

CASO CLÍNICO

Necrobiosis Lipoídica en una adolescente: A propósito de un caso.

Gabriela Crespo Azanza,* Enrique Úraga**

* Dermatólogo del Centro Dermatológico “Dr. Úraga” Guayaquil – Ecuador

** Director del Centro Dermatológico “Dr. Úraga”

Correspondencia:
dra.gabrielacrespo@hotmail.com

Palabras clave: necrobiosis lipoídica, diabetes mellitus

Fecha de recepción: 12/12/2022
Fecha de aceptación: 19/12/2022

RESUMEN

La necrobiosis lipoídica (NL) es una enfermedad inusual, de carácter crónico, de causa desconocida. Afecta más a mujeres que a hombres, y se la ha relacionado con diabetes mellitus, aunque puede presentarse en personas sin esta patología. Se manifiesta como placas atróficas, con borde activo, asintomáticas, localizadas generalmente en la región pretibial. El diagnóstico es clínico, y su tratamiento es muy variado con resultados pocos favorables. Describimos el caso de una adolescente con diabetes mellitus tratada con excimer laser.

INTRODUCCIÓN

La necrobiosis lipoídica (NL) es una enfermedad granulomatosa, poco frecuente, crónica y de etiología no conocida.¹ Un alto porcentaje de pacientes con NL presentan diabetes mellitus (DM), siendo más frecuente el tipo 1.² Afecta mayormente al sexo femenino con una relación de 3:1 sobre el masculino.^{1,3}

Su patogenia no se ha esclarecido por completo hasta la actualidad, aunque se considera que podrían estar comprometidos mecanismos microangiopáticos, con alteraciones del colágeno y componentes inflamatorios.^{1,4} Afectan clásicamente a la región pretibial, manifestándose como placas atróficas de color amarillo marrón, con borde activo, generalmente asintomáticas.⁵

El diagnóstico es clínico, sin embargo la confirmación del mismo se realiza mediante histopatología, y su tratamiento es un verdadero reto terapéutico, en el que se toma en cuenta a los corticoides tópicos como la primera línea de elección, a pesar de no existir un esquema establecido.^{6,7}

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una adolescente de 12 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 1, que acudió a consulta dermatológica por presentar una placa de aproximadamente 6 cm x 4 cm de diámetro, (foto 1) brillante, ligeramente pruriginosa, con signos de atrofia, de borde activo, bien definido, de coloración violácea, ligeramente infiltrado, de aproximadamente 4 semanas de evolución, que se localizaba en la cara anterior del tercio medio de la pierna izquierda, que aumentó de tamaño de manera progresiva, con crecimiento centrífugo. A la dermatoscopia (foto 2) se observaron, áreas eritematosas, con presencia de teleangiectasias, y zonas sin estructuras blanquecinas y áreas de color amarillo- marrón. Por lo que se estableció como posibilidades diagnósticas: necrobiosis lipoídica vs. granuloma anular.

Se realizó una biopsia de piel, cuyos hallazgos histológicos se enfocaron sobre la dermis, (foto 3 y 4) sin cambios en la epidermis; presentándose un infiltrado mononuclear compuesto por linfocitos, histiocitos y



Foto 1: Placa eritemato violácea, brillante, con centro atrófico, localizado en cara anterior de pierna izquierda.



Foto 2: Imagen dermatoscópica de la lesión, donde se observan áreas eritematosas con telangiectasias, y zonas sin estructuras atróficas.

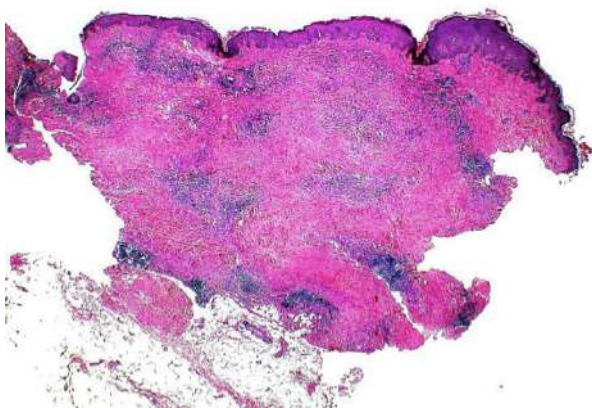


Foto 3: Histopatología: epidermis sin alteraciones de importancia. Dermis: infiltrado mononuclear que llega hasta la hipodermis.

