

MACROQUEILITES E SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL.

REVISÃO DE 19 CASOS*

C. MARQUES, A. MACHADO, A. POIARES BAPTISTA

Clínica de Dermatologia e Venereologia. Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra.

RESUMO

O Síndrome de Melkersson-Rosenthal (S.M.R.) é uma entidade rara e de etiologia desconhecida, caracterizada pela tríade de sinais constituída por um edema oro-facial recorrente que envolve predominantemente os lábios (macroqueilite), parésia facial periférica intermitente e língua escrotal. A macroqueilite de Miescher é, para alguns autores, uma forma monossintomática deste síndrome. Revêm-se os processos clínicos de 19 doentes (8 homens e 11 mulheres), seguidos na Clínica de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 1966 e 1992 com macroqueilite crónica ou recorrente que não pôde ser atribuída a qualquer processo infeccioso, alérgico, maligno ou sistémico. A tríade completa estava presente em 4 casos (21%) e a associação de 2 sinais em 3 (16%) (macroqueilite + língua escrotal em 2 e macroqueilite + parésia facial em 1). Infiltração oro-facial recorrente ou persistente ocorreu isoladamente em 12 doentes (63%). A macroqueilite atingiu principalmente o lábio superior (11 casos), coexistindo infiltração da região geniana em 10 doentes (pareite) e, menos frequentemente, do nariz (3), mento (1), palpebra (1), fronte (1) e mucosa jugal (1). Parésia facial periférica ocorreu em 5 doentes (26%) e foi o 1º sinal em um. Língua escrotal foi encontrada em 6 pacientes (32%). Foram realizadas biópsias do lábio atingido em 17 doentes, 8 das quais mostraram os típicos pequenos granulomas linfoepitelióides e gigantocelulares sem necrose (queilite granulomatosa). Os tratamentos mais eficazes, embora de forma transitória, foram a corticoterapia sistémica e a clofazimina, principalmente sobre o componente edematoso das recorrências. A sulfona, talidomida e queiloplastia não foram eficazes.

SUMMARY

Macrocheilitis and Melkersson-Rosenthal. A review of 19 cases.

Melkersson-Rosenthal syndrome is an uncommon condition of unknown cause. The classical triad includes recurrent orofacial oedema involving predominantly the lips (macrocheilitis), intermittent peripheral facial palsy and scrotal tongue. Some authors consider Miescher's cheilitis as a monosymptomatic form of the syndrome. Nineteen cases (11 females and 8 males) of macrocheilitis seen at the Dermatologic Clinic, University of Coimbra, between 1966 and 1992, are reviewed. The complete triad of signs was present only in 4 patients (21%) and two features of the classic triad in 3 (16%) (macrocheilitis and lingua plicata in two; macrocheilitis and facial palsy in one). Twelve patients had only recurrent or persistent orofacial swelling. All 19 patients had macrocheilitis. Less commonly, the cheek, nose, forehead, eyelid, chin and buccal mucosa were also involved. Peripheral facial paralysis was present in 5 cases (26%), and scrotal tongue occurred in 6 (32%). Lip biopsies, performed in 17 patients, revealed the typical pathologic picture of granulomatous cheilitis only in 8 cases. Systemic corticosteroids and clofazimine were the most efficacious treatment.

* Trabalho apresentado na reunião da S.P.D.V. em 6 de Novembro de 1993

INTRODUÇÃO

O síndrome de Melkersson-Rosenthal (S.M.R.) é uma entidade pouco frequente, caracterizada na sua forma completa por edema oro-facial recorrente ou persistente envolvendo predominantemente os lábios, parésia facial periférica recidivante e língua escrotal¹. A tríade completa é rara, sendo o edema labial o sinal mais frequente e ao mesmo tempo mais característico². Alguns autores consideram a macroqueilite granulomatosa de Miescher como a forma monossintomática do S.M.R.³ e, formas oligossintomáticas, a combinação de dois sinais da tríade clássica¹.

Deve-se a Melkersson a primeira descrição, em 1928, de um doente com edema labial crónico e parésia facial esquerda, que evoluía por surtos, sugerindo haver uma relação entre ambos os sinais. Três anos depois, Rosenthal observa mais 5 doentes com idêntica sintomatologia, 4 dos quais tinham também uma língua escrotal. Só em 1949, Luchér propõe para a entidade constituída pela referida tríade sintomática, o nome de síndrome de Melkersson-Rosenthal^{1,4,5}.

O S. M. R. manifesta-se em geral entre a 2ª e a 4ª década de vida, sem predomínio de sexo ou raça¹⁻⁴. Embora a infiltração oro-facial esteja habitualmente confinada aos lábios, por vezes é atingida a região geniana (macropareíte) e, menos frequentemente a fronte, o nariz, as pálpebras ou o mento⁵. O envolvimento oral pode incluir a língua, as gengivas e as mucosas jugal e palatina^{3,6}. Estas lesões caracterizam-se histologicamente pela presença de um infiltrado linfo-epitelióide não necrosante que segundo Grosshans et al.², é patognomónico quando realiza o aspecto (inconstante) de *endovascularite epitelióide obliterante*. Esta particularidade histológica, está na origem da integração no quadro do S.M.R., de manifestações extra-cefálicas, nomeadamente de postites e vulvites granulomatosas^{7,8}.

Sintomas oro-faciais neuro-vegetativos, de carácter recorrente, como os distúrbios da secreção salivar ou lacrimal, nevralgia do trigémeo ou cefaleias do tipo *migraine* são observados em mais de 80% dos doentes numa série de Stosiek et al.⁹ e parecem ser úteis no reconhecimento de formas incompletas do S.M.R..

