

CASOS CLÍNICOS

Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Reporte de un caso

Melkersson-Rosenthal syndrome. A case report

Sandro Tucto¹.

RESUMEN

Se reporta un caso de síndrome de Melkersson-Rosenthal que muestra edema orofacial, lengua fisurada y ausencia de parálisis facial, con hallazgos histológicos de reacción granulomatosa de tipo sarcoidal no caseificante. Revisamos el cuadro clínico, la etiología, los diagnósticos diferenciales y las opciones terapéuticas.

Palabras clave: Síndrome Melkersson-Rosenthal; Edema orofacial; Lengua fisurada; Parálisis facial; Macroquelia.

SUMMARY

We report on a case of Melkersson-Rosenthal syndrome with orofacial swelling and fissured tongue, lacking facial palsy, with histologic findings of noncaseating granulomatous infiltration. The clinical manifestations, aetiology, differential diagnosis and treatment options are reviewed.

Key words: Melkersson-Rosenthal Syndrome; Orofacial swellings; Fissured tongue; Facial palsy; Macrocheilia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) es un desorden general raro, de etiología desconocida, de curso crónico y progresivo, con compromiso neurocutáneo que afecta la inervación orofacial y a los tejidos mucocutáneos con infiltración granulomatosa no caseificante⁽¹⁾. Clínicamente se caracteriza por una triada que incluye el edema recurrente de cara y/o labios, parálisis facial periférica intermitente y lengua fisurada⁽²⁻⁴⁾. Se considera que las formas monosintomáticas y oligosintomáticas, que expresan incompletamente sus síntomas, sean mucho más frecuentes de lo que se estiman y por ello se limita su reconocimiento⁽⁵⁾. Por el contrario, otros opinan que no serían tan raras

y se les sub-diagnostica por falta de familiaridad con el síndrome y a lo difuso que pueda ser su expresión clínica⁽⁶⁾. La macroquelia, o labios aumentados de tamaño, es el signo más constante y consistente de la enfermedad y su manifestación única constituye la queilitis granulomatosa de Miescher (QGM)^(7,8). Como denominador común la afectación de los tejidos mucosos está caracterizada por un infiltrado granulomatoso crónico de células epiteloideas con patrones tuberculoides, sarcoidal y linfoplasmocitario. Este cuadro histopatológico, más una o dos manifestaciones clínicas, es necesario para hacer el diagnóstico. El cuadro completo no ofrece dificultades diagnósticas, pero las formas incompletas merecen diferenciarse principalmente de la sarcoidosis y la enfermedad de Crohn^(9,10).

La terapéutica en el devenir del tiempo nos ha mostra-

¹ Médico Dermatólogo Asociado, Clínica Ricardo Palma, Lima –Perú.
Correo electrónico: esetebe@hotmail.com

do efectos muy limitados, ya sea como monoterapia o en combinaciones; y últimamente asociada a procedimientos quirúrgicos que son más bien expectantes. Por lo complejo del síndrome y su extendida manifestación clínica, requiere ser evaluado con pruebas de laboratorio, imagenología y endoscopias complementarias, además de un manejo multidisciplinario de las diversas expresiones de la enfermedad.

CASO CLÍNICO

Paciente HSM, varón, de 29 años de edad, soltero, ingeniero de sistemas, natural de Boyacá – Colombia, procedente de Lima – Perú, que consulta por presentar lesiones tipo fisuras dolorosas (ardor), presentes en la superficie de ambos labios, diagnosticadas y tratadas como Herpes simplex labial recurrente con crema de aciclovir y emolientes tópicos en múltiples oportunidades. La enfermedad empezó alrededor de los 11 años de edad, al presentar «herpes zoster» en hemitórax izquierdo que prontamente es seguida con afección del labio inferior en forma súbita, que se edematiza, remite y exacerba en múltiples ocasiones en un período de 6 a 7 meses, mejorando la superficie, mas no el edema, hasta que finalmente adquiere aspecto queiloideano en forma definitiva. A inicios del año 2003, un nuevo episodio de «herpes zoster» del cuero cabelludo fue seguido de afectación del labio superior izquierdo, que luego se extiende contralateralmente y que sigue el mismo curso aunque en un periodo más breve, estabilizándose también el edema permanentemente. No refiere alteraciones en el habla ni en la deglución con respecto a la lengua, cuyo aspecto considera normal. En cambio la alteración en los labios le da sensación de tumoración, le dificulta el habla y lo turba psicológicamente en el desarrollo de sus actividades personales, sociales y laborales.

