

QUEILITIS GRANULOMATOSA DE MIESCHER

MIESCHER'S CHEILITIS GRANULOMATOSA

por

JORGE FERRÉ JORGE*

J. MALVEHY GUILERA**

M.M. ALSINA GIBERT**

BARCELONA

RESUMEN: La queilitis granulomatosa es un raro proceso de etiología desconocida que se considera una forma oligosintomática del síndrome de Melkersson-Rosenthal. En este artículo presentamos un caso y hacemos una revisión de los procesos granulomatosos en la región oral, los procesos que cursan con hinchazón labial y del tratamiento de la queilitis granulomatosa.

PALABRAS CLAVE: Queilitis granulomatosa. Síndrome de Melkersson-Rosenthal.

ABSTRACT: Cheilitis granulomatosa is a rare pathology of unknown origin, is considered an oligosymptomatic manifestation of Melkersson-Rosenthal syndrome. This is a case report and revision of the granulomatous diseases affecting oral region, diseases with macrocheilia and treatment of cheilitis granulomatosa.

KEY WORDS: Cheilitis granulomatosa. Melkersson-Rosenthal syndrome.

Introducción. La Queilitis Granulomatosa

La queilitis granulomatosa (QG) es un raro proceso de etiología desconocida descrito por MIESCHER en 1945 (1). Suele afectar a adultos jóvenes sin preferencia de sexo y clínicamente se caracteriza por la hinchazón de uno o ambos labios, que puede ser blanda o dura, difusa y no dolorosa (2). Histológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas no caseosos, edema, linfangiectasia e infiltrado linfocítico perivascular (3). La hinchazón es debida al linfedema y a la presencia de los granulomas en el tejido conectivo submucoso. Pueden verse afectadas otras áreas, como mucosa yugal, encías y zona sublingual (4).

Al principio la hinchazón puede ser episódica, pero posteriormente se hace persistente. En algunas ocasiones se han visto resoluciones espontáneas.

La QG se considera una forma oligosintomática del síndrome de MELKERSSON-ROSENTHAL y, a su vez, ambos cuadros entran dentro del grupo de procesos que cursan con lesiones granulomatosas que afectan a los tejidos orales y periorales (5).

El síndrome de Melkersson-Rosenthal

Fue MELKERSSON quien inicialmente asoció la QG y

la análisis facial periférica (6), posteriormente ROSENTHAL añadió la lengua fisurada para conformar la tríada semiológica que caracteriza el síndrome (7).

Los criterios mayores para el diagnóstico del síndrome de MELKERSSON-ROSENTHAL (SMR) son la tríada clásica ya mencionada, a la que se puede añadir alteraciones transitorias de otros pares craneales. Los criterios menores son edema orofacial sin confirmación histológica, cefaleas y alteraciones transitorias pupilomatosas, lacrimales y salivales. Las formas oligosintomáticas son mucho más frecuentes de encontrar que el síndrome completo (8).

Respecto a la etiopatogenia del SMR se ha considerado la posibilidad de una reactividad anormal del sistema neurovascular en la región craneal, por lo que dicha región sería más susceptible a reacciones inflamatorias mucocutáneas causadas por diversos agentes (alérgicos, infecciosos u otros). El hecho de que los granulomas se observan distribuidos de forma perivascular parecería apoyar este concepto.

La transmisión hereditaria del SMR está en discusión. A la lengua fisurada se ha reconocido una transmisión autosómica dominante (9) y esto parece haber inducido a algunos autores a otorgar una similar transmisión a todo el síndrome.

Sin embargo, los estudios genealógicos realizados en familias afectadas por el SMR no permiten soportar esta conclusión. El análisis inmunogenético del patrón HLA sólo ha mostrado, en los pacientes con SRM, un aumento en la frecuencia de HLA-B16 y Cw 13, así como una

(*) Unidad de Medicina Bucal. Facultad de Odontología. Universidad de Barcelona.

(**) Servicio de Dermatología. Hospital Clínico y Provincial.

ausencia de HLA-B22, B27, Cw 1 y DR9 en comparación con los controles, pero estas diferencias no son estadísticamente significativas, sólo se puede hablar de una predisposición hereditaria en el SMR (10).