A etiologia desta afecção é desconhecida, embora algumas teorias tenham sido avançadas, sugerindo causas infecciosas, alérgicas ou hereditárias^{1,2,4}.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram revistos os processos clínicos de 19 doentes, seguidos no Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra entre 1966 e 1992, com o diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal ou de macroqueilite de Miescher, cinco dos quais já publicados¹⁰⁻¹⁴ e classificámo-los de acordo com as formas clínicas de apresentação. Registou-se a idade de início e a duração da afecção, os antecedentes pessoais e familiares, as doenças associadas, os tratamentos efectuados a cada paciente e os seus resultados. Foram revistas as preparações histológicas de biópsias realizadas em 17 doentes.

O principal critério de diagnóstico foi um edema oro-facial crónico ou recorrente que não pôde ser atribuído a qualquer processo infeccioso, alérgico, neoplásico ou a doença sistémica. Não considerámos obrigatória a presença de um infiltrado granulomatoso no exame histopatológico, pois esta imagem típica é por vezes encontrada apenas em cortes seriados ou após biópsias múltiplas^{1,6}, que não foram por nós realizados.

RESULTADOS

Dos 19 doentes estudados (18 de raça euro-caucasóide e um de raça negra), 11 eram do sexo feminino e 8 do sexo masculino, com idades variando entre 9 e 59 anos (média de 38). O primeiro sinal surgiu em média aos 33 anos (30 nos homens e 35 nas mulheres) (Fig. 1), variando entre os 6 e os 59 anos. O intervalo entre o aparecimento do 1º sinal e a 1ª consulta de dermatologia variou entre 2 meses e 34 anos (média de 5 anos).

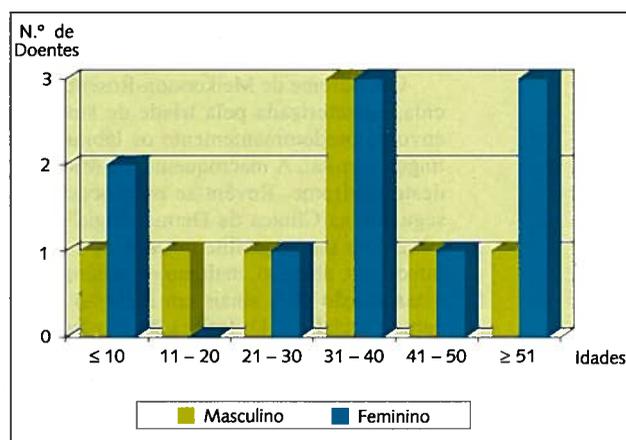


Fig. 1 – Distribuição etária do primeiro sinal

Dividimos os doentes em 4 formas de apresentação clínica, de acordo com a presença (ou referência a antecedentes) de sinais do S.M.R. (Quadro 1). Assim, em apenas 4 doentes (21%) observámos a tríade clássica completa com macroqueilite, parésia facial periférica e língua escrotal. Macroqueilite associada a língua escrotal foi observada em dois pacientes (11%) e macroqueilite com parésia facial periférica em um (5%). A associação de língua escrotal e parésia facial não foi por nós observada. Nenhum sinal predominou em relação aos restantes como 1ª manifestação do síndrome. Dos 5 pacientes (26%) com macroqueilite e parésia facial, ambos os sinais surgiram simultaneamente num deles. Nos outros 4, um intervalo de respectivamente 10, 11, 20 e 23 anos (média de 16) mediou entre o 1º surto de cada um desses sinais. O início da língua escrotal não era indicado pelos doentes com muita precisão, devido à sua benignidade e ausência de sintomas subjectivos.

Edema oro-facial crónico ou recidivante, não acompanhado dos restantes sinais da tríade clássica foi observado em 12 doentes (63%).

Manifestações clínicas:

A *macroqueilite* (Fig. 2) foi o sinal predominante, observado em todos 19 casos estudados. Atingiu o lábio



Fig. 2 – Macroqueilite do lábio superior

QUADRO 1 – Formas de apresentação clínica

SINAIS CLÍNICOS	DOENTES	
	N.º	%
Macroqueilite + Parésia facial + Língua escrotal	4	21
1.º Sinal :		
- Macroqueilite	1	
- Parésia facial	1	
- Língua escrotal	1	
- Ed. oro-facial+Par. facial	1	
Macroqueilite + Língua escrotal	2	11
1.º Sinal :		
- Macroqueilite	1	
- Língua escrotal	1	
Macroqueilite + Parésia facial	1	5
1.º Sinal :		
- Macroqueilite	1	
Macroqueilite (isoladamente)	12	63

superior em 11 (58%), o lábio inferior em 3 (16%) e ambos em 5 (26%). Simultaneamente à macroqueilite, observámos infiltração da região geniana (macropareíte) em 10 doentes (53%), dois deles bilateralmente. Em 3 havia infiltração do nariz e, noutros 4, respectivamente da fronte (metopite), palpebra (blefarite), mento e mucosa jugal.

Na maioria dos casos, os sinais oro-faciais não foram acompanhados de sintomas subjectivos. No entanto, 3 referiam hiperestésias, 3 hipostésias, um parestésias e outro prurido. Um doente, devido à importante infiltração bi-labial (e também às parésias faciais) tinha grande perturbação da mastigação e da articulação das palavras.