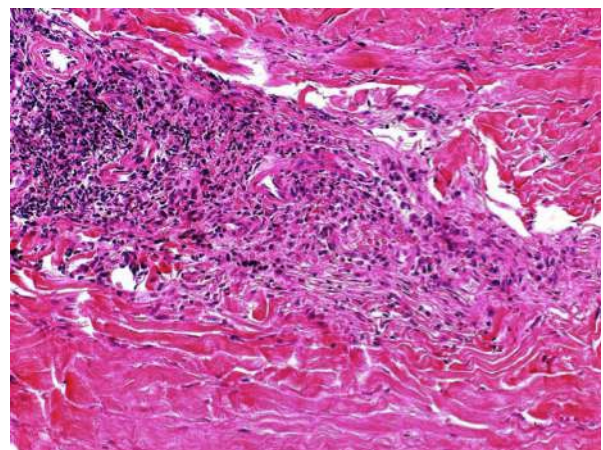


Foto 4: Dermis: infiltrado mononuclear compuesto por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas dispuestas en capas subsecuentes que llegan hasta la hipodermis. Además extensa áreas de "necrobiosis" con degeneración del colágeno asociada a infiltrado macrofágico intersticial.

células plasmáticas dispuestas en capas subsecuentes que llegan hasta la hipodermis. Además extensa áreas de degeneración del colágeno asociado a infiltrado macrofágico intersticial.

Con los datos clínicos e histopatológicos se determinó el diagnóstico de necrobiosis lipóidica, y se instauró terapia tópica con clobetasol dos veces al día, durante 3 semanas, y se inició un ciclo de 4 sesiones de excimer láser, con lo que se observó mejoría parcial de la lesión.

DISCUSIÓN

La NL es una enfermedad rara, de tipo inflamatoria granulomatosa, no infecciosa, de curso crónico y de origen idiopático.^{3,5,8}

Fue descrita por primera ocasión en 1929 por Oppenheim, denominándola dermatitis atrophicans lipoides diabética. Posteriormente, en 1932, Urbach describió otro caso también en un paciente con diabetes y la llamó necrobiosis lipóidica del diabético.^{1,2,4}

Ha sido considerada como un marcador cutáneo de DM aunque no es un signo patognomónico, además es un marcador de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes.^{2,9,10} Afecta a 0.3% a 1.6% de los pacientes con DM.^{2,6,10} Hasta el 90% de los pacientes con NL presentan concomitantemente un diagnóstico de DM o lo presentarán en el futuro, es mucho más frecuente en diabetes tipo 1, aunque la incidencia de NL en pacientes con diabetes es de 0,3 a 1,2 %.^{1,2,3,11} En 62% la NL precede al diagnóstico de la diabetes, en 24% se presenta simultáneamente y en 14% aparece luego del diagnóstico de DM.^{3,4,5,9}

Es tres veces más frecuente en mujeres, en un promedio de edad de 30 a 40 años, menos frecuente en niños y adolescentes.^{5,8,12,13}

Su patogénesis no está bien dilucidada, se propone que podría deberse a una vasculitis secundaria a depósito de inmunocomplejos, o anormalidades del colágeno, aunque también se considera la posibilidad de

que se deba a engrosamiento de la membrana basal de las paredes de los capilares que conllevaría a cambios microangiopáticos, con la posterior alteración en la quimiotaxis de neutrófilos, y la disminución en su capacidad para adherirse a las paredes vasculares.^{2,8,14,15} El hallazgo de Glut 1 en las áreas de esclerosis, sugiere una posible anomalía en el transporte de glucosa por parte de los fibroblastos.^{10,14,15} Sin embargo también existen reportes en los que se ha demostrado un aumento del flujo sanguíneo en algunas lesiones de NL, lo que sugiere una etiología inflamatoria.^{3,11,14}