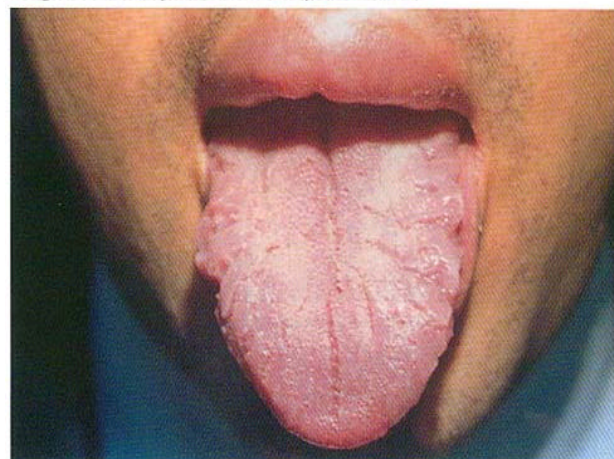
EXAMEN CLÍNICO: Macroquelia con eritema, descamación, fisuras radiadas, con ectropión de la mucosa labial y desaparición del borde vermellón del labio superior. A la palpación se evidencia edema blando, homogéneo, sin nódulos, que no deja fóvea a la presión (**fotografía 1**). El examen de la lengua mostró macroglosia con surcos centrales y transversales marcados de aspecto escrotal (**fotografía 2**).

El paciente refirió antecedentes personales de rinitis alérgica y los antecedentes familiares no fueron contributivos. Los análisis de laboratorio fueron no relevantes.

A pesar de su negativa inicial, finalmente se logra realizar biopsia de la mucosa labial, observándose en vista panorámica epidermis sin alteraciones y en dermis reacción granulomatosa difusa no caseificante (**fotografía 3**). A mayor aumento, en dermis reticular se aprecia hiperplasia y dilatación de múltiples vasos sanguíneos e infiltración



Fotografía 1. Macroquelia, con eritema y edema difuso.



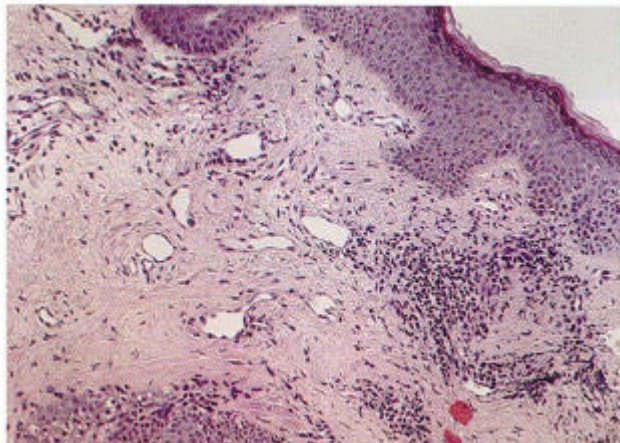
Fotografía 2. Lengua de aspecto escrotal.



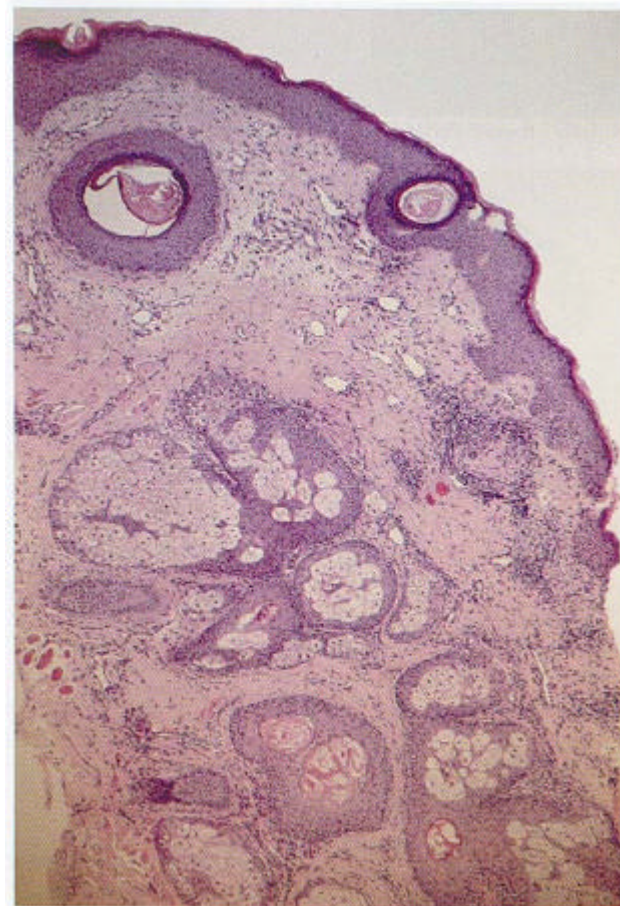
Fotografía 3. Vista panorámica de biopsia de piel. Reacción granulomatosa difusa. H-E 10x.

mononuclear en el estroma edematoso (**fotografía 4**), infiltración mononuclear periglandular (**fotografía 5**) y reacción granulomatosa en dermis profunda con cúmulos de células epitelioides y células gigantes multinucleadas tipo Langhans, sin necrosis caseosa, constituyendo un granuloma de tipo sarcoidal (**fotografía 6**).