Parésia facial periférica (Fig. 3) ocorreu em 5 doentes (26%), de forma recorrente, unilateralmente em 3 casos e, alternadamente à esquerda e à direita em 2. Foi o sinal inaugural do síndrome em apenas dois pacientes. Um doente, com a primeira parésia facial aos 21 anos de idade, só 18 anos depois e após 3 recorrências, refere o primeiro surto de macroqueilite.

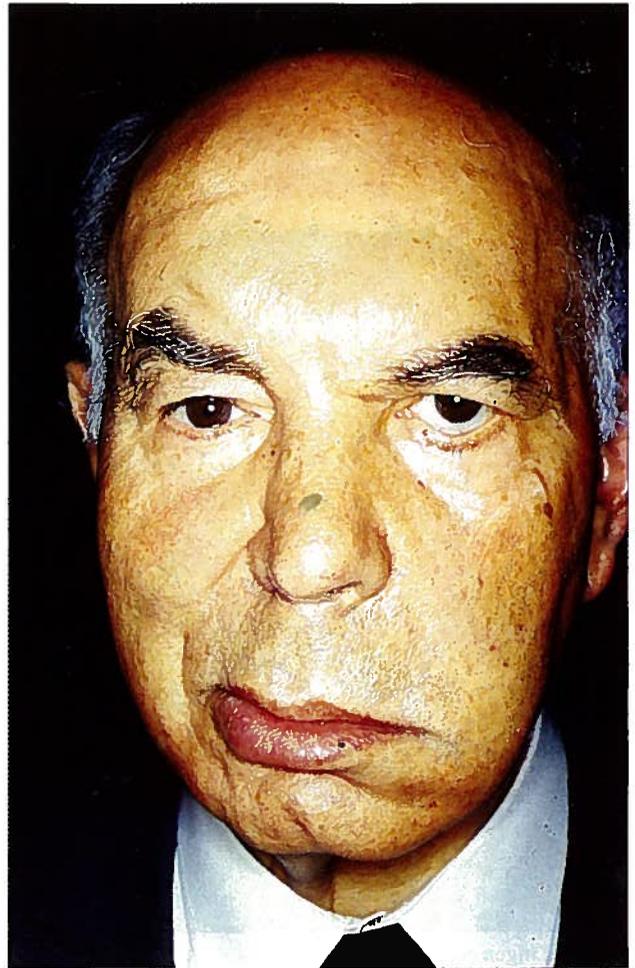


Fig. 3 – Paralisia facial esquerda

Observámos **língua escrotal** (Fig. 4) em 6 doentes (32%), a qual foi o sinal de apresentação do síndrome em 2. Um destes casos, com início aos 15 anos de idade, teve 9 anos depois a primeira parésia facial e só passados 32 anos surge a macroqueilite.

Nenhum paciente referiu sintomatologia subjectiva lingual e, talvez por isso, lhes foi difícil afirmar o seu início. Um doente com língua escrotal aparentemente congénita (e com o 1.º surto de macroqueilite aos 6 anos de idade), refere que um seu irmão tem também a língua com iguais características faltando-lhe, no entanto, os restantes sinais do S.M.R..

Doenças associadas:

Em 6 casos não foi detectada qualquer patologia associada. Os restantes 13 doentes (68%) sofriam de sinusite crónica e/ou cáries dentárias graves. De referir ainda a relativa frequência de sintomatologia do foro neurológico e/ou neuro-vegetativo, principalmente cefaleias do tipo *migraine* (16%) (Quadro 2).

Exames complementares:

Em 15 casos não foram encontradas alterações dos exames laboratoriais. Contudo, em 4 doentes, há a assinalar isoladamente arritmia (E.C.G.); leucocitose com linfocitose e eosinofilia e aumento da V.S.; proteína C reactiva positiva; hipoalbuminemia e elevação das δ_1 , δ_2 e δ -globulinas.



Fig. 4 - Língua escrotal

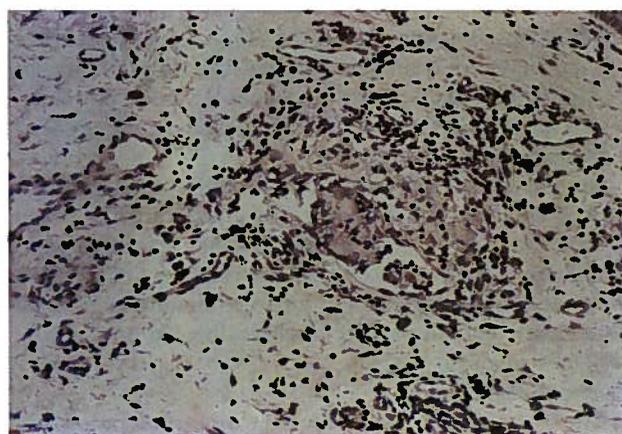


Fig. 5 - Granuloma linfo-epitelióide infiltrando a parede de um vaso e estreitando o seu lúmen (endovascularite epitelióide obliterante)

A intradermoreacção à tuberculina foi positiva em 10 dos 11 doentes testados. A TASO foi positiva em 2 casos e os valores da calcemia e/ou da SACE foram sempre normais.