Clínicamente se manifiesta como pápulas que coalescen y forman placas brillantes, bien demarcadas, que crecen de forma excéntrica, con centro atrófico, de coloración eritemato violáceo a marrón y que posteriormente evolucionan a color amarillo marrón, con borde activo, que puede estar sobreelevado o indurado.^{1,2,8,11} Se puede observar teleangiectasias debido al adelgazamiento de la epidermis.^{1,2,4,16} En algunos casos se presenta puntillero folicular, que correspondería a la eliminación transfoliular de colágeno degenerado, y que clínicamente confiere un aspecto moteado a las lesiones.^{2,4,16}

Clásicamente se localizan en la región pretibial de manera bilateral hasta en el 85% de los casos, aunque también se han reportado casos en los que afectan la cara, cuero cabelludo, tronco, ingles, extremidades superiores o sobre cicatrices posquirúrgicas.^{1,4,5,16}

De manera general son asintomáticas, pero se puede asociar prurito, dolor, anhidrosis, alopecia parcial.^{4,16} El 30% de los casos puede presentar ulceración, que muy a menudo es inducido por traumatismos.^{5,16} Existen reportes de evolución a carcinoma escamocelular.^{9,15,17}

Se describen las siguientes formas clínicas:²

1. Forma clásica: que afecta la región pretibial, manifestándose como placas eritematosas, amarillentas de borde activo, y centro ligeramente atrófico.
2. Forma facial actínica: también llamada granuloma anular elastolítico de O'Brien, se presenta como pápulas de superficie lisa, rosadas, que se extienden hasta formar una placa anular de diámetro

variable, con una discreta depresión o hipopigmentación central.

3. Forma nódulo-ulcerativa: semejantes a las lesiones de paniculitis, se localizan fuera de las piernas (cara, cuero cabelludo, dedos, pene, pezones, cicatrices posquirúrgicas), pueden presentarse como pápulas, nódulos, placas morfeiformes, lesiones ulceradas o ulceronecroticas y lesiones perforantes. Frecuentemente se asocian a enfermedades sistémicas como: enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, enfermedades reumáticas, infecciosas, y hematológicas.
4. Tipo granuloma anular: se presenta generalmente en las piernas como pequeñas pápulas asintomáticas que se disponen de forma anular, y que a la histología se observan granulomas en empalizada.
5. Tipo angiodermatitis: caracterizada por placas o nódulos infiltrados, localizados en la parte anterior de las piernas.

El diagnóstico es clínico, aunque algunas ocasiones es necesario la realización de una biopsia cutánea para confirmarlo, además se debe investigar DM o tolerancia alterada a la glucosa.^{1,4,13}

En la histopatología se observan granulomas en empalizada e intersticial, que comprometen la dermis y el tejido celular subcutáneo.^{4,7} En la dermis se observa colágeno degenerado, rodeado de histiocitos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos.^{4,18} Muy frecuentemente se observa atrofia de la epidermis. En la inmunofluorescencia directa se detectan depósitos de IgM y de C3 en las paredes vasculares, y de IgM, C3 y fibrinógeno en la unión dermo epidérmica.^{16,19}

En el diagnóstico diferencial podemos incluir granuloma anular, sarcoidosis, xantogranuloma necrobiótico, liquen escleroso, y eritema indurado.^{4,16,18,20}

Su tratamiento representa un desafío, y su pronóstico es variable, ya que hasta el momento existen múltiples opciones terapéuticas disponibles, pero con resultados mínimos e inconsistentes, y hasta la actualidad no se ha descrito un esquema terapéutico estandarizado, sino que su manejo se basa en evidencia anecdótica y re-

portes de casos con resultados variables.^{4,5,20} Dentro de estos se considera como terapia de primera línea el uso temprano de corticoides tópicos, para enlentecer la progresión de las lesiones; aunque también se ha descrito como una buena alternativa el uso de corticoides intralesionales en el borde activo. Otras medidas a considerar es el control del índice glicémico, aunque continúa siendo controversial.^{1,5,8,12,16,20}

Además se ha descrito otras terapias, que se encuentran resumidas en la tabla 1, entre las que constan: corticoides sistémicos, PUVA, terapia fotodinámica, inhibidores de calcineurina tópicos, nicotinamida, hidroxiclороquina, mofetil micofenolato, ciclosporina, clofazimina, dipiridamol, ácido acetil salicílico, pentoxifilina, talidomida, crioterapia, terapia con oxígeno hiperbárico, escisión quirúrgica e injertos cutáneos, medicamentos biológicos como etanercept e infliximab, sin embargo al ser una entidad poco frecuente no se ha encontrado el número suficiente de casos como para la elaboración de un ensayo clínico que protocolice su manejo.^{1,5,8,16,20,21,19} (tabla 1)

