

Queilitis granulomatosa de Miescher. Presentación de cinco casos

Fabio Camacho Alonso ⁽¹⁾, Ambrosio Bermejo Fenoll ⁽²⁾, Pía López Jornet ⁽³⁾

(1) Máster de Cirugía e Implantología Bucal. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Valencia

(2) Catedrático de Medicina Bucal. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Murcia

(3) Profesora titular de Medicina Bucal. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad de Murcia

Correspondencia:

P. López Jornet

Clinica Odontologica Universitaria

Hospital Morales Meseguer

Adv. Marques de los velez s/n

Murcia 30008

Email: majornet@um.es

Recibido: 22-06-2003 Aceptado: 6-01-2004

Indexed in:

-Index Medicus / MEDLINE / PubMed

-EMBASE, Excerpta Medica

-Indice Médico Español

-IBECS

Camacho-Alonso F, Bermejo-Fenoll A, López-Jornet P. Queilitis granulomatosa de Miescher. Presentación de cinco casos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:425-9.

© Medicina Oral S. L. C.I.F. B 96689336 - ISSN 1698-4447

RESUMEN

La queilitis granulomatosa de Miescher (QG), consiste en la aparición de edema labial recurrente en uno o ambos labios, el cual puede llegar a ser persistente. Ha sido considerada tradicionalmente, como una forma monosintomática del síndrome de Melkersson Rosenthal, descrito como la asociación de edema labial y/o facial recurrente, parálisis facial recidivante y lengua fisurada. El objetivo de este trabajo es presentar una serie de 5 casos diagnosticados clínica e histopatológicamente de QG, que acudieron a la consulta de la Unidad Docente de Medicina Bucal de la Universidad de Murcia. Se realizó un estudio completo de estos pacientes, valoramos la edad y el sexo, antecedentes familiares, localización y curso de los signos y síntomas. Llevamos a cabo diversos exámenes complementarios, estudiándose las características hemáticas (hemograma, velocidad de eritrosedimentación, fórmula leucocitaria y estudio inmunológico), e histopatológicas. El tratamiento consistió en corticoides intralesionales, combinado en algunos casos con fármacos antileproso o corticoides sistémicos. En todos los casos obtuvimos una buena respuesta al tratamiento.

Palabras clave: *Queilitis granulomatosa, queilitis de Miescher, síndrome de Melkersson-Rosenthal.*

INTRODUCCION

La queilitis granulomatosa es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por la aparición de una tumefacción labial recurrente que responde a una reacción inespecífica granulomatosa, en uno o ambos labios, el cual puede llegar a ser persistente. Fue descrita por primera vez por Miescher en 1945, y ha sido considerada tradicionalmente, como una forma monosintomática del síndrome de Melkersson Rosenthal (SMR), descrito como la asociación de edema labial y/o facial recurrente, parálisis facial

recidivante, y lengua fisurada. Sin embargo, la aparición de la triada clásica del SMR es infrecuente, pues aparece aproximadamente entre el 25-40% de los casos. Generalmente, los pacientes presentan formas oligosintomáticas o monosintomáticas de la enfermedad, siendo la queilitis granulomatosa, la forma monosintomática más común (1-5).

El motivo de este artículo, es presentar nuestra experiencia en el manejo de 5 pacientes con queilitis granulomatosa de Miescher, y comparar los resultados obtenidos con los existentes en la literatura.

CASOS CLINICOS

Presentamos un grupo de 5 pacientes (4 mujeres y 1 hombre) con formas monosintomáticas del SMR, que acudieron a la consulta de la Unidad Docente de Medicina Bucal de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Murcia, durante el período comprendido entre enero de 1985 hasta septiembre de 2002. Todos presentaban una tumefacción labial persistente, que en el momento de la primera visita, en ningún caso superó los diez meses de evolución. El rango de edades de este grupo fue de 17 a 66 años. En cada caso se valoró la edad y el sexo, localización y curso de los signos y síntomas presentados, así como la posible existencia de antecedentes familiares de tumefacción labial. A todos los pacientes se les pidió una analítica completa y se les tomó una biopsia del labio afectado. Las secciones fueron teñidas con hematoxilina-eosina, y se estudiaron las principales características histopatológicas. Por último, registramos las pautas terapéuticas aplicadas a cada paciente, así como su eficacia en la reducción del edema labial.