Histopatologia:

Em 17 doentes foram realizadas biópsias do lábio envolvido: em 8 (47%), seis dos quais com edema

QUADRO 2 - Doenças associadas

Sinusite	4
Cáries dentárias	4
Sinusite + cárie dentária	5
Poliartralgias	4
Cefaleias	3
Espinha bífida + Enurese noct.	1
Parésia do n. cubital	1
Acroparestesias	1
Neurose histérica	1
Hipertensão arterial	1
Obstipação crónica	1
Angioma da mucosa geniana	1
Psoríase	1

oro-facial isolado, um com a tríade completa e outro associando edema oro-facial e língua escrotal, verificou-se a presença na derme de pequenos granulomas linfo-epitelióides e gigante-celulares sem necrose (queilite granulomatosa). Num destes casos, observou-se infiltração da parede de um pequeno vaso e conseqüente estreitamento do lúmen vascular (*endovascularite epitelióide obliterante*) (Fig. 5). Um infiltrado linfo-plasmocitário e histiocitário, mais acentuadamente perivascular, inespecífico foi observado em 2 pacientes com a tríade sintomática, em um que associava edema oro-facial e língua escrotal e em 6 apenas com infiltração oro-facial.

Em todos os casos havia variável vasodilatação e edema da derme superficial. Não foram observadas alterações epidérmicas.

Tratamento:

Os tratamentos mais frequentemente efectuados e que simultaneamente se revelaram também os mais eficazes, foram a clofazimina e a corticoterapia oral, independentemente da forma de apresentação clínica.

A clofazimina foi prescrita a 5 pacientes, na dose de 100 mg/dia durante 2 a 6 semanas, passando depois a 100 mg 3 vezes por semana. Apenas um não beneficiou com este tratamento, verificando-se nítida redução do edema oro-facial nos outros 4 doentes. Um paciente iniciou o tratamento com três tomas semanais e a resposta terapêutica foi mais tardia e incompleta que nos restantes.

Em dois doentes, observou-se intensa pigmentação cutânea castanho-alaranjada, nas áreas foto-expostas que levou à auto-suspensão da clofazimina. Não foram registados outros efeitos colaterais.

Nove doentes fizeram corticoterapia sistémica, com doses iniciais variando entre 10 e 50 mg/dia durante 2 a 4 semanas, até se obter melhoria clínica, o que foi observado em todos eles, seguido de redução lenta em várias semanas.

Quer com um, quer com outro fármaco, o benefício foi quase sempre transitório, incompleto e predominantemente sobre o componente edematoso da fase aguda dos surtos de tumefacção oro-facial. Em relação à infiltração crónica e residual que permanecia entre os surtos,

a sua eficácia foi menos evidente. Embora de forma menos intensa e menos frequente, os doentes continuaram a fazer surtos de agudização do edema oro-facial durante o tratamento.

Dois doentes foram medicados respectivamente com sulfona e talidomida, ambos na dose de 100 mg/dia, sem melhoria.

Um paciente foi submetido a auto-soroterapia (em doses progressivas até 1 cc, num total de 20 injeções), sem melhoria mas, cujos surtos cediam à corticoterapia oral.

Foi realizada queiloplastia de redução do lábio atingido, seguido de corticoterapia intra-lesional num doente que, rapidamente recidivou.

Tripsina + quimiotripsina foi utilizada isoladamente e sem melhoria em 3 doentes e, associada aos corticóides ou à clofazimina em 4, aparentemente sem qualquer vantagem.

Os 13 doentes com sinusite crónica e/ou cáries dentárias, foram submetidos respectivamente a antibioterapia e/ou a tratamentos dentários que não melhoraram o edema oro-facial.

DISCUSSÃO

Este estudo confirma que o síndrome de Melkersson-Rosenthal pode surgir em todas as idades, com uma incidência máxima entre a 2ª e a 4ª década de vida, sem predomínio de sexo ou raça¹⁻⁴. Hornstein¹⁵ refere que o início do síndrome ocorre mais frequentemente na primeira, segunda e sexta décadas. Inicia-se habitualmente por uma parésia facial ou, mais frequentemente, por um surto de edema labial, com recidivas frequentes e remissões por vezes longas e completas, antes que estes sinais se tornem permanentes. A língua escrotal é quase sempre descoberta apenas no momento do exame clínico e raramente é possível precisar o seu início⁵.

A clássica tríade do S.M.R. é relativamente rara, ocorrendo entre 18 e 70% dos casos, em diferentes séries^{1,3}. Apenas quatro (21%) dos nossos doentes tiveram os 3 sinais. A maioria dos casos foram formas incompletas da doença.

O edema oro-facial, à semelhança de outras séries^{1,3,5}, foi observado em todos os nossos casos, provavelmente porque, na ausência deste sinal, o diagnóstico de S.M.R. não é validamente colocado². É de consistência firme, elástica, *sem sinal do godet*, evoluindo por surtos, por vezes unilaterais³, durante dias ou semanas, chegando a atingir duas a três vezes o tamanho do lábio normal¹⁶, até que uma infiltração permanente se instala. Verificámos ainda que é mais frequente a localização ao lábio superior (84%) que ao inferior ou à região geniana (onde mais frequentemente é unilateral ou assimétrica), fronte, palpebras, mento ou mucosa oral.

Excepcionalmente, foram descritas localizações extra-cefálicas, nomeadamente nos órgãos genitais externos, sob a designação de vulvite crónica hipertrófica⁸ e de vulvite ou postite granulomatosa⁷.

A parésia facial periférica atinge em média 20 a 30% dos casos^{3,4,16}, embora existam séries onde este sinal ronda os 50%¹, tem geralmente um carácter recidivante,

de instalação súbita ou, menos frequentemente, de modo gradual em 24 a 48 horas e clinicamente é indistinguível da parésia de Bell^{2,17}. Sem predomínio de sexo, pode preceder, ser contemporâneo ou suceder as manifestações edematosas oro-faciais. Na maioria dos casos é unilateral, correspondendo (embora nem sempre) ao lado da infiltração oro-facial e, mais raramente, é bilateral. Regreda em poucas semanas, por vezes incompletamente e, raramente deixa sequelas^{1,3,18}. Apenas um dos nossos doentes apresenta um lagofthalmos importante por retracção dos músculos faciais paralisados.

