, cursam maioritariamente com prurido e podem estar associados a lesões de eczema e descamação perioral ou mesmo em outras áreas da face.

Angioedema por mecanismos não imunológicos inclui diversos tipos de reacção, como as decorrentes da desgranulação espontânea de mastócitos e basófilos induzida por fármacos (opiáceos); as resultantes da inibição da ciclooxigenase, com

Quadro IV – Diagnóstico diferencial de edema labial crónico

Imunológicas

Reacções IgE mediadas
(hipersensibilidade tipo I)
Dermatites de contacto
(hipersensibilidade tardia)
Deficiências de C1 inibidor

Não-imunológicas

Reacções anafilactóides
Dermatites por irritantes
Factores físicos:
angioedema físico
dermatite artefacta (traumatismo)
radiação
obstrução venosa
linfedema

Infecções

Celulite
Erisipela
Impetigo
Hanseníase
Tuberculose (lupus vulgaris)
Hepatite B
Triquinelose

Doenças inflamatórias ou infiltrativas

Amiloidose
Paniculite

Neoplasias

Doenças granulomatosas

Doença de Crohn
Sarcoidose
Queilite de Miescher
Síndrome de Melkersson-Rosenthal

Outras

Doenças auto-íunes
Lupus eritematoso discóide
Esclerodermia
Doença de Asher
Doença de Anderson-Fabry

formação de cisteinil-leucotrienos, observadas nas reacções ao AAS e outros anti-Inflamatórios não-esteróides (AINEs) e as consequentes à inibição da enzima de conversão da angiotensina, com

favorecimento da produção de cininas, observadas em alguns doentes medicados os anti-hipertensores Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA). Neste caso clínico, não havia história de ingestão de fármacos.

A deficiência ou alteração da actividade funcional, hereditária ou adquirida, do inibidor da C1 esterase, manifesta-se por episódios recorrentes de angioedema muco-cutâneo, incluindo o labial^{35,36,37}.

Porém, a evolução do quadro clínico, com edema labial progressivo e persistente, tornaria a hipótese de angioedema provavelmente inconsistente, reforçada pela ausência de elementos da história clínica.

O resultado negativo dos testes cutâneos e das provas de provocação permitiu a exclusão de uma causa IgE-mediada ou de hipersensibilidade retardada. A presença sérica normal das fracções do complemento, do C1inibidor quantitativo e funcional num doente do sexo masculino excluía a hipótese de angioedema hereditário.

A possibilidade de uma dermatite de contacto relacionada com produtos de higiene oral, cosméticos, perfumes ou látex, apesar de ausência de lesões de eczema peri-oral^{35,36}, foi afastada com os resultados negativos dos testes epicutâneos.

Celulite, impetigo e erisipela recorrente, frequentemente causadas por infecção a *streptococcus*, quando localizadas no lábio, originam edema firme, acompanhado de eritema brilhante e, por vezes, dor à palpação. Em geral, mas nem sempre, cursam com sintomas sistémicos e respondem aos antibióticos^{35,36}. Todas as serologias efectuadas foram negativas e o exame histológico não foi compatível com esta hipótese.

O herpes simplex labial crônico pode dar origem a um edema persistente mas é, habitualmente, acompanhado de febre e linfadenopatia regional^{35,36}. Estas últimas manifestações clínicas, assim como a negatividade da respectiva serologia, excluem este diagnóstico.

Relatos isolados têm relacionado a hepatite B

com edema muco-cutâneo crônico. As serologias para os vírus da hepatite foram negativas neste doente³⁸.

A amiloidose é uma doença por depósito de proteínas, podendo envolver múltiplos órgãos. Os sinais e sintomas são variáveis. Pode haver edema orofacial, mas sintomas como emagrecimento e hepatomegália, sinais cutâneos, nomeadamente petéquias, equimoses, pápulas, nódulos, lesões bolhosas ou espessamento cutâneo, estão habitualmente presentes^{35,36}, o que não se verifica neste caso clínico. A histologia da lesão contibuiu para refutar esta hipótese.

Neoplasias com origem nas glândulas salivares, tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, incluindo linfagioma, hemangioma, linfoma e neoplasia submucosa, podem ter envolvimento labial, manifestando-se por edema, cujo diagnóstico necessita de confirmação histológica^{35,36,39}.

Formas atípicas de tuberculose e hanseníase podem cursar com edema labial, em que o exame histopatológico é fundamental no diagnóstico. Nas lesões de tuberculose (lupus vulgar), observam-se nódulos eritemato-acastanhados e pode haver acometimento da região para-nasal. As lesões de hanseníase consistem, frequentemente, em máculas ou infiltrações lepromatosas difusas, em placas ou nodulares, com a presença de inúmeros bacilos no exame histológico^{35,36}.