La tabla 1 muestra las principales características de cada caso. En nuestros 5 pacientes, la media de edad fue de 36 años (rango 17-66), siendo más frecuente en las mujeres (4 de 5 casos). Todos presentaban una tumefacción labial, que había comenzado de

forma insidiosa y asintomática (Fig. 1). El tiempo de evolución medio de la inflamación labial, en el momento del tratamiento, fue de 6,8 meses (rango 2-10), manteniéndose sin remitir en ningún paciente, durante todo este tiempo. No encontramos antecedentes familiares de edema orofacial en ningún caso. El labio superior apareció afectado con más frecuencia, y la tumefacción de ambos labios sólo se observó en un paciente, que además presentaba edema en hemicara izquierda, y lengua fisurada (tabla 1). El hemograma, la velocidad de eritrosedimentación, la fórmula leucocitaria, y los niveles de IgA, se encontraron dentro de los límites de normalidad en todos los pacientes. El exámen histopatológico de las muestras biopsiadas (Fig. 2 y 3), evidenció una inflamación granulomatosa en todos los casos (tabla 1).

En cuatro pacientes se infiltraron corticoides intralesionalmente (triamcinolona 1 cm³ cada 15 días durante 45 días), en uno como tratamiento exclusivo, en dos en combinación con clofacimine (1 cápsula de 100 mg cada 48 horas), y en otro junto con beta-metasona sistémica (en cápsulas 4 mg al día); mientras que un paciente fue tratado sólo con clofacimine. En todos los casos se obtuvo respuesta al tratamiento aplicado, observándose una notable disminución de la inflamación al finalizar el tratamiento.



Fig. 1. Paciente de 17 años de edad que presenta una tumefacción del labio inferior de 8 meses de evolución.
17 year old patient presenting a tumefaction of 8 months evolution on the lower lip.

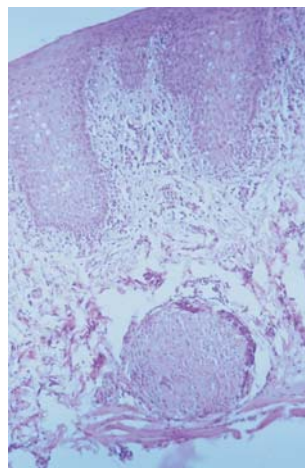


Fig. 2. Detalle del estudio histológico, donde se observa un granuloma de tipo tuberculoide. (Tinción con hematoxilina-eosina, X 100).
Detail of the histological study, observing a tubercloid granuloma. (Staining with haematoxylin-eosin, x100).

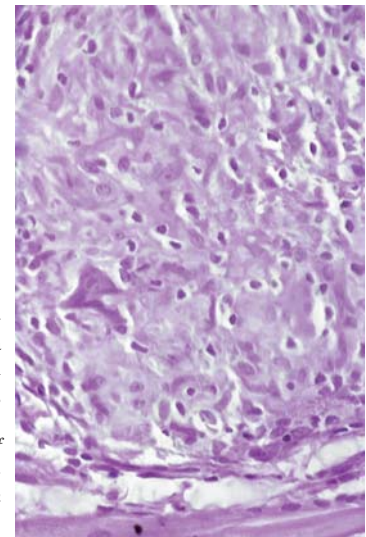


Fig. 3. Granuloma tuberculoide de la figura 2, a mayor aumento. (Tinción con hematoxilina-eosina, X 400).
Tubercloid granuloma of figure 2, at greater magnification. (Staining with haematoxylin-eosin, x400).

Tabla 1. Resumen esquemático de las principales características clínicopatológicas de cada caso.

Caso	Edad (años)	Sexo	Labio afectado	Edema en otras regiones orofaciales	Duración de la enfermedad en el momento del tratamiento (meses)	Episódica/mantenida	Afectación del nervio facial	Lengua fisurada	Análítica - Hemograma - VSG - F.L - IgA	Histopatología (Inf. Gran)
1	17	F	Inf Izq	No	8	Mantenida	No	No	Normal	Granulomas tuberculoideos
2	58	F	Sup Der	No	2	Mantenida	No	No	Normal	Granulomas linfonodulares plasmocitarios
3	66	F	Sup Bilat	No	7	Mantenida	No	No	Normal	Granulomas linfonodulares plasmocitarios
4	20	M	Sup Izq Inf Izq	Hemicaraizq	10	Mantenida	No	Sí	Normal	Granulomas epitelioides
5	19	F	Sup Bilat	No	7	Mantenida	No	No	Normal	Granulomas epitelioides

M: masculino, F: femenino, Sup: superior, Inf: inferior, Der: derecha, Izq: izquierda, Sup Bilat: superior bilateral, Tto: tratamiento
Evol: evolución, VSG: velocidad de eritrosedimentación, F.L: fórmula leucocitaria, Inf. Gran: inflamación granulomatosa.