A língua escrotal parece ser o menos importante e menos específico dos três sinais clássicos^{1,2,4,9}. Foi observada em menos de um terço dos nossos doentes, um dos quais de carácter familiar. Um estudo controlado encontrou uma língua escrotal em 13% de uma população não seleccionada⁹. Esta incidência parece, no entanto, variar com a idade¹: 0,37% antes dos 10 anos e rondando os 17% após os 70 anos. Por este motivo, há autores que não a consideram como um sinal cardinal, mas mais como um sinal a favor do S.M.R.^{2,9}.

Outros sintomas, principalmente do foro neuro-vegetativo, têm sido mais inconstantemente associados ao S.M.R., onde parecem ser integráveis apenas na presença dos sinais cardinais da tríade clássica. São principalmente cefaleias do tipo *migraine* (como em 16% dos nossos doentes), perturbações da secreção lacrimal ou salivar, hiperacusia, acufenos, nevralgia do trigémio, disgeusia, hiperhidrose palmar, acroparestesias, alterações do E.E.G., sinais meníngeos ou de meningoencefalite transitórios, etc.. Mais raramente, também alterações psiquiátricas (perturbações do humor, estados psicóticos reversíveis), oftalmológicas (nevrite retrobulbar, ambliopia temporária, anisocória, diplopia, síndrome de Horner) entre outras (diarria, crises asmáticas, etc.), têm sido descritas associadas ao S.M.R.^{1,2,4,9,19,20}, aparentemente resultando de distúrbios de outros pares craneanos (para além do nervo facial) e/ou do sistema nervoso autónomo⁴.

Estas alterações foram referidas por 47% dos nossos 19 doentes, independentemente de se tratarem de formas completas ou incompletas. De referir que um deles tinha uma espinha bífida, enurese nocturna e desenvolveu uma paralisia do nervo cubital. Um outro doente desenvolveu numerosas e violentas crises de neurose histérica.

Stosiek et al.⁹ encontraram em mais de 80% dos seus doentes, perturbações neuro-vegetativas recidivantes da região cranio-facial, designando-os de sintomas *minores*, que teriam um papel essencial no estabelecimento do diagnóstico de formas incompletas do síndrome. Assim, o aparecimento de parésia facial periférica num doente com uma língua escrotal, deverá fazer pensar num S.M.R. oligossintomático, na presença destes sintomas *minores*, que deverão ser sistematicamente pesquisados.

Devido à multiplicidade e diversidade de sintomas que podem ser observados no S.M.R., é de grande interesse o estabelecimento de critérios que permitam fazer o seu diagnóstico. Se inicialmente foi considerada obrigatória a tríade sintomática originalmente descrita, posteriormente têm sido descritas formas abortivas, incompletas ou

oligossintomáticas. Foi proposta uma classificação em diferentes sub-grupos, de acordo com a presença de sintomas, divididos em três ordens de importância (Quadro 3)²¹:

- Sintomas de 1ª ordem: paralisia facial periférica, edema labial (ou extra-labial) com aspecto histológico típico.
- Sintomas de 2ª ordem: língua escrotal, edema labial ou extra-labial não típicos, lesões de nervos cranianos além do VII (III, V, oculo-motor), perturbações funcionais nervosas centrais transitórias, cefaleias tipo *migraine*.
- Sintomas de 3ª ordem: sintomas vegetativos oro-faciais (afectando a lacrimação, salivação ou sudoração facial) ou extra-faciais (acrocianose, náusea, crises de tetania ...) e sintomas psiquiátricos (disforias síncronas com os surtos edematosos).

Segundo estes autores^{9, 21}, em média apenas 8% dos doentes apresentam o quadro clínico clássico (tipo completo), enquanto que 66% são classificados com *certos* (tipo incompleto A) ou *prováveis* (tipo incompleto B). Os restantes doentes são classificados na categoria de casos *duvidosos* (tipo incompleto C) ou *por provar* (tipo incompleto D).

O diagnóstico do S.M.R. é antes de tudo clínico. O único exame complementar com alguma especificidade é a histopatologia. Para Grosshans et al.², é patognomónico a presença na derme, hipoderme ou corion da mucosa, de pequenos granulomas linfo-epitelióides sem necrose, embainhando os vasos venozos e/ou linfáticos, infiltrando as suas paredes ou fazendo protusão para o

seu interior, com obliteração parcial ou total do lúmen (*endoflebite e/ou endolinfangite epitelióide obliterante*). Alguns autores referem que este aspecto histológico poderia explicar os acessos edematosos, consequentes à obliteração inflamatória de uma veia aferente ou de um colector linfático^{22, 23}. 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 do S.M.R.^{1, 4}. Assim, tal como pudemos verificar, observa-se por vezes apenas um infiltrado inflamatório perivascular, constituído por linfócitos, plasmócitos e histiócitos, que poderão representar o estadio inicial da formação dos granulomas^{1, 3}, uma vez que é também encontrado na proximidade do infiltrado granulomatoso. Por outro lado, quando não observados *ab initio*, os granulomas tuberculóides foram invariavelmente encontrados após a realização de cortes seriados ou de biópsias múltiplas em diferentes locais ou em diferentes períodos de evolução das lesões edematosas oro-faciais^{2, 3, 6, 22, 24}. Em 47% das biópsias que realizámos, foi encontrado um infiltrado granulomatoso (metade das quais com células gigantes de tipo Langhans) e em apenas um caso havia inequívoca invasão e estreitamento do lúmen vascular.