Tabla 1: Tratamiento de necrobiosis lipoidica

TERAPIA TÓPICA	TERAPIA SISTÉMICA
Corticoides tópicos	Pentoxifilina
Inhibidores de la calcineurina	Corticoides sistémicos
	Doxiciclina
	Ciclosporina A
OTRAS TERAPIAS	Talidomida
Laser CO2	Nicotinamida
Terapia fotodinámica	Mofetil micofenolato
fototerapia	Hidroxiclороquina
Escisión quirúrgica	Biológicos
Plasma rico en plaquetas	Inmunoglobulina intravenosa
Oxígeno hiperbárico	

CONCLUSIÓN

Con el reporte de este caso se ratifica lo expuesto en la bibliografía mundial, donde se indica que la NL es una entidad poco frecuente, relacionada a DM, más frecuente en mujeres, que se presenta muy raramente en pacientes pediátricos, sin embargo se debe considerar como posibilidad diagnóstica en niños y adolescentes que presenten lesiones cutáneas pretibiales compatibles con placas brillantes, atróficas de borde activo; sobre todo en pacientes con antecedente de DM. En nuestro caso, con el tratamiento instaurado con corticoides tópicos y excimer laser se obtuvo una mejoría parcial de las lesiones presentadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Ortiz-Olivares AM, Guerra-Guerra T, Ruiz-Camejo N, Pérez-Armas R, Tapasco-Hernández WA. Necrobiosis lipoidica: Unusual presentation. *Dermatología Rev Mex*. 2021;65(5):613-7.
- Hernández-Collazo AA, López-Guzmán MJ, Hernández-Arana S, Briseño-Rodríguez G, Poletti-Vázquez ED. Necrobiosis lipoidica en niños: Estudio retrospectivo de 10 años. *Dermatología Rev Mex*. 2015;59(6):504-9.
- Hammer E, Lilienthal E, Hofer SE, Schulz S, Bollow E, Holl RW. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34(1):86-92.
- Álvarez Aldana D, Tapia Milián Y, Duarte Vilariño A, Rodríguez Bebert Y. Necrobiosis lipoidica in a prediabetic patient. *Rev Cuba Endocrinol*. 2016;27(1):69-75.
- Feily A, Mehraban S. Treatment modalities of necrobiosis lipoidica: A concise systematic review. *Dermatology Reports*. 2015;7(2):20-4.
- Burns E, Ukoha U, Chan A. Necrobiosis lipoidica with rapid response to doxycycline. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(5):981-2.
- Bernia E, Llombart B, Bancalari B, Diago A, Serra-Guillén C. Conventional Photodynamic Therapy for Necrobiosis Lipoidica: Successful Treatment in a Series of 4 Cases. *Actas Dermosifiliogr [Internet]*. 2020;111(7):605-8.
- Wee E, Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J Dermatol*. 2017;58(1):65-8.
- Mc George S, Walton S. Necrobiosis lipoidica. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2016;16(1):6-9.
- Absil G, Collins P, El Hayderi L, Nikkels AF. Necrobiosis Lipoidica following Breast Reduction. *Plast Reconstr Surg - Glob Open*. 2021;1-3.
- Alhameedy MM. Necrobiosis Lipoidica: Atypical Presentation in a Diabetic Girl. *Case Rep Dermatol*. 2021;13(3):547-52.
- Mitre V, Wang C, Hunt R. Necrobiosis Lipoidica. *J Pediatr [Internet]*. 2016;179:272-272.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.080>
- Severson KJ, Patel MH, Brumfiel CM, Breen I, Butterfield RJ, Nelson SA, et al. Comorbidities and diabetic complications in patients with necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):891-4.
- Franklin C, Stoffels-Weindorf M, Hillen U, Dissemmond J. Ulcerated necrobiosis lipoidica as a rare cause for chronic leg ulcers: Case report series of ten patients. *Int Wound J*. 2015;12(5):548-54.
- Berman HS, Shabihkhani M, Hogeling M. Pediatric necrobiosis lipoidica: Case report and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2021;27(7).
- Tong, Lana X Penn, Lauren Meehan SA. Necrobiosis lipoidica. *Dermatology Online*. 2018;24(2):1-4.
- Xie CB, Ring N, Damsky W, McNiff JM, Olino K, Odell I. Squamous cell carcinoma arising in longstanding necrobiosis lipoidica treated with radical resection and split-thickness skin graft. *JAAD Case Reports [Internet]*. 2022;19:90-3.
- Campos I, Simoneti F, Caputo G, Lacaz E, Criado PR, Filho CM, et al. Sarcoidosis with necrobiosis-lipoidica-like skin lesions: A challenge for the dermatologist. *Heal Sci Reports*. 2021;4(1):2-5.
- Abdat R, Cohen SR, Deverapalli S, Hoot J, Yang FC. Use of fractionated microneedle radiofrequency for necrobiosis lipoidica. *Lasers Med Sci*. 2021;36(6):1337-9.
- Kaae J, Philipsen PA, Wulf HC. Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica using methyl aminolevulinate: A retrospective follow-up study. *Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]*. 2018;22:223-6.
- Rajabi-Estarabadi A, Aickara DJ, Hirsch M, Williams NM, Maranda EL, Van Badiavas E. Laser and light therapies for the treatment of necrobiosis lipoidica. *Lasers Med Sci*. 2021;36(3):497-506.