DISCUSION

El SMR es una enfermedad caracterizada por la presencia de edema facial o labial recurrente, parálisis facial recidivante y lengua plegada o fisurada. Sin embargo, la presencia de la triada clásica es poco frecuente, hallándose en torno al 25-40% (4), siendo más frecuentes las formas oligosintomáticas o monosintomáticas de la enfermedad; entre ellas la más común es la queilitis granulomatosa de Miescher. La etiología del SMR es desconocida, aunque en la actualidad se barajan tres posibles orígenes de la enfermedad: el infeccioso (6), el inmunológico desencadenado por alergia o intolerancia a algunos alimentos (7), y un posible origen genético (8).

La afectación femenina parece ser ligeramente predominante aunque las cifras comunicadas al respecto son confusas (5,9). La mayoría de los enfermos experimentan los primeros síntomas en la segunda década de la vida, con un amplio rango en relación a la edad de presentación (de 6 a 63 años) (5); en nuestros casos, la edad media fue de 36 años, y la afectación femenina fue mayor (4 de 5).

El edema labial recurrente, suele ser la primera manifestación del SMR en un alto porcentaje de pacientes (43%) y aparece, en la mayoría de los casos (84%), en algún momento del curso clínico del proceso (5), hecho que observamos en nuestros cinco pacientes, encontrando un sólo caso, que además presentó edema de hemicara izquierda y lengua fisurada. Como se observa en la tabla 1, en nuestros pacientes, fue más frecuente la inflamación de un único labio (4 de 5) que de ambos, siendo el labio superior el más afectado, seguido del inferior, y coincidiendo estos resultados con los obtenidos por otros autores (10,11).

El diagnóstico, es fundamentalmente clínico, y se confirma con la biopsia. El hemograma puede presentar valores elevados en la velocidad de eritrosedimentación, linfocitosis, eosinofilia periférica y en algunas ocasiones aumento de las IgA (12), no apareciendo ninguna de estas alteraciones en nuestros pacientes. Debemos establecer el diagnóstico diferencial con todos aquellos procesos que cursan con edema facial tanto intra como extrabucal, y algunas enfermedades granulomatosas.

La histopatología del SMR, se caracteriza en un amplio porcentaje de casos (67%) por la aparición de una inflamación granulomatosa, si bien, la observación de granulomas no es un hecho obligado para el diagnóstico del síndrome, pudiendo aparecer, simplemente una reacción inflamatoria inespecífica (9). En los cinco casos presentados, la inflamación fue granulomatosa.

Para el tratamiento del edema orofacial, se han usado numerosos fármacos: antibióticos sistémicos, salazosulfapiridina, radioterapia, corticoides tópicos, intralesionales y sistémicos. Algunos autores (13) han utilizado fármacos antileproso como el clofacimine, en pacientes con SMR, consiguiendo una disminución del edema labial en un 94% de los casos. Nosotros aplicamos corticoides intralesionales, sistémicos y clofacimine, obteniendo resultados satisfactorios en todos los casos. En ocasiones, es necesario el uso de la cirugía plástica labial, cuando el tratamiento farmacológico propuesto anteriormente, no consigue reducir en su totalidad las deformidades labiales (14).

Por último, resaltar la importancia de la valoración de estos pacientes a través de un equipo multidisciplinar, que además de odontólogos, incluya: dermatólogos, neurólogos, otorrinolaringólogos, digestopatólogos y cirujanos plásticos.

Miescher's cheilitis granulomatosa. A presentation of five cases

CAMACHO-ALONSO F, BERMEJO-FENOLL A, LÓPEZ-JORNET P. MIESCHER'S CHEILITIS GRANULOMATOSA. A PRESENTATION OF FIVE CASES. MED ORAL PATOL ORAL CIR BUCAL 2004;9:425-9.

SUMMARY

Miescher's cheilitis granulomatosa (CG) consists of the appearance of recurrent labial edema on one or both lips, which can become persistent. It has traditionally been considered as a monosymptomatic form of the Melkersson-Rosenthal syndrome, described as the association of recurrent labial and/or recurrent facial edema, relapsing facial paralysis and fissured tongue.

The aim of this study is to present a series of five clinically and histopathologically diagnosed cases of CG that came to our clinic at the Teaching Unit of Oral Medicine, Faculty of Medicine and Odontology, University of Murcia. A complete study of these patients evaluated the age, sex, family history, and location and course of the signs and symptoms. Various complementary examinations were carried out, studying the hematic characteristics (hemogram, erythrocyte sedimentation rate, leukocyte count), including immunological and histopathological studies.