Dos restantes exames complementares de diagnóstico, os exames biológicos de rotina podem mostrar um pequeno síndrome inflamatório inespecífico (ligeiro aumento da velocidade de hemossedimentação ou das γ -globulinas; moderada linfocitose e/ou eosinofilia)^{2, 4, 10}. O electromiograma pode mostrar precocemente alterações neuromiogénicas dos músculos da face².

QUADRO 3 – Classificação e validação diagnóstica dos sinais do S.M.R. (segundo Hornstein et al.²¹)

SINAIS DE 1ª ORDEM	SINAIS DE 2ª ORDEM	SINAIS DE 3ª ORDEM	DIAGNÓSTICO DO SMR
Paralisia facial + edema oro-facial histologicamente típico	C/ ou s/ língua escrotal		SMR completo (8%)
Edema oro-facial histologicamente típico			SMR incompleto A <i>certo</i> (52%)
Paralisia facial	Lesões edematosas histológica/ não típicas		SMR incompleto B <i>provável</i> (14%)
	Lesões edematosas histológica/ não típicas + língua escrotal		SMR incompleto C <i>duvidoso</i> (16,5%)
	Lesões edematosas histológica/ não típicas + 2 outros sinais de 2ª ordem	3 sinais de 3ª ordem	SMR incompleto D <i>por provar</i> (9,5%)
	Lesões edematosas histológica/ não típicas + 1 outro sinal de 2ª ordem		
	Lesões edematosas histológica/ não típicas		
	Lesões edematosas histológica/ não típicas		

O diagnóstico do S.M.R. é frequentemente difícil porque os sinais clínicos só raramente estão presentes simultaneamente e, diferentes afecções podem dar origem a um edema oro-facial crônico, algumas das quais mostrando histologicamente um infiltrado granulomatoso (*Quadro 4*)^{1-3, 6, 19, 24}. Por este motivo, vários autores associaram o S.M.R. à doença de Crohn ou à sarcoidose^{25, 26, 27}. Apesar das manifestações orais destas afecções usualmente coincidirem com as respectivas manifestações sistêmicas, na doença de Crohn os sintomas gastrointestinais podem ser precedidos durante meses ou anos por lesões da mucosa oral que, no entanto, tipicamente mostram um *aspecto em calçada* e ulcerações aftóides e/ou lineares que não são observados no S.M.R.^{24, 28}. Outros estudos sugerem que a doença de Crohn e o S.M.R., apesar do idêntico envolvimento granulomatoso do tecido oral, não terão factores etiológicos comuns³. Nenhum S.M.R. completo jamais evoluiu para uma enteropatia de Crohn². A associação do S.M.R. à sarcoidose, já hoje praticamente não tem defensores, uma vez que alguns trabalhos têm verificado que os testes de Kveim são negativos e os níveis de SACE e cálcio normais²⁹. Para além disso, nenhum caso de S.M.R. completo evoluiu para uma sarcoidose plurivisceral, nem nestas alguma vez se observou a clássica tríade sintomática do S.M.R.. Sarcoidose e S.M.R. poderão também distinguir-se histologicamente, pela tendência que os granulomas *sarcoidóticos* têm a coalescer e a não se dispersar no tecido conjuntivo edematoso⁴.

A etiologia do S.M.R. é desconhecida. Várias teorias foram propostas, principalmente de base infecciosa, hereditária e alérgica¹.

QUADRO 4 – Diagnóstico diferencial da macroqueilite granulomatosa

Angioedema	Edema transitório e móvel; Responde a anti-histamínicos
Erisipelas recorrentes	Edema e eritema brilhantes; sint. geral Responde à antibioterapia
Dermatite de contacto	Cura por evicção do alérgeno
Doença de Crohn	Tumefacção progressiva dos lábios; Sinais clínicos, biológicos ou endoscópicos
Manif. orais de sarcoidose	Tumefacção progressiva; Outras localizações (gang;pulm;hep;cut.) Teste Kveim(+); ECA e cálcio Anergia à tuberculina.
Infeções cutâneas específicas (tuberc; sífilis; lepra; etc.)	Histologia específica; Cura por tratamentos específicos
Granuloma de corpo estranho	Corpo estranho à luz polarizada
Sind. de Asher	Blefarocalásia e bócio não tóxico

A etiologia infecciosa, nomeadamente viral, por vírus do herpes simples (V.H.S.), foi sugerida devido à noção de lesões herpéticas orofaciais prévias. Este argumento foi usado, quer para as localizações oro-faciais, quer genitais. No entanto, não há outras provas (nomeadamente imunológicas) de relação causa-efeito entre V.H.S. e S.M.R.². Várias outras entidades infecciosas como a toxoplasmose, a sífilis e micobacterioses, foram também rejeitadas como agentes etiológicos^{4, 20}.

O papel da predisposição genética no desenvolvimento do síndrome não está ainda esclarecido. No entanto, a descrição de gémeos com S.M.R., as referências a famílias com elementos afectados em várias gerações e estudos familiares, suportam o conceito de que possa existir uma predisposição hereditária^{19, 30}.

Uma origem alérgica tem sido também invocada por vários autores^{2, 19, 20} e, a reacção histológica de linfócitos e células epitelióides, é sempre a tradução de uma reacção de hipersensibilidade de mediação celular. Estudos imunoenzimáticos mostram linfócitos T na circulação sistémica exprimindo o receptor IL-2, sugerindo que o sistema imune activado contribui para a patogénese do S.M.R.³¹.