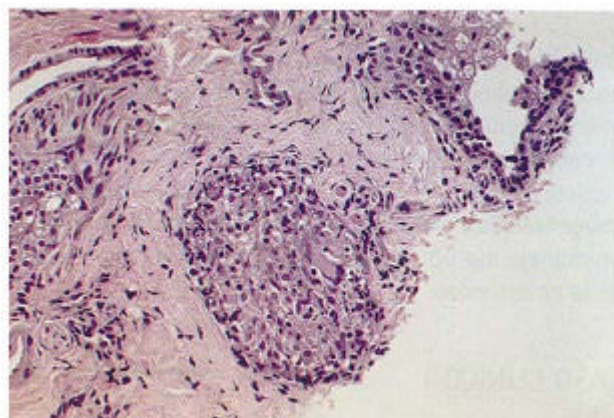
Se le propone iniciar tratamiento con prednisona y sulfasalazina por vía oral y una queiloplastia futura e infiltración



Fotografía 4. Hiperplasia y dilatación de vasos sanguíneos, edema e infiltración mononuclear. H-E 40x.



Fotografía 5. Infiltración mononuclear periglandular. H-E 40x.



Fotografía 6. Granuloma de tipo sarcoidal. H-E 40x.

intralesional de corticoides, que el paciente inicialmente acepta, pero que luego, por decisión personal, decide no continuar.

DISCUSIÓN

El SMR es un desorden neuro-muco-cutáneo de naturaleza inflamatoria granulomatosa no caseificante, idiopático, de curso crónico y progresivo, y de rara presentación. Es conocido también como fibroedema idiopático o granulomatosis recidivante edematosa. Afecta sin predilección a todos los grupos raciales y étnicos. Se menciona tener igual distribución por sexos, aunque hay un reporte que lo describe más frecuentemente en mujeres que en varones con un índice de casi 3:1⁽¹¹⁾ y se inicia más frecuentemente entre la segunda y cuarta década de la vida.

Históricamente, Melkersson en 1928 reporta un caso de parálisis facial asociada a edema de labios⁽¹²⁾. Rosenthal en 1931 agrega como una característica adicional principal a la lengua con fisuras y resalta además el rol de factores genéticos⁽¹³⁾. Luscher en 1949 reúne estos signos y denomina al síndrome con los nombres de sus dos autores⁽¹⁴⁾. Este síndrome ya había sido descrito por Hubschmann en 1849 y Rossolino en 1901^(15,16).

El cuadro completo comprende una triada que incluye:

- Edema orofacial recurrente, progresivo y luego persistente.
- Parálisis facial.
- Lengua estable con fisuras (o lengua plegada o escrotal).

El cuadro complejo se presenta en el 25-40% de los casos. Son más comunes las formas oligosintomáticas, monosintomáticas y secuenciales. Ha sido sugerido que el edema facial recurrente, llamado QGM, sea el hallazgo más consistente de este síndrome y por sí sola constituya la forma monosintomática. De este comportamiento particular surge la posibilidad que estas sean dos entidades separadas⁽¹⁷⁾.

Su limitada prevalencia en muchos casos hace que el diagnóstico se retrase especialmente en las formas incompletas.

Otros autores postulan que la enfermedad no es tan rara, sino que es sub-diagnosticada en los casos oligosintomáticos. La manifestación inicial y los ataques subsecuentes se pueden acompañar de fiebre y síntomas constitucionales leves y típicamente muestran edema no doloroso y no inflamatorio de uno o ambos labios, que es el signo más frecuente y presente al inicio de la enfermedad en el 40% de los casos. Este primer episodio se resuelve completamente en horas o días. Después de ataques recurrentes, el edema persiste, lentamente se incrementa en grado y se hace finalmente permanente. Las recurrencias varían y pueden presentarse en períodos de días, semanas y años. Este edema que aparece bruscamente, a veces va precedido de lesiones herpetoides y se instala en forma difusa y ocasionalmente en forma nodular en uno o ambos labios, y preferencialmente lo hace en el labio superior.