CASE REPORT

Necrobiosis lipoidica in an adolescent girl: A case report.

Gabriela Crespo Azanza,* Enrique Úraga**

* Dermatologist of the Dermatological Center "Dr. Úraga". Guayaquil - Ecuador
 ** Director of the Dermatological Center "Dr. Úraga".

Corresponding author:
 dra.gabrielacrespo@hotmail.com

Key words: necrobiosis lipoidica, diabetes mellitus

Reception date: 12/12/2022
 Acceptance date: 19/12/2022

ABSTRACT

Necrobiosis lipoidica (NL) is an unusual chronic disease of unknown cause. It affects more women than men, and it has been related to diabetes mellitus, although it can occur in people without this pathology. It manifests as atrophic plaques, with an active border, asymptomatic, generally located in the pretibial region. The diagnosis is clinical, and its treatment is very varied with few favorable results. We describe the case of an adolescent girl with diabetes mellitus treated with excimer laser.

INTRODUCTION

Necrobiosis lipoidica (NL) is a rare, chronic, granulomatous disease of unknown etiology.¹ A high percentage of patients with NL present diabetes mellitus (DM), being more frequent type 1.² It affects mostly females with a 3:1 ratio over males.^{3,3}

Its pathogenesis has not been fully elucidated to date, although it is thought that microangiopathic mechanisms may be involved, with collagen alterations and inflammatory components.^{4,4} They classically affect the pretibial region, manifesting as atrophic plaques of yellow-brown color, with an active border, generally asymptomatic.⁵

The diagnosis is clinical, however, its confirmation is made by histopathology, and its treatment is a real therapeutic challenge, in which topical corticosteroids are taken into account as the first line of choice, despite the lack of an established scheme.^{6,7}

CLINICAL CASE

The case is presented of a 12-year-old adolescent girl with a history of type 1 diabetes mellitus, who came for dermatological consultation because she presented a shiny, slightly pruritic plaque of approximately 6 cm x 4 cm in diameter (photo 1), with signs of atrophy, with an active border, well defined, violaceous coloration, slightly infiltrated, of approximately 4 weeks of evolution, located on the anterior aspect of the middle third of the left leg, which progressively increased in size, with centrifugal growth. Dermoscopy (photo 2) showed erythematous areas, with presence of teleangiectasias, and areas without whitish structures and yellow-brown areas. Therefore, the diagnostic possibilities were: necrobiosis lipoidica vs. granuloma annulare.

A skin biopsy was performed, whose histological findings were focused on the dermis, (photo 3 and 4) without changes in the epidermis; presenting a mononuclear infiltrate composed of lymphocytes, histiocytes and



Photo 1: Violaceous erythematous plaque, shiny, with atrophic center, located on the anterior aspect of