Para Hornstein^{4, 9}, trata-se de um síndrome de etiologia múltipla, para o qual existe um mecanismo patogénico comum, caracterizado por uma predisposição hereditária ou, eventualmente adquirida (após traumatismo craneano), para apresentar um distúrbio do sistema nervoso autónomo, principalmente do seu componente parassimpático, o qual seria responsável pelas perturbações neurológicas e neurovegetativas, assim como pelos surtos de edema vasomotor (por hiperpermeabilidade capilar) e pela criação de condições propícias para a formação de uma reacção inflamatória crónica granulomatosa, contra agentes ou antigénios, cuja natureza ainda é discutível. Vários autores insistem que são eventuais antigénios bacterianos, com origem em focos infecciosos crónicos (odontogénicos, sinusites, etc.) que promovem e mantêm constante a resposta imunológica e consequente cronicidade das alterações oro-faciais^{3, 7, 9, 19, 20, 32}. O mesmo mecanismo tem sido sugerido em relação a vulvites e postites granulomatosas^{7, 8}.

Dos nossos 19 doentes, apenas um tinha antecedentes familiares de língua escrotal, não havendo qualquer outra evidência de uma base genética para a afecção. Pelo contrário, 68% dos casos sofriam de sinusite crónica e/ou cáries dentárias graves. No entanto, nem os surtos de edema oro-facial coincidiam com o agravamento desses processos infecciosos, nem o tratamento destes levou a uma melhoria significativa dos sinais do S.M.R.. Pelo contrário, Worsaae et al.³ obtiveram boa resposta à eliminação de focos infecciosos odontogénicos.

Vários tratamentos têm sido ensaiados com resultados diversos: radioterapia, auto-soroterapia, salazossulfapiridina, antibioterapia, sulfonas, danazol, anti-histamínicos, anti-inflamatórios, antipalúdicos, etc.^{1-4, 11, 20, 24, 34}. A corticoterapia sistémica, na dose inicial de 0,5 mg/Kg/dia de prednisolona, durante pelo menos 3-4 semanas, seguido de redução gradual em várias semanas, leva habitualmente a uma melhoria do edema em poucos dias^{7, 11-13, 20}.

A clofazimina, nas doses de 50-100 mg/dia, foi utilizada com bons resultados na macroqueilite granulomatosa, principalmente sobre o componente edematoso dos surtos de agudização e, mais lenta e incompletamente, sobre a infiltração inflamatória residual^{33, 35, 36}. Também para reduzir o edema labial, tem sido utilizado com algum sucesso corticóides intra-lesionais e/ou queiloplastias que, no entanto, não impedem as recidivas. Por esse motivo, alguns autores preconizam a associação de corticoterapia geral ou intralesional após a cirurgia correctiva^{2, 4, 6, 24, 37, 38}.

A paralisia facial periférica é usualmente auto-limitada, não sendo conhecido ou indicado qualquer tratamento específico³⁹. Segundo alguns autores, é imperativo o recurso à corticoterapia sistêmica ou, eventualmente uma descompressão cirúrgica do tronco nervoso, no seu trajecto intra-temporal ou ao nível do orifício stilo-mastoideu, se a paralisia se mantem apesar de intenso tratamento anti-inflamatório^{1, 2, 4, 20}.

Também a presente revisão pôde confirmar a relativa eficácia da clofazimina e da corticoterapia oral. No entanto, quer os nossos resultados terapêuticos, quer outros que têm sido publicados, devem ser apreciados com alguma reserva porque são fruto de observações não controladas. Por outro lado, melhorias espontâneas são observadas em quase todos os doentes, e recorrências podem surgir após largos anos de aparente cura.

O prognóstico é imprevisível. As formas completas do S.M.R. são raras, pelo que o prejuízo funcional é quase sempre limitado. Apenas um dos nossos doentes evidencia um lagoftalmos e perturbações significativas da mastigação e da articulação das palavras, devido ao edema oro-facial crónico e a sequelas de paralisias faciais bilaterais. A principal preocupação manifestada por alguns doentes, foi o prejuízo estético produzido pelo edema oro-facial. Regra geral, o prognóstico vital não é posto em jogo².