The treatment consisted of intralesional corticoids, combined in some cases with anti-leprous drugs or systemic corticoids. A good response to treatment was obtained in all cases.

Keywords: *Cheilitis granulomatosa, Miescher's cheilitis, Melkersson-Rosenthal syndrome.*

INTRODUCTION

Cheilitis granulomatosa is an infrequent illness, characterised by the appearance of a recurrent labial swelling that corresponds to a non-specific granulomatous reaction in one or both lips, which can become persistent. It was first described by Miescher in 1945, and has traditionally been considered as a monosymptomatic form of the Melkersson Rosenthal syndrome (MRS), described as the association of recurrent labial edema and/or recurrent facial edema, relapsing facial paralysis and fissured tongue.

The appearance of the classic triad of MRS is infrequent however, appearing in approximately 25 to 40 per cent of cases. Generally, patients present oligosymptomatic or monosymptomatic forms of the illness, cheilitis granulomatosa being the most common monosymptomatic form (1-5).

The purpose of this study is to present our experience in the management of five patients with Miescher's cheilitis granulomatosa, and to compare the results obtained with those existing in the literature.

CLINICAL CASES

We present a group of five patients (four female and one male) with monosymptomatic forms of MRS who attended our clinic at the Teaching Unit of Oral Medicine, Faculty of Medicine

and Odontology, University of Murcia, during the period between January 1985 and September 2002. All patients presented persistent labial tumefaction, which did not exceed 10 months evolution in any case. The age range of this group was from 17 to 66 years. In each case the age and sex, location and development of the signs and symptoms presented, and likewise the possible existence of a family history of labial tumefaction were evaluated. A complete analysis was requested for all patients and a biopsy of the affected lip was taken. The sections were stained with haematoxylin-eosin and the principal histopathological characteristics were studied. Finally, we recorded the therapeutic treatments applied to each patient, and their corresponding efficacy in the reduction of the labial edema.

Table 1 shows the principal characteristics of each case. The average age of our five patients was 36 years (range 17-66), being most frequent in women (4 out of 5 cases). All patients presented labial tumefaction that had begun in an insidious and asymptomatic manner (Fig.1).

thasone (in capsules of 4 mg per day). The remaining patient was treated with clofazimine only. A positive response to treatment was obtained in all cases, observing a notable reduction in the inflammation by the end of the treatment.

DISCUSSION

MRS is an illness characterised by the presence of recurrent facial edema and/or recurrent labial edema, relapsing facial paralysis and fissured tongue. However, the presence of the classic triad is infrequent, being found in around 25 to 40 per cent of cases (4). The oligosymptomatic and monosymptomatic forms of the illness are the most frequent, and amongst these the most common is Miescher’s cheilitis granulomatosa.

The etiology of MRS is unknown, although currently three possible origins of the illness are considered: 1- the infectious (6), 2- the immunological, triggered off by allergy or intolerance to some foods (7), and 3- a possible genetic origin (8).

Case	Age (years)	Sex	Affected lip	Edema in other orofacial regions	Duration of illness at the moment of treatment (months)	Sporadic/maintained	Facial nerve affected	Fissured tongue	Analysis - Hemogram - ESR - LC - IgA	Histopathology (Gran. Inf.)
1	17	F	Low left	No	8	Maintained	No	No	Normal	Tuberculoid granulomas
2	58	F	Up right	No	2	Maintained	No	No	Normal	Lymphoplasmacytic granulomas
3	66	F	Up Bilat	No	7	Maintained	No	No	Normal	Lymphoplasmacytic granulomas
4	20	M	Up left Low left	Left hemi face	10	Maintained	No	Yes	Normal	Epithelioid granulomas
5	19	F	Up Bilat	No	7	Maintained	No	No	Normal	Epithelioid granulomas

M: male, F: female, Up: upper, Low: lower, Up Bilat: Upper bilateral, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, LC: leukocyte count, Gran. Inf.: granulomatous inflammation.

Table 1. Schematic summary of principal clinicopathological characteristics of each case.