En orden decreciente de frecuencia afecta: labio superior, labio inferior, una o ambas mejillas, frente, mentón, párpados o un lado del cuero cabelludo. El labio superior, que es el más comprometido, se observa eritematoso, con aumento de volumen difusamente y a la palpación es blando, suave, firme homogéneamente y en algunos casos es nodular, sin dejar huellas a la presión y eventualmente adquiere la consistencia de caucho duro. Una vez que la cronicidad se ha establecido, la macroquelia (labio agrandado) toma aspecto queiloideo de color rojo-azulado, que muestra ectropión de la mucosa labial, con fisuras radiadas acompañadas de descamación. El labio con fisuras se hace doloroso, exuda serosidad y toma apariencia herpetoide y limita los gestos y movimientos. En conjunto la hipertrofia finalmente adquiere el aspecto de «hocico de tapir». En el interior de la cavidad oral se puede observar edema de encías y del paladar duro. El edema puede revertir lentamente después de algunos años. Una variante del síndrome que compromete solo al área ocular, por su rareza es usualmente ignorado y es confundido con tumores y pseudo tumores orbitales que son confirmadas por la biopsia, por lo que este examen se recomienda en los edemas de párpados de etiología desconocida^(18,19).

La glositis granulomatosa, descrita por Schuermann en 1952, es una forma peculiar y poco conocida por la escasez de casos publicados. La inflamación recurrente tiende a la macroglosia permanente con disturbios funcionales y sensoriales orales consiguientes. La macroglositis crónica tiene el riesgo de desarrollar un carcinoma de lengua tardío⁽²⁰⁾. Edemas extrafaciales se han observado en el dorso de las manos, en los pies y en la región lumbar. Nódulos linfáticos regionales (cervicales y axilares) y generalizados se han observado en el 50% de los pacientes.

El aspecto físico de los pacientes conduce a una estigmatización social severa y a estrés psíquico, por lo que los tratamientos se dirigen a mejorarlos funcional y estéticamente.

La parálisis facial es periférica, de tipo neurona motora inferior y ocurre en el 30-32% de los casos y puede preceder

al edema por meses o años, aunque puede también desarrollarse tardíamente (que es lo más común) o ser simultánea con el edema. Suele ser de instalación rápida en el curso de las 24-48 horas y remitir en 3-4 semanas. La parálisis es intermitente al inicio y luego se hace permanente. Puede ser unilateral (lo más común) o bilateral, parcial o completo⁽²¹⁾. Puede dejar secuelas de mala oclusión palpebral, con las complicaciones oculares consiguientes. La granulomatosis que comprende exclusivamente el párpado puede también asociarse a la parálisis del VII par⁽²²⁾. Otros nervios craneales, como el trigémino, olfatorio, auditivo, glosofaríngeo e hipogloso son ocasionalmente afectados, con las manifestaciones que le son características.

Como complicaciones oculares se describen conjuntivitis unilateral o bilateral, aumento de la secreción lagrimal, lagofthalmos, blefaroespasmos, blefarocalasia, opacidades corneales, queratoconjuntivitis sicca, edema de papila, anomalías de vasos retinianos, neuritis retrobulbar y compromisos de la grasa periorbitaria. Los exámenes tomográficos confirman en la afectación ocular engrosamientos heterogéneos que corresponden a los granulomas que microscópicamente se describen⁽²³⁾.

La lengua fisurada ocurre en el 50-70% de los pacientes, sin embargo, es el signo menos específico ya que esta presente en la población normal^(1,4). Su presencia en el nacimiento puede indicar alguna susceptibilidad genética. El órgano se observa aumentado de tamaño, con surcos medianos y transversales acentuados. Se pueden presentar episodios asfícticos por edema de la lengua y del suelo de la boca. Puede haber pérdida del sentido del gusto y disminución de la secreción salival.

En el sistema nervioso central se han reportado migrañas, neuritis, meningitis y polineuropatías periféricas, pero la significación de estos síntomas han sido mal estimadas o han pasado desapercibidas, debido a que son muy variables y tienen asociaciones pobremente definidas de tipo psiquiátrico y neurológico⁽¹⁰⁾. Disturbios autonómicos también ocurren, como alteraciones de la termorregulación, episodios de diarrea, crisis asmática e hiperhidrosis.

Se reportan asociaciones que incluyen al síndrome de Ehlers-Danlos⁽²⁴⁾, enfermedad de Crohn⁽²⁵⁾, rosácea⁽²⁶⁾ y diabetes melitus⁽²⁷⁾.