BIBLIOGRAFIA

1. GREENE RM, ROGERS RS III: Melkersson-Rosenthal syndrome: A review of 36 patients. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1263-1270.
2. GROSSHANS E, PFEFFER S: Le syndrome de Melkersson-Rosenthal. La macrochéilite granulomateuse de Miescher. *Ann Dermatol Venereol* 1991; 118: 245-251.
3. WORSAAE N, CHRISTENSEN KC, SCHIODT M, REIBEL J: Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa: a clinico-pathologic study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 404-413.
4. HORNSTEIN OP: Melkersson-Rosenthal syndrome: a neuro-mucocutaneous disease of complex origin. *Curr Probl Dermatol* 1973; 5: 117-156.
5. DEGOS R: Affections des muqueuses. In: *Dermatologie*, ed. Degos R. Flammarion. Paris, vol.2, 1981: 977-1014.
6. ZECHA JJ, VAN DIJK L, HADDERS HN: Cheilitis granulomatosa (Melkersson-Rosenthal syndrome). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1976; 42: 454-460.
7. WESTERMARK P, HENRIKSSON TG: Granulomatous inflammation of the vulva and penis. A genital counterpart to cheilitis granulomatosa. *Dermatologica* 1979; 158: 269-274.
8. LARSSON E, WESTERMARK P: Chronic hypertrophic vulvitis. A condition with similarities to cheilitis granulomatosa (Melkersson-Rosenthal syndrome). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1978; 58: 92-93.
9. STOSIEK N, BIROLLEAU S, CAPESIUS C, HORNSTEIN OP: Chronicité et incertitudes diagnostiques du syndrome de Melkersson-Rosenthal. Analyse des modalités évolutives de cinq cas *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 635-638.
10. CORTESÃO J, GONÇALO S: Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Trab Soc Port Derm Ven* 1972; XXX: 98-99.
11. BAPTISTA AB, CORTESÃO J: Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Trab Soc Port Derm Ven* 1967; XXV: 89-90.
12. LEITÃO A: Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Trab Soc Port Derm Ven* 1963; XXI: 136-139.
13. BAPTISTA AP, CORTESÃO J, FREITAS C: Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Trab Soc Port Derm Ven* 1974; XXXII: 160-161.
14. CORTESÃO J, BAPTISTA AP: Macroqueilite granulomatosa de Miescher. *Trab Soc Port Derm Ven* 1971; XXIX: 118-120.
15. HORNSTEIN O: Probleme der cheilitis granulomatosa (Miescher) in gutachterlicher sicht. *Hautarzt* 1962; 13: 302-309.
16. ARCHARD HO: Biology and pathology of the oral mucosa. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. *Dermatology in general medicine*. Vol 1, 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill. 1987; 1152-1239.
17. WADLINGTON WB, RILEY HDJR, LOWBEER L: The Melkersson-Rosenthal syndrome. *Pediatrics* 1984; 73: 502-506.
18. BURTON JL: The lips. In: Rook A, Wilkinson D, Ebling J, eds. *Textbook of Dermatology*. Vol. 4, 5rd ed. Oxford, London: Blackwell Scientific Publications 1992; 2761-2774.
19. 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 (Stockh)* 1990; 70: 221-226.
20. RAMOS S: Síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Trab Soc Port Derm Ven* 1970; XXVIII: 137-145.
21. HORNSTEIN OP, STOSIEK N, SCHÖNBERGER A, MEISEL-STOSIEK M: Klassifikation und klinische variationsbreite des Melkersson-Rosenthal syndroms. *Z Hautkr* 1987; 62: 1453-1475 (referido em 2).
22. NIZICKA Z: Endovasal granulomatous lymphangitis as a pathogenic factor in cheilitis granulomatosa. *J Oral Pathol* 1985; 14: 363-365.
23. RHODES EL, STIRLING GA: Granulomatous cheilitis. *Arch Dermatol* 1965; 92: 9240-9244.
24. ALLEN CM, CAMISA C, HAMZEH S, STEPHENS L: Cheilitis granulomatosa: Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 444-450.
25. TYLDESLEY WR: Oral Crohn's disease and related conditions. *Br J Oral Surj* 1979; 17: 1-9.
26. GANLEN W, BRUKNER B: Beitrag zur pathogenese des Melkersson-Rosenthal syndroms. *Arch. Dermatol. Syph. (Berlin)* 1951; 192: 468-477.
27. SHEHADE SA, FOULDS IS: Granulomatous cheilitis and a positive Kveim test. *Br J Dermatol* 1986; 115: 619-622.
28. OCHONISKY S, BONVALET D, CARON C, KORNHAUSER R, VIGNON-PENNAMEN MD, DUBERTRET L: Chéilite granulomateuse avec extension cutanée au cours d'une maladie de Crohn. Régression sous hydroxychloroquine. *Ann Dermatol Venereol* 1992; 119: 844-846.
29. LINDELOF B, EKLUND A, LIDEN S: Kveim test reactivity in Melkersson-Rosenthal syndrome (cheilitis granulomatosa). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985; 65: 443-445.
30. CARR RD: Is the Melkersson-Rosenthal syndrome hereditary?. *Arch. Dermatol.* 1966; 93: 426-427.
31. RÖNNBLOM L, SJÖBERG O, EVRIN P-E, NETHANDER G: Phenotypes of peripheral blood leukocytes in Melkersson-Rosenthal syndrome. *Acta Derm. Venereol. (Stockh)* 1988; 68: 154-158.
32. YUZUK S, TRAU H, LEVY A, SHEWACH-MILLET M: Melkersson-Rosenthal syndrome. *Int. J. Dermatol.* 1985; 24: 456-457.
33. FABEIRO JM, CAEIRO JL, ZULAICA A, QUINTAS C, FERREIROS MP, PETEIRO C, TORIBIO J: Queilite granulomatosa (síndrome de Melkersson-Rosenthal): Tratamiento con clofazimina. *Actas Dermosif.* 1990; 81: 869-871.
34. SOBRAL FC, FERREIRA M: Macroqueilia. O primeiro caso português de síndrome de Melkersson-Rosenthal. *Trab Soc Port Derm Ven* 1960; XVIII: 133-146.
35. GALL Y, BUREAU B, STALDER JF, LITOUX P: Macrochéilite granulomateuse de Miescher: Traitement par clofazimine. *Ann Dermatol Venereol* 1989; 116: 241-244.
36. PODMORE P, BURROWS D: Clofazimine - an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 173-178.
37. KRUTCHKOFF D, JAMES R: Cheilitis granulomatosa. Successful treatment with combined local triancinolone injections and surgery. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1203-1206.
38. SEBASTIAN JVB, MASANET MAM, ORIT M, SEMPERE FV, MORAGON M: Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Forma oligosintomático desencadenada durante el tratamiento médico de un proceso depresivo fóbico. *Med Cut ILA* 1988; XVI: 281-284.
39. VISTNES LM, KERNAHAN DA: The Melkersson-Rosenthal syndrome. *Plast & Reconstr Surg* 1971; 48: 126-132.