Antes de enunciar un diagnóstico precipitado de SMR hay que tener en cuenta que la lengua fisurada o geográfica se puede encontrar en un 1 % aproximadamente de la población y que la parálisis facial puede tener su origen en procesos como herpes zóster, traumatismos o secuelas de accidentes cerebrovasculares.

Los procesos granulomatosos en la región oral

Existen diversas patologías que afectando a los tejidos orales y periorales, comparten el granuloma como imagen histológica característica. Estos granulomas epiteloideos están formados por histiocitos y células gigantes multinucleadas, viéndose rodeados de un denso infiltrado linfocitario.

Entre estos procesos encontramos los siguientes: tuberculosos, forma tuberculoide de la lepra, sífilis terciaria, micosis, enfermedad por arañazo de gato, toxoplasmosis, reacción a cuerpo extraño, sarcoidosis y enfermedad de Crohn. Con todas estas patologías se puede plantear un diagnóstico diferencial con la QG si aparece hinchazón labial o con el SMR si se añade la parálisis facial.

En la *sarcoidosis* puede aparecer engrosamiento gingival, facial y afectación de glándulas salivales, siendo característicos los nódulos en hilio pulmonar, el test de Kvein positivo y el aumento de la enzima convertidora de angiotensina en suero (11).

En la *enfermedad de Crohn* pueden aparecer úlceras orales y engrosamiento de la mucosa yugal, siendo características las lesiones en el tracto gastrointestinal y la disminución de hierro, vitamina B₁₂ y folatos en sangre (12).

En la *tuberculosis* pueden aparecer úlceras orales y son característicos los nódulos en hilio pulmonar, el test de la tuberculina y la baciloscopia positivos.

Un término que se debe utilizar con precaución es de *granulomatosis orofacial*, acuñado para denominar lesiones orales con presencia de reacción granulomatosa, pero sin causa sistémica detectable. Es un diagnóstico de exclusión, en el que deben considerarse posibles reacciones alérgicas a componentes de la dieta o incluso dentífricos (13). El hecho de que algunos de los pacientes así catalogados hayan desarrollado años después una enfermedad de Crohn o una sarcoidosis ha llevado a algunos autores a incluir erróneamente estos procesos dentro del concepto de granulomatosis orofacial.

Por último, mencionar que la llamada *granulomatosis de Wegener* no es propiamente un proceso granulomatoso, pues apenas se puede observar esta imagen. En cambio se pueden apreciar células gigantes en el infiltrado inflamatorio de las lesiones gingivales y en asociación a la auténtica lesión característica, que es la arteritis necrotizante (14).

Otros procesos que cursan con hinchazón labial

Hay algunas posibilidades más en el diagnóstico diferencial de la QG. Mencionaremos estas patologías junto al rasgo que las distingue de la QG.

En el hematoma habrá el antecedente de un traumatismo, en el absceso de origen dentario habrá dolor y celulitis, en el angioedema cabrá esperar la resolución en 24 horas (15) y en el síndrome de Ascher aparece blefaromalacia y tiroiditis.

El hemangioma y el linfangioma son lesiones congénitas con proliferación vascular. El neurofibroma crece lentamente y tiene una histología característica.

La enfermedad de Anderson-Fabry presenta angioqueratomas en la piel y dolor en las extremidades. En los infiltrados leucémicos, estos se aprecian en el examen histológico y el hemograma es patognomónico. Por último, si la causa es infecciosa el agente se objetivará mediante tinciones o cultivo.

Se ha descrito un caso de QG causada por fotosensibilidad a rayos ultravioleta en el rango de 310 a 320 nm (16).

Tratamiento de la QG

Dado que la etiología de la QG es desconocida, el tratamiento sólo puede ser sintomático y empírico. Se han utilizado antibióticos, antifúngicos, estabilizadores de membrana de mastocitos, sulfasalazina e incluso rayos X. La eliminación de focos infecciosos odontogénicos ha producido buenos resultados en ocasiones (17).

Puesto que existe un infiltrado inflamatorio se han utilizado los corticosteroides en forma de prednisona vía oral o triamcinolona. La respuesta suele ser favorable pero efímera, requiriéndose un tratamiento prolongado por meses o años (18, 19).