En la población pediátrica el SMR no difiere de el del adulto, sin embargo, la parálisis facial inicial unilateral es más común que en los adultos y la precede en meses o años. La lengua fisurada solo ocurre en el 30% de los pacientes. En niños este signo nunca ha sido reportado como síntoma inicial y se desarrolla en el curso de la enfermedad⁽¹¹⁾.

ETIOLOGÍA

El origen de la enfermedad es desconocido. Se han postulado diversas teorías:

Infecciosas: Sobre todo las oligosintomáticas, que han cursado con episodios de Herpes simplex labial y genital. También procesos bacterianos como las infecciones dentarias, que al ser tratadas coinciden con la resolución del edema orofacial⁽²⁸⁾. Se ha propuesto que el *Mycobacterium tuberculosis* juegue un posible rol etiológico. Usando métodos de detección del DNA del *M. tuberculosis* con reacción de cadena de la polimerasa, ésta ha resultado positiva⁽²⁹⁾ y la aplicación de un test directo para *M. tuberculosis* Gen-Probe amplificado, basado en la amplificación del RNA en tejidos en parafina estudiados en cinco pacientes con SMR y uno con QGM, el 50% resultó positivo e inclusive uno de ellos fue Ziehl-Neelsen positivo⁽³⁰⁾. Por el contrario, también hay reportes de negatividad para TBC, hongos y Herpes simplex⁽²³⁾.

Alérgicas: A los síntomas alérgicos, se suman aumento de las inmunoglobulinas, leucocitosis moderada e incremento de la velocidad de sedimentación. En sangre periférica usando anticuerpos monoclonales se ha demostrado un incremento de leucocitos con receptores IL-2 y también granulocitos atípicos. Dado que estas células juegan un rol importante en este síndrome, se postula que reacciones autoinmunes condicionen esta enfermedad⁽³¹⁾. Los alérgenos de contacto, incluyendo alimentos y cosméticos (lápices labiales), han sido implicados pues incluyen dodecyl y octilgallatos, que se utilizan como antioxidantes que previenen el deterioro de los ácidos grasos insaturados. La positividad a los tests de parche y luego la mejoría del cuadro al retiro de estas sustancias confirman una aparente relación de contacto⁽³²⁾.

Hereditarias: Se ha reportado el síndrome en grupos familiares y la lengua con fisuras en descendientes y parientes que no presentan otras manifestaciones clínicas. Se considera que la transmisión sea autosómica dominante de tipo poligénico. Los estudios de inmunogenética de los patrones HLA observan la ausencia de los haplotipos HLA-B22, HLA-B37 y HLA-Dr9 que favorecerían la predisposición inmunogenética. Otros han mostrado un incremento notable, aunque estadísticamente no significativo del HLA-B16 y HLA-Cw3, que alcanzan a familiares de primer grado. Se ha propuesto la posibilidad de establecer el gen del SMR, que estaría localizado en el cromosoma 9p11, dado que en un paciente se demostró traslocación 9:21⁽¹⁾.

Neurotrópicas: Por su asociación con megacolon, oteosclerosis y craneofaringeoma. Se considera que la parálisis facial sea causada por edema compresivo en el acueducto de Falopio, por donde cursa este nervio intrapetrosamente.

Linfáticas: Se ha postulado que el edema labial es causado por trastornos de los vasos linfáticos cervicales.

Inflamatorias: Por su asociación con la enfermedad de Crohn⁽¹⁰⁾ y sarcoidosis⁽⁹⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Muestra granulomas no infecciosos en el que se acumulan infiltrados de células epitelioides y plasmocelulares focales o difusos. La dermis se muestra edematosa, con separación de las fibras de colágeno, hay vasodilatación capilar, con edema endotelial e hiperplasia vascular. También infiltrado linfocitario variable que se modifica en intensidad según el corte, aún en una misma muestra. Se aprecia en menor medida células plasmáticas y eosinófilos. Se describen 3 tipos de reacción:

- Granuloma tuberculoide: con cúmulo de células epiteliales rodeados de una corona de linfocitos, plasmocitos e histiocitos, a veces con células gigantes y sin necrosis caseosa.
- Granuloma sarcoidal: con células epitelioides rodeadas de infiltrado linfocitario.
- Infiltrado linfonodular plasmocítico: centro de linfocitos y en la periferia células reticulares y plasmáticas difusas en el estroma edematizado.