The average period of evolution of the labial inflammation at the time of treatment was 6.8 months (range 2-10), remaining without remittance in all the patients throughout this period. No family history of orofacial edema was found in any of the cases. The upper lip was the most frequently affected area, tumefaction in both lips being observed in only one patient, who also presented left hemifacial edema, and fissured tongue (Table 1). The hemogram, erythrocyte sedimentation rate, leukocyte count, and IgA levels were found to be within normal limits in all patients. The histopathological study of the biopsied samples (Figs. 2 and 3) revealed a granulomatous inflammation in all cases (Table 1). Four patients were treated with intralesional corticoid infiltration (triamcinolone 1 cm³ every 15 days for 45 days). In one patient this was as the exclusive treatment, in two patients in combination with clofazimine (one 100 mg capsule every 48 hours), and in one other together with systemic betame-

Females seem to be affected slightly more than males, although the figures in this respect are confusing (5, 9). The majority of patients experience the first symptoms in the second decade of life, with a wide range in relation to the age at presentation (from 6-63 years) (5). In our cases the average age was 36 years, with a majority of females being affected (4 out of 5). Recurrent labial edema is the first manifestation of MRS in a high percentage of patients (43%), and appears at some time during the clinical course of the process in the majority of cases (84%) (5). We observed this fact in all our five patients, and furthermore, finding one case that also presented left hemifacial edema and fissured tongue. As can be observed in Table 1, in our patients the inflammation of only one lip was more frequent (4 out of 5) than both, the upper lip being the one most affected, results which coincide with those obtained by other authors (10, 11). The diagnosis is fundamentally clinical and is confirmed with

a biopsy. The hemogram can present increased values for the erythrocyte sedimentation rate, lymphocytosis, peripheral eosinophilia, and on some occasions an increase in the IgA (12). None of these alterations appeared in any of our patients. A differential diagnosis should be established with all those processes that frequently occur with facial edema (both intra and extra bucal) and other granulomatous illnesses.

The histopathology of MRS is characterised by the appearance of a granulomatous inflammation in a high percentage of cases (67%), although the appearance of granulomas does not necessarily indicate the existence of the syndrome, as they can appear simply as a non-specific inflammatory reaction (9). In the five cases presented, the inflammation was granulomatous.

Numerous drugs have been used for the treatment of oral facial edema: systemic antibiotics, salazosulfapyridine, radiotherapy; and systemic, intralesional, and topical corticoids. Some authors (13) have used anti-leprosy drugs, such as clofazimine, in patients with MRS, achieving a reduction in the labial edema in 94 per cent of cases. In our cases we applied systemic and intralesional corticoids and clofazimine, obtaining satisfactory results in all cases. On occasions, the use of plastic surgery is necessary when the pharmacological treatment proposed above is not able to reduce the labial deformities completely (14).

Finally, we highlight the importance of evaluating these patients using a multi-disciplinary team, which besides dentists, should also include: dermatologists, neurologists, otolaryngologists, pathologists and plastic surgeons.

BIBLIOGRAFIA/REFERENCES

1. Miescher G. Ubre essentielle granulomatöse macrokelie (cheilitis granulomatosa). *Dermatológica* 1945;91:57-85.
2. Melkersson E. Case of recurrent facial paralysis with angioneurotic edema. *Hygea* 1928;90:737-41.
3. Gonzalez Moles MA, Fernández Martínez JA, Martínez Lara I. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Presentación de un caso clínico. *Med Oral* 1996; 1:44-8.
4. Pindborg JJ. Queilitis granulomatosa. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. En: Rook A. *Tratado de dermatología* (4ª edición). Barcelona: Doyma; 1989. p. 2297-9.
5. 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 Oral Med Oral Pathol* 1992;74:610-9.
6. Muelleguer RR, Weger W, Zochling N, Kaddu S, Soyer HP, El Shabrawi-Caelen L et al. Granulomatous cheilitis and *Borrelia burgdorferi*: polymerase chain reaction and serologic studies in a retrospective case series of 12 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:1502-6.
7. Morales C, Peñarocha M, Bagán JV, Burches E, Pelaez A. Immunological study of Melkersson-Rosenthal syndrome. Lack of response to food additive challenge. *Clin Exp Allergy* 1995;25:260-4.
8. Smeets E, Fryns JP, Van den Bergue H. Melkersson-Rosenthal syndrome and the novo autosomal t(9;21)(p11;p11) translocation. *Clin Genet* 1994; 24: 323-4.
9. Hornstein OP. Melkersson-Rosenthal syndrome: a neuro-muco-cutaneous disease of complex origin. *Curr Probl Dermatol* 1973;5:117-56.
10. Worsaae N, Christensen KC, Schjødt M, Reibel J. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa: a clinicopathologic study of thirty-three patients with special reference to their oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:404-13.
11. 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;118:227-32.
12. Vega A, Domínguez F. Edema recurrente del labio superior. *Piel* 1998;13:35-7.
13. Tausch I, Sonnichsen N. Experiences with clofazimine therapy of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Hautarzt* 1992;43:194-8.
14. Ellitsgaard N, Andersson AP, Worsaae N, Medgysei S. Long-term results after surgical reduction cheiloplasty in patients with Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. *Ann Plast Surg* 1993;31:413-20.