Raramente, formas atípicas de lupus eritematoso discóide ou lesões de esclerodermia podem envolver os lábios^{35,36}. No entanto, na avaliação clínica e laboratorial do doente, não se encontraram critérios para o diagnóstico destas doenças auto-imunes.

A síndrome de Ascher consiste na tríade de blefarocalasia, edema do lábio superior e bócio eutiroideu, ocorrendo sobretudo na puberdade. O edema labial, causado pela hipertrofia e inflamação das glândulas salivares labiais, é mole, lobulado e pode estar associado com salivação excessiva^{35,36}, características não observadas neste caso clínico. Por outro lado, a avaliação laboratorial da função

tiroideia e respectivos autoanticorpos não mostraram alterações.

As características clínicas e histológicas permitem excluir a doença de Anderson-Fabry. Esta patologia é hereditária, ligada ao sexo, provocada pela deficiência de alfa-galactosidade. O exame das lesões mostra finas pápulas telangiectásicas observadas, principalmente, nas extremidades inferiores, genitais, axilas e lábios, que parecem púrpura^{35, 36}.

Wiensfeld et al introduziu o termo “granulomose orofacial” para englobar condições clínicas, como SMR, queilite granulomatosa de Miescher e as manifestações orais da sarcoidose e da doença de Crohn.

O achado histológico de granulomas na biópsia labial não distingue a SMR das outras doenças granulomatosas.

Raramente, a sarcoidose pode manifestar-se sob a forma localizada de edema labial. No entanto, as manifestações orais de sarcoidose, frequentemente, coincidem com sinais e sintomas sistémicos e consistem em nódulos focais, ao contrário de um edema difuso sem sintomas acompanhantes observado no caso clínico descrito. Por outro lado, histologicamente os granulomas na sarcoidose tendem a coalescer e a não se dispersar no tecido conjuntivo edematoso. Paralelamente, não existem alterações nos exames complementares efectuados, nomeadamente a enzima de conversão da angiotensina, função renal, cálcio sérico e urinário, telerradiografia de tórax e provas de função respiratória, o que permite excluir esta hipótese diagnóstica^{40, 41}.

Alguns autores referem o edema labial como manifestação oral, rara, da doença de Crohn que surge, maioritariamente, após o diagnóstico da patologia intestinal ou em simultâneo com o início dos sinais e sintomas gastrintestinais e sistémicos. A queilite granulomatosa ocorre em 0,5% dos doentes com doença de Crohn. Paralelamente têm vindo a aparecer relatos de casos de queilite granulomatosa

como sintoma inicial desta patologia. Alguns autores defendem que se possa tratar da mesma entidade clínica em diferentes estadios de evolução da doença. Outros estudos sugerem que a doença de Crohn e a SMR, apesar do idêntico envolvimento granulomatoso, não terão factores etiológicos comuns. Uma revisão casuística recente de 13 doentes com queilite granulomatosa sob vigilância durante um período médio de 8.2 anos, mostrou uma reduzida probabilidade destes doentes desenvolverem doença de Crohn. Deste modo, os autores concluem não ser justificável informar os doentes sobre a possibilidade de eventualmente virem a ter doença de Crohn e na ausência de queixas gastrintestinais não devem ser submetidos à respectiva investigação, dado que não é consensual esta associação. Neste momento, os achados clínicos e laboratoriais do caso clínico descrito não suportam a hipótese diagnóstica de Doença de Crohn^{6, 7, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49}.

A exclusão de todas as hipóteses diagnósticas anteriores, assim como a coexistência de língua escrotal e hipertrofia gengival com queilite granulomatosa, vai além do diagnóstico de queilite de Miescher, enquadrando-se numa forma oligossintomática da SMR.

Nesta síndrome a primeira manifestação é, habitualmente, um edema oro-facial difuso agudo envolvendo, sobretudo, o lábio superior que regride completamente em horas ou dias, colocando-se o angioedema como diagnóstico diferencial. O edema é de consistência firme, elástica, sem sinal de *godet*, recorrente de forma irregular, até que uma infiltração permanente se instala e o edema torna-se firme e persistente^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7}. Todas estas características são sobreponíveis com o caso clínico descrito. O exame anátomo-patológico da biópsia labial mostrou as alterações histológicas compatíveis com queilite granulomatosa. Por outro lado, a literatura descreve que na maioria dos casos a língua escrotal ou plicata é detectada, apenas, no momento do exame clínico e raramente é possível precisar o

seu início, facto este constatado no doente apresentado.