Los granulomas son a veces indistinguibles de los de la enfermedad de Crohn o la sarcoidosis. En algunos casos, se observan granulomas en la pared de los vasos linfáticos. Cambios similares han sido observados en los nódulos linfáticos presentes a nivel cervical.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

No se plantean en los casos en que el síndrome está completo. Consideramos:

- Malformaciones labiales: familiares, congénitas y adquiridas por linfangiomas, hemangiomas y neurofibromas. En todos los casos se observa macroquelia. La biopsia confirma el diagnóstico en la mayoría de ellos.
- Queilitis glandular: con aumento de tamaño de labios, con inflamación secundaria a la presencia de las glándulas salivales heterotópicas localizadas en el labio. Es común el engrosamiento del labio inferior y raro el superior. La forma simple de Puente y Acevedo se caracteriza por un ligero aumento de tamaño del labio con numerosos orificios eritematosos por los que puede provocarse salida de saliva. La forma supurativa de Volkmann muestra aumento de volumen permanente y cursa con dolor, inflamación, descamación y costras con los característicos orificios secretorios glandulares en la superficie. La anatomía patológica confirma el diagnóstico.
- Queilitis de contacto: el cuadro clínico y las pruebas epicutáneas establecen el diagnóstico.

- Erisipelas recurrentes: la inflamación repetida produce tumefacción persistente por daño linfático. Se plantean diagnósticos diferenciales cuando el SMR se asocia a fiebre y malestar general.
- Angioedema hereditario: episodios de edema facial, de vías aéreas superiores, tubo digestivo y de extremidades, sin prurito ni dolor. Son desencadenados por traumatismos menores, estrés o cirugías. Es autosómico dominante por déficit C3.
- Angioedema alérgico: edema pruriginoso asociado a urticaria, con vómitos, disnea, broncoespasmo y edema de glotis, constituyendo un cuadro de anafilaxia. Los desencadenantes son alérgenos de alimentos, medicamentos, inhalantes y aditivos.
- Síndrome de Ascher: es familiar y no cursa con parálisis facial. Hay episodios recurrentes de edema de párpados superiores que luego conducen a blefarocalasia y aumento progresivo del labio superior.
- Enfermedad de Crohn: cursa con engrosamiento de la mucosa oral y de labios. Las lesiones cutáneas de asocian a afectación intestinal subyacente. Se observan infiltrados granulomatosos de tipo sarcoidal en las biopsias.
- Sarcoidosis: Enfermedad sistémica e idiopática que afecta mediastino, ganglios, hígado, bazo y piel. En cara afecta nariz, ojos, pabellones auriculares y boca. En esta última produce edema labial progresivo no fluctuante y otras lesiones simultáneas en otras localizaciones, lo que facilita el diagnóstico. Las pruebas de laboratorio, radiográficas y endoscópicas ayudan a precisar el cuadro.

TRATAMIENTO

En la literatura se reportan variados tratamientos, muchos de ellos de resultados ambiguos, de mejoría transitoria o insatisfactorios, debido a que el desconocimiento de su etiología y la rareza de los reportes no permiten que se ofrezcan terapias específicas y racionales. Variadas drogas y esquemas terapéuticos han sido intentados. El edema agudo labial debe ser tratado sintomáticamente con cremas labiales emolientes y refrescantes.

En la década de los ochenta los corticoides se administraron electivamente. Los glucocorticoides, en forma tópica y sistémica sola, se han reportado beneficiosos en algunos casos. Se usan prednisona, deflazacort y prednisolona, esta última en dosis de 100-150mg/día con reducción gradual en un periodo de 4 semanas. También se ha empleado pulsos de metil prednisolona. La administración intralesional muestra beneficios transitorios y se aplican semanalmente por un periodo de cinco semanas. Son muy dolorosos y tienen el riesgo de causar atrofia cutánea.

El uso de antibióticos como penicilina, eritromicina, clindamicina y metronizadol ha sido reportado como casos anecdóticos y exitosos con remisión del cuadro cuando estaban asociados a abscesos dentales. Las tetraciclinas, como minociclina y limeciclina, han sido reportadas como beneficiosas por su actividad antiinflamatoria y antigranulomatosa⁽³⁴⁾. Los tuberculostáticos como la isoniacida han sido beneficiosos por mejorar la parálisis facial y el edema, por su posible efecto regulador del sistema nervioso autónomo o la erradicación de posibles focos tuberculosos ocultos. En los últimos años se reporta el éxito de la clofazimina en dosis 100mg/día por 10 días disminuyéndolo luego a 200 a 400mg/semana por 3-6 meses. Tiene efectos colaterales como la coloración de piel naranja, síntomas gastrointestinales y alteraciones corneales que limitan su administración a largo plazo y no están exentos de recaídas⁽¹⁾; no ha sido reportado su uso en casos pediátricos⁽¹¹⁾.