La clofazimina, usada contra la lepra, se ha administrado a dosis de 100 mg/día durante 10 días, seguidos de 200-400 mg. semanales. Se ha observado desaparición de granulomas pero persistencia del edema. Los efectos secundarios son náusea, vómitos y pigmentación (20, 21).

El sulfato de hidroxycloquin, un agente antimalárico que en ocasiones ha sido eficaz ante las lesiones cutáneas de la sarcoidosis, ha conseguido una disminución del volumen labial, pero sin llegar al tamaño normal. Como efecto secundario produce retinopatía, por lo que se requiere control oftalmológico durante el tratamiento (22, 23).

El Metronidazol, empleado en la enfermedad de Crohn, ha sido administrado a dosis de 500 mg/día y ha conseguido el restablecimiento del tamaño normal del labio. Sin embargo, en los dos casos descritos existían lesiones intestinales compatibles con la propia enfermedad de Crohn (24).

Por último se ha realizado la reducción quirúrgica del labio, queiloplastia, sin abandonar el tratamiento con triamcinolona para prevenir la recidiva (25).

CASO CLÍNICO

Varón de 46 años de edad, sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas que no presentaba antecedentes pa-

tológicos de interés. La enfermedad actual se había iniciado unos 4 años antes de la consulta en forma de

hinchazón difusa progresiva del labio inferior, de consistencia moderadamente dura e indolora, con leve sensación pruriginosa local. El cuadro fue tratado por su médico con corticoterapia oral a dosis bajas con mejoría parcial del cuadro. Al ser suspendida la medicación por intolerancia digestiva se observó un empeoramiento de la sintomatología, motivo por el cual nos es remitido para estudio.

A la exploración física destacaban un importante engrosamiento del labio inferior y de la mucosa gingival con eritema local, mientras que la piel perilabial mostraba cierto eritema y edema (Fig. 1). Las lesiones al tacto mostraban una consistencia moderada y no resultaban dolorosas. La lengua presentaba aspecto geográfico, pero no era una lengua fisurada, plegada o escrotal (Fig. 2). La exploración neurológica del territorio así

como la exploración por aparatos del paciente no demostraron alteraciones de interés.

Las exploraciones complementarias, tales como bioquímica sanguínea, hemograma y coagulación resultaron sin alteraciones. El sedimento de orina y la radiografía de tórax fueron normales.

Se practicó una biopsia labial inferior bajo anestesia local que mostró importante edema a nivel de dermis con infiltrado inflamatorio crónico perivascular de predominio linfocitario. Destacaban a nivel submucoso la presencia de granulomas de tipo tuberculoideo con células epiteloideas y gigantes de Langhans sin caseosis central (Fig. 3).

Con los resultados obtenidos del estudio histopatológico se realizó el diagnóstico de *queilitis granulomatosa*.

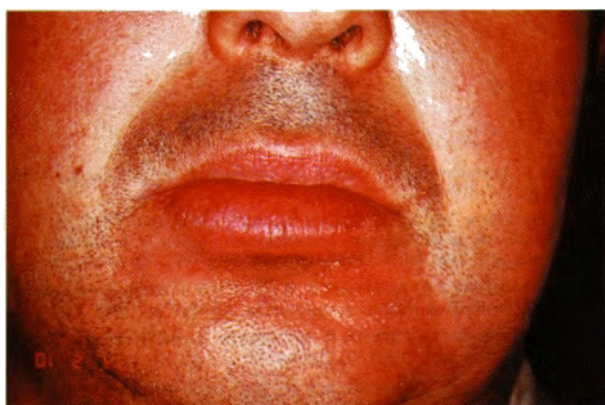


Fig. 1
Macroqueilitis inferior y eritema.