Assim, a presença de edema orofacial histologicamente típico (sinal de 1ª ordem) associado a língua plicata (sinal de 2ª ordem) permite incluir este caso clínico no grupo de SMR incompleto A ou certo, segundo a classificação de Hornstein et al¹³ (Quadro 2). A tentativa de estabelecer uma eventual etiologia extrínseca, revelou-se negativa em todos os exames complementares efectuados, nomeadamente laboratoriais, testes cutâneos e provas de provocação oral.

Como a etiologia do SMR permanece desconhecida, múltiplas tentativas terapêuticas têm sido efectuadas, a maioria das quais com sucesso limitado ou benefício transitório: antibióticos (penicilina, tetraciclina, eritromicina, clindamicina), anti-inflamatórios, anti-histamínicos, corticóides (orais e intra-lesionais) e outros fármacos, como clofazimina, danazol, hidroxicloroquina, sulfasalazopiridina e metronidazol, dietas de eliminação de possíveis alergénios e outras terapêuticas, nomeadamente radioterapia, fisioterapia facial, electroestimulação e laser. Tratamento com sulfasalazina, cotrimoxazol, azatioprina e ciclosporina tem tido resultados desfavoráveis.

Em alguns estudos a clofazimina, fármaco utilizado no tratamento da hanseníase, tem sido considerado eficaz na queilite granulomatosa. Actua, principalmente, sobre o componente edematoso dos surtos de agudização e, mais lenta e incompletamente, sobre infiltração inflamatória residual, mas o seu mecanismo de acção é desconhecido, parecendo interferir no processo de fagocitose^{25,26}.

A talidomida, também utilizada no tratamento da hanseníase, é um potente inibidor do TNF α (factor de necrose tumoral tipo a), fundamental no processo fagocitário, promovendo resultados favoráveis em alguns casos. A sua acção terapêutica deriva, provavelmente, da possibilidade do TNF α estar envolvido na patogénese da SMR, uma vez que a histologia das lesões mostra a presença de intenso

processo fagocitário, caracterizado pelo desenvolvimento de granulomas de células epitelióides²⁷.

O metronidazol, também, tem sido referido como uma boa alternativa terapêutica em casos isolados^{28, 29, 30}.

Dadas as evidências, maioritariamente, consensuais de haver uma patogénese imunológica^{5, 18, 22} subjacente a esta síndrome e que seria responsável pela reacção inflamatória crónica, torna a corticoterapia a alternativa terapêutica mais eficaz. Os corticóides intralesionais (acetonido de triamcinolona) têm tido resultados muito favoráveis mas, por vezes, temporários, sendo necessário múltiplas injeções durante meses ou anos³⁰. A corticoterapia sistémica (metilprednisolona, prednisona, prednisolona) promove não só a redução do edema em poucos dias, como a prevenção da sua persistência^{3, 4, 31, 32, 33}. Em conformidade com os resultados favoráveis referidos na literatura^{2, 4, 25, 31, 33}, no caso descrito observou-se uma resolução completa do edema oro-facial, sem recidivas durante os 12 meses subsequentes à suspensão da terapêutica.

No entanto, em alguns casos, os tratamentos conservadores não são suficientes para reduzir o edema de forma aceitável pelo doente, sendo necessário recorrer á redução cirúrgica. Esta última alternativa deverá ser aplicada, apenas, em situações de disfiguração marcada e numa fase quiescente do edema com envolvimento labial (queiloplastia) e/ou ocular (blefaroplastia). Aquando da queiloplastia é recomendado o tratamento corticóide intralesional peri e pós-operatório para prevenir as recidivas^{33,34}.

A paralisia facial periférica é, frequentemente, auto-limitada, não sendo conhecido ou indicado qualquer tratamento específico. Alguns autores defendem ser necessário recorrer à corticoterapia sistémica ou, eventualmente, uma descompressão cirúrgica do tronco nervoso, no seu trajecto temporal ou ao nível do orifício estílo-mastoideu, se a paralisia se mantiver apesar do intenso tratamento anti-inflamatório.

No entanto, a própria natureza inflamatória desta afecção, predispõe para recorrências, sendo fundamental em cada uma delas excluir causas relevantes ou doenças associadas se houver outros sintomas acompanhantes não incluídos no quadro clínico da SMR.