Se ha empleado también inmunosupresores como azathioprina y methotrexate, además de antiinflamatorios no esteroideos como sulfapiridina y sulfasalazina. Se reportan vitaminas, antihistamínicos (ketotifeno, difenilhidramina), dapsona, danazol, antimaláricos, como cloroquina y las gammaglobulinas. La talidomina por su efecto antifactor de necrosis tumoral ha sido administrado con éxito, en un caso que mostró este factor (+) en las lesiones examinadas por inmunohistoquímica⁽³⁵⁾. Las drogas solas para mejores efectos han sido asociadas, como por ejemplo, corticoides y tetraciclinas⁽³⁶⁾.

Si el tratamiento farmacológico no es exitoso, los procedimientos quirúrgicos se recomiendan para corregir la queilitis granulomatosa, con queiloplastía reductora que secciona el tejido granulomatoso, con corticoides intralesionales durante la cirugía y la administración de clorhidrato de tetracilina (500mg 2 veces/día) después de la operación para prevenir las recurrencias. La parálisis facial es tratada con corticoides sistémicos y descompresión del nervio del orificio estilomastoideo y su curso intratemporal. En párpados se practica la blefaroplastía reductora⁽³⁷⁾.

Otros tratamientos reportados son los rayos X, solos o asociados a cirugía y una combinación de clofazimina y acupuntura de rayos láser (de acuerdo a los principios de la medicina china tradicional), exitoso en algunos casos⁽³⁸⁾.