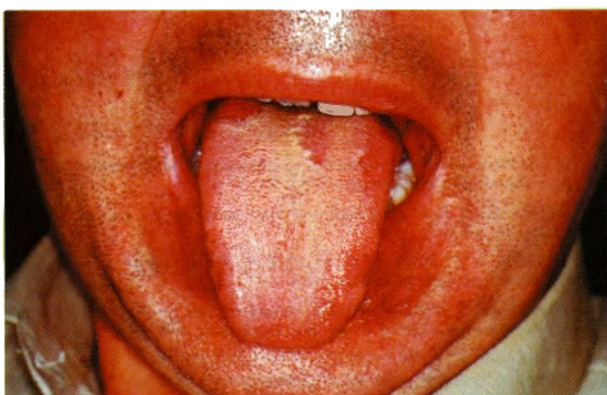


Fig. 2
Lengua geográfica

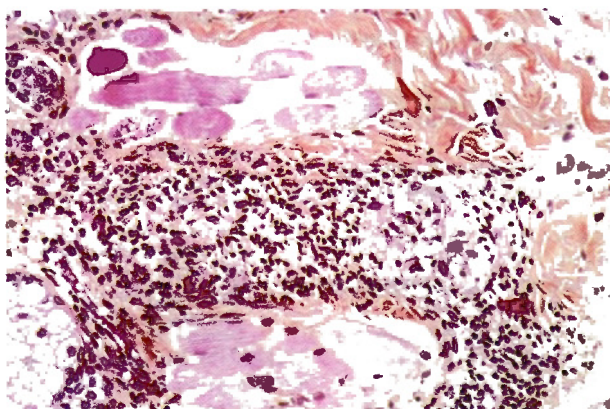


Fig. 3
Granuloma e infiltrado linfocítico

COMENTARIO

En el diagnóstico diferencial de los procesos granulomatosos de la región oral deben incluirse los procesos de tipo infeccioso (tuberculosis, lepra, sífilis terciaria, micosis, enfermedad por arañazo de gato, toxoplasmosis). Otros procesos adquiridos que deben

considerarse son la sarcoidosis, la enfermedad de Crohn y la granulomatosis de Wegener.

En el caso clínico presentado se practicaron tinciones específicas para micobacterias (Ziehl-Nielsen), treponemos y hongos (metenamida argéntica), y cultivos

en medios específicos que resultaron negativos al igual que las serología luética y de toxoplasmosis y la prueba del PPD de la tuberculosis.

Se realizó asimismo un estudio odontológico y otorinolaringológico para descartar la patología de estas áreas.

El estudio histopatológico de las lesiones con el hallazgo de granulomas de tipo tuberculoideo, junto al estudio del tubo digestivo, radiografía de tórax y la analítica sanguínea normales descartaron los diagnósticos de sarcoidosis y enfermedad de Crohn. Finalmente, no se hallaron lesiones de vasculitis que fueran compatibles con la granulomatosis de Wegener.

El paciente carecía de antecedentes familiares de procesos orolabiales similares ni de lengua fisurada.

Con los estudios realizados se llegó al diagnóstico de queilitis granulomatosa sin alteraciones asociadas de

tipo neurológico (nervio facial, alteraciones transitorias de otros pares craneales). Asimismo el paciente carecía de la lengua fisurada que completa, junto a las alteraciones neurológicas, la tríada semiológica del síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Dada la intolerancia presentada por el paciente a la medicación con corticoterapia sistémica se decidió iniciar un tratamiento con clofazimina a dosis de 100 mg/día vía oral durante 10 días seguidos por un tratamiento de mantenimiento con dosis semanales de 400 mgrs. Con esta pauta se obtuvo una estabilización del cuadro con discreta mejoría de las lesiones orolabiales en los tres meses posteriores al inicio de la medicación, siguiendo actualmente controles periódicos.