CONCLUSÃO

A SMR deve ser considerada no diagnóstico diferencial do edema orofacial recorrente, eventualmente associado a manifestações neurológicas ou dermatológicas, embora a tríade clássica seja menos frequente. Assim, o imunoalergologista ao investigar um angioedema deve pensar noutras causas de edema muco-cutâneo, incomuns mas, por vezes, tratáveis. Das diversas tentativas terapêuticas da SMR descritas na literatura, os corticóides sistémicos parecem ser o tratamento com maior eficácia, não só na resolução da situação como na prevenção de recidivas, tal como se tem verificado no caso clínico descrito. O diagnóstico e tratamento precoces podem minimizar as repercussões físicas e psicológicas da granulomatose orofacial, sobretudo em doentes jovens.

BIBLIOGRAFIA

1. Van der Waal RIF, Schulten EAJM, Van der Scheur MR et al. Cheilitis granulomatosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15: 519-523.
2. Worsaae N, Christensen KC, 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 Pathol*. 1982; 54: 404-413.
3. Rogers RS. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis. *Clin Mayo*. 1996; 14(2): 371-9.
4. Zimmer WM, Rogers RS, Reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from literature. *Oral Surg Med Oral Pathol*. 1992; 74: 610-619.
5. Marques C, Machado A, Poiães Batista A. Macroqueilites e síndrome de Melkersson-Rosenthal. Revisão de 19 casos. *Act Med Port*. 1994; 7: 533-540.
6. van der Waal RI, Schulten EA, van der Meij EH et al. Cheilitis granulomatosa: overview of 13 patients with long term follow-up-results of management. *Int J Dermatol*. 2002; 41(4): 225-9.
7. Sciubba JJ, Said-Al-Naief N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases. *J Oral Pathol Med*. 2003; 32(10): 576-85.
8. Worsaae N, Pindborg JJ. Granulomatous gingival manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1980; 49(2): 131-8.
9. Shapiro M, Peters S, Spinelli HM. Melkersson-Rosenthal syndrome in the periocular area: a review of the literature and case report. *Ann Plast Surg*. 2003; 50(6): 644-8.
10. Chen C, Huilgol SC, James C, Selva D. Melkersson-Rosenthal presenting with upper lid edema and facial palsy. *Can J Ophthalmol* 2002; 37(6): 361-3.
11. Mignona MD, Fedele S, Lo Russo, Lo Muzio L. The multiform and variable patterns of onset of orofacial granulomatosis. *J Oral Pathol Med*. 2003; 32(4): 200-5.
12. Rosen TD. Melkersson-Rosenthal syndrome presenting as a new daily persistent headache: relief with dapsone. *Cephalalgia*. 2001. 21(9): 924-5.
13. Hornstein OP, Stosiek N, Schönberger A, Meisel-Stosiek M. Klassifikation und klinische variationsbreite des Melkersson-Rosenthal syndromes. *Z Hautkr* 1987; 62: 1453-1475.
14. Keane JR. Melkersson's syndrome associated with syphilis. *J Clin Neuroophthalmol*. 1988; 8(4): 249-53.
15. Liu H, Zhen L, Liu H. Spirochetes-the possible etiological factor of the cheilitis granulomatosa. *Chin Med Sci. J* 2001; 16(1): 52-5.
16. Tadokoro T, Ozawa K, Muso Y et al. Melkersson-Rosenthal syndrome caused by saprodonia: a case report. *J Dermatol*. 2003; 30(9): 679-82.
17. Armstrong DK, Biagioni P, Lamey PJ, Burrows D. Contact hypersensitivity in patients with orofacial granulomatosis. *Am J Contact Dermatol*. 1997; 8(1): 35-8.
18. Levy FS, Bircher AJ, Buchner AS. Delayed-type hypersensitivity to cow's milk protein in Melkersson-Rosenthal syndrome: coincidence or pathogenic role? *Dermatology*. 1996; 192(2): 99-102.
19. Pryce DW, King CM. Orofacial granulomatosis associated with delayed hypersensitivity to cobalt. *Clin Exp Dermatol*. 1990; 23(23 Pt 1): 444-50.
20. Rönblom L, Sjöberg O, Evrin PE, Nethander G. Phenotypes of peripheral blood leukocytes in Melkersson-Rosenthal syndrome. *Acta Derma Venereol (Stockh)*. 1988; 68: 154-8.
21. Meisel-Stosiek M, Hornstein OP, Stosiek N. Family study on Melkersson-Rosenthal syndrome. Some hereditary aspects of