Queda claro que ninguna terapia aislada y aún en combinación han brindado remisiones completas debido fundamentalmente al carácter recurrente del síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TREJO J, SAUCEDO R, PEÑALOSA A. Síndrome de Melkersson – Rosenthal. Comunicación de un caso y breve revisión del tema. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000;9:33-38.
2. LORETTE G, VAILLANT L. Melkersson – Rosenthal syndrome. *Ann Dermatol Venereol*. 2001;128(1):86.
3. KRZESKA I, NYCKOWSKA J. Melkersson – Rosenthal syndrome. *Otolaryngol Pol*. 1999;53(3):331-5.
4. GONZALEZ X, GONZALEZ J, RIVAS P, GARCÍA E, JAVALOYAS M. Melkersson – Rosenthal syndrome: diagnostic considerations. *Rev Clin Esp*. 2001;(4):223-5.
5. KHAROUBI S. Melkersson – Rosenthal syndrome: clinical features and a suggested diagnostic grading system. *Rev laryngol Otol Rhinol*. 1998;119(2):109-13.
6. BALEVI B. Melkersson – Rosenthal syndrome: review of the literature and case report of a 10 – year misdiagnosis. *Quintessence Int*. 1997;28(4) :265-9.
7. CAMACHO F, GARCÍA B, CARRIZOSA A. Treatment of Miescher’s cheilitis granulomatosa in Melkersson – Rosenthal syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2001;15(6):546-9.
8. ROGERS R. Granulomatous cheilitis, Melkersson – Rosenthal syndrome, and orofacial granulomatosis. *Arch Dermatol*. 2000;136(12):1557-8.
9. MCGRATH DS, DOYLE C, BREDIN CP. The Melkersson – Rosenthal syndrome – a differential diagnosis of facial sarcoidosis. *Ir J Med Sci*. 1997;166(4):253-6.
10. ILNYCKYJ A, ALDOR TA, WARRINGTON R, BERNSTEIN CN. Crohn’s disease and the Melkersson – Rosenthal syndrome. *Can Gastroenterol*. 1999;13(2):152-4.
11. ZIEM PE, PFROMMER C, GOERDT S, ORFANOS CE, BLUME-PEYTAVI U. Melkersson – Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. *Br J Dermatol*. 2000;143(4):860-3.
12. MELKERSON E. Case of recurrent facial paralysis with angioneurotic edema. *Hygiea*. 1928;90:737-41.
13. ROSENTHAL C. Klinisch – Erbbiologischer Beitrag zur Konstitutions – Pathologie. Gemeinsames Auftreten von (Rezidivierender Familiärer) Fazialis Lähmung, Angioneurotischem Gesichtsoedem und Lingua Plicata in Arthritis – Familien. *Z Neurol Psychiatr*. 1931;131:475-501.
14. LÜSCHER E. Syndrom von Melkersson – Rosenthal. *Schweiz Med Wschenschr*. 1949;79:1-3.
15. PINDBORG JJ. Queilitis Granulomatosa. Síndrome de Melkersson – Rosenthal. En: Rook A, Editor. *Tratado de Dermatología* (4ta Edición) Barcelona: Doyma; 1989. p. 2297-9.
16. HASSON M, BARQUIN M, et al. Síndrome de Melkersson Rosenthal con hallazgos histopatológicos poco frecuentes. *Arch Argent Dermat*. 1993;43:93-105.
17. SCULLY C. Cheilitis Granulomatosa (Miescher – Melkersson – Rosenthal syndrome). *Instant Access to the Minds of Medicine*. 2004; Marzo 17.
18. 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.
19. YEATTS RP, WHITE WL. Granulomatous blepharitis as a sign of Melkersson – Rosenthal syndrome. *Ophthalmology*. 1997;104(7):1185-9.
20. HORNSTEIN OP. Glossitis granulomatosa – an unusual subtype of Melkersson – Rosenthal syndrome. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 1998;2(1):14-9.
21. LOPEZ R, BRAGADO A, DELGADO S, RODRÍGUEZ M. Melkersson – Rosenthal syndrome, about one case with bilateral facial paralysis. *An Med Interna*. 2004;21(5):255-6.
22. CHEN C, HUILGOLSC, JAMES C, SELVAD. Melkersson – Rosenthal syndrome presenting with upper lid edema and facial palsy. *Can Ophthalmol*. 2002;37(6):361-3.
23. COCKERHAM KP, HIDAYAT AA, COCKERHAM GC, DEPPER MH, SORENSEN S, CYTRYN AS, et al. Melkersson – Rosenthal syndrome: new clinicopathologic findings in 4 cases. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(2):227-32.
24. CAKSEN H, CESUR Y, TOMBULT, UNERA, KIRIMI E, TUNCER O, et al. A case of Melkersson – Rosenthal syndrome associated with Ehlers Danlos syndrome. *Genet Couns*. 2002;13(2):183-6.
25. DEALOE G, RUBEGNI P, MAZZATENTA C, FIMIANI M. Complete Melkersson – Rosenthal syndrome in a patient with Crohn’s disease. *Dermatology*. 1997;195(2):182.
26. BOSE SK. Association of Melkersson – Rosenthal syndrome with rosacea. *J Dermatol*. 1996;23(12):902-4.
27. RUZA E, FERNÁNDEZ M. Melkersson – Rosenthal syndrome in a diabetic boy. *Allergol Immunopathol*. 1998;26(6):291-3.
28. TADOKORO T, OZAWA K, MUSO Y, ITO H, ITAMI S, YOSHIKAMA K. Melkersson – Rosenthal syndrome caused by saproductia: a case report. *J Dermatol*. 2003;30(9):679-82.
29. APAYDIN R, BILEN N, BAYRAMGURLER D, EFENDI H, VAHABOGLU H. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA in a patient with Melkersson – Rosenthal syndrome using polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1251-2.
30. APAYDIN R, BAHADIR S, KAKKLIKAYA N, BILEN N, BAYRAMGURLER D. Possible role of Mycobacterium tuberculosis complex in Melkersson – Rosenthal syndrome demonstrated with Gen-Probe amplified Mycobacterium tuberculosis direct test. *Australast J Dermatol*. 2004;45(2):94-9.
31. RIGAMONTI A, BONCORAGLIO G, CARRIERO MR, BUSSONE G. A case of Melkersson – Rosenthal syndrome with features suggesting immune etiology. *Eur Neurol*. 2004;51(1):42-3.
32. WONG GA, SHEAR NH. Melkersson – Rosenthal syndrome associated with allergic contact dermatitis from octyl and dodecyl gallates. *Contact Dermatitis*. 2003;49(5):266-7.
33. BELLO C, PINAR JM, CARAVILLA JR, NOGALES A. Melkersson – Rosenthal syndrome: report of a familial case. *An Med Interna*. 2002;19(8):412-4.
34. PIGOZZI B, FORTINA AB, PESERICO A. Successful treatment of Melkersson – Rosenthal syndrome with lymecycline. *Eur J Dermatol*. 2004;14(3):166-7.

35. 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.
36. STEIN SL, MANZINIAJ. Melkersson – Rosenthal syndrome in childhood: successful management with combination steroid and minocycline therapy. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:746-8.
7. DUTT SN, MIRZA S, INVING RM, DONALDSON I. Total decompression of facial nerve for Melkersson – Rosenthal syndrome. *J Laryngol Otol.* 2000;114(11):870-3.
38. HORNSTEIN OP. Melkersson – Rosenthal syndrome – a challenge for dermatologist to participate in the field of oral medicine. *J Dermatol.* 1997;24(5):281-96.