Correspondencia:
Dr. J. Ferré Jorge
Plaza Lesseps, 33. Esc. C
08023 Barcelona

BIBLIOGRAFIA

1. MIESCHER, G. Über essentielle granulomatose Makrocheilie (cheilitis granulomatosa) *Dermatologica* 1945; 91: 57-85.
2. EVERSOLE, L.R. Clinical outline of orofacial pathology. Ed. Lea and Febiger. Filadelfia. 1984.
3. SHAFER, W.G.; HINE, M.K.; LEVI, B.M. A textbook of oral pathology. Ed. W B Saunders. Filadelfia. 1983.
4. WORSAAE, N.; PINDBORG, J.K. Granulomatous gingival manifestations of Melkersson-Rosenthal Syndrome. *Oral Surg* 1980; 49: 131-138.
5. WORSAAE, N.; CHRISTENSEN, K.C.; SCHIODT, M. et al. Melkersson-Rosenthal Syndrome and cheilitis granulomatosa. *Oral Surg* 1982; 54: 404-413.
6. MELKERSSON, E. Ett fall av recidiverande facialispares i samband med angioneurotisk ödem *Hygiea (Stockh)* 1928; 90: 773-774.
7. ROSENTHAL, C. Klinisch-erbbiologischer Beitrag zur konstitutionspathologie. Gemeinsames Auftreten von (rezidivierender familiärer). Facialislähmung, angioneurotischen Gesichtsoedem und lingua plicata in Arthritisfamilien *Z. Neurol (Bertin)* 1931; 131: 475-501.
8. HORNSTEIN, O.P.; STOSIEK, N.; SCHÖNBERGER, A. et al. Classification and clinical variations of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Z. Hautkr* 1987; 62: 1453-1475.
9. Mc KUSICK, V.A. Mendelian inheritance in man. Catalogues of autosomal dominant, autosomal recessive and x-linked phenotypes. 7^a ed. Ed. Johns Hopkins University Press. Baltimore, 1986.
10. MEISEL-STOSIEK, M.; HORNSTEIN, O.P.; STOSIEK, N. Family study on Melkersson-Rosenthal syndrome. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1990; 70: 221-226.
11. VAN MAARSSEVEEN, E.C.; VAN DER WAAL, I.; STAM, J. et al Oral involvement in sarcoidosis. *Int J. Oral Surg* 1982; 11: 21-29.
12. WILLIAMS, A.J.K.; WRAY, D.; FERGURSON, A. The clinical entity of orofacial Crohn's disease. *Quart J. med.* 1991; 79: 451-458.
13. WEISENFIELDS, D.; FERGUSON, M.M.; MITCHELL, D.N. et al. Orofacial granulomatosis: a clinical and pathological analysis. *Quart J. Med.* 1985; 54: 101-113.
14. EUFINGER, H.; MATCHTENS, E.; AKUAMOA-BOATENG, E. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis. Review of the literature and report of a case. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 1992; 21: 50-53.
15. CRANBERG, J.A.; PATTERSON, R.; CARO, W.A. Angioedema, elephantiasis nostras and cheilitis granulomatosa. *Allergy Proc.* 1990; 11: 79-82.
16. KUNO, Y.; SAKAKIBARA, S.; MIZUNO, N. Actinic cheilitis granulomatosa. *J. Dermatol.* 1992; 19: 556-562.
17. GREENE, R.M.; ROGERS, R.S. III. Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of 36 patients. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1989; 21: 1263-1270.
18. EISENBUD, L.; HYMOWITZ, S.A.; SHAPIRO, R. Cheilitis granulomatosa. Report of a case treated with injection of triamcinolone acetate aqueous suspension. *Oral Surg* 1971; 32: 384-389.
19. WILLIAMS, P.M.; GREENBERG, M.S. Management of cheilitis granulomatosa. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol* 1991; 71: 436-439.
20. PODMORE, P.; BURRONS, D. Clofazimine, an effective treatment for Melkersson-Rosenthal syndrome or Miescher's cheilitis. *Clin Exp. Dermatol.* 1986; 11: 173-178.
21. TAUSCH, I.; SONNICHSEN, N. Experiences with clofazimine therapy of Melkersson-Rosenthal syndrome. *Hautarzt* 1992; 43: 194-198.
22. VEIEN, N.K. Cutaneous sarcoidosis: prognosis and treatment. *Clin Dermatol* 1986; 4: 75-87.
23. PORTNOY, J.Z.; CALLEN, J.P. Ophthalmologic aspects of chloroquine and hydroxychloroquine therapy. *Int. J. Dermatol.* 1983; 22: 273-278.
24. KANO, Y.; SHIOHARA, T.; YAGITA, A. Treatment of recalcitrant cheilitis granulomatosa with metronidazole. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992; 27: 629-630.
25. KRUTCHKOFF, D.; JAMES, R. Cheilitis granulomatosa: successful treatment with combined local triamcinolone injections and surgery. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1203-1206.