- the disease and review of literature. *Acta Derm Venereol.* 1990; 70(3): 221-6.
22. Bello Gonzalez C, Pinar Manzanet JM, Carravilla Parra JR et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: report of familial case. *An Med Interna.* 2002; 19(8): 412-4.
23. Smeets E, Fryns JP, Van den Berghe H. Melkersson-Rosenthal syndrome and de novo autosomal t(9;21) (p11; p11) translocation. *Clin Genet.* 1994; 45(6): 323-4.
24. Stosiek N, Birolleau S, Capesius C, Horstein OP. Cronicité et incertitudes diagnostiques du syndrome de Melkersson-Rosenthal. Analyse des modalités évolutives de cinq cas. *Ann Dermatol Venereol.* 1992; 119: 635-8.
25. Podmore P, Burrows D. Clofazimine-an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 173-8.
26. Fabeiro JM, Caeiro JL, Zulaica A et al. Queilitis granulomatosa (síndrome de Melkersson-Rosenthal): tratamiento con clofazimina. *Actas Dermo-Sif.* 1990; 81: 869-71.
27. Medeiros M Jr, Araujo MI, Guimaraes NS, Freitas LA, Silva TM, Carvalho EM. Therapeutic response to thalidomide in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case report. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88(4): 421-4.
28. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 629-30.
29. Bastida J, Villanueva V, Hernández E et al. Queilitis granulomatosa tratada con metronidazol. *Actas Dermo-Sif.* 1998; 89(5): 259-63.
30. Fernández MM, Prieto MA, González IR, Pérez PM, Sambucety PS. Queilitis granulomatosa: respuesta al tratamiento con metronidazol. *Actas Dermo-Sif.* 2002; 93(3): 187-9.
31. Kesler A, Vainstein G, Gadoth N. Melkersson-Rosenthal syndrome treated by methylprednisolone. *Neurology* 1998; 51: 1440-1.
32. Pérez-Calderón R, Gonzalo-Garijo MA, Chaves A, Argila D. Queilitis granulomatosa of Melkersson-Rosenthal syndrome: treatment with intralesional corticosteroid injections. *Allergol Immunopathol.* 2004; 32(1); 36-8.
33. Camacho F, Garcia-Bravo B, Carrizosa A. Treatment of Miescher's cheilitis granulomatosa in Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(6): 546-9.
34. Oliver DW, Scott MJL. Lip reduction cheiloplasty for Miescher's granulomatous macrocheilitis (Cheilitis granulomatosa) in childhood. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27: 129-31.
35. Litvyakova L, Bellanti JA. Orofacial edema: a diagnostic and therapeutic challenge for the clinician. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84: 188-192.
36. van Dellen RG, Maddox DE, Dutta EJ. Masqueraders of angioedema and urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 88: 10-15.
37. Millar MM, Patterson R. A patient referred for evaluation of angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 140-42.
38. Geller M. Association of chronic localized angioedema of the tongue with hepatitis B. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998; 81: 96 (letter to the editor).
39. Connelly TJ, Kauh YC, Luscombe HA, Becker G. Leukemic macrocheilitis associated with hairy-cell leukemia and the Melkersson-Rosenthal syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 14(2 Pt 2): 353-8.
40. Van Maarsseveen AC, van der Waal I, Stam J et al. Oral involvement in sarcoidosis. *Int J Oral Surg.* 1982; 11: 21-29.
41. Bourgeois-Droin C, Havard S, Granier F et al. Granulomatous cheilitis in two children with sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 29: 822-824.
42. Dupuy A, Cosnes J, Revuz J et al. Oral Crohn disease. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 439-442.
43. Kano Y, Shiohara T, Yagita A, Nagashima M. Association between cheilitis granulomatosa and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 801.
44. Lloyd DA, Payton KB, Guenther L, Frydman W. Melkersson-Rosenthal syndrome and Crohn's disease: one disease or two? Report of a case and discussion of literature. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 18(3): 213-7.
45. van de Scheur MR, van der Waal RI, Volker-Dieben HJ et al. Orofacial granulomatosis in a patient with Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(5): 952-4.
46. Talbot T, Jewell L, Schloss E et al. Cheilitis antedating Crohn's disease: case report and literature update. *J Clin Gastroenterol.* 1984; 6: 349-354.
47. Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T et al. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in a adolescent. *Dermatology.* 2003; 206: 273-278.
48. Plauth M, Jenss H, Meyle J: Oral manifestations of Crohn's disease An analysis of 79 cases. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13: 29-37.
49. Scully C, Cochran KM, Russel RI et al. Crohn's disease of mouth: An indicator of intestinal involvement. *Gut.* 1982; 23: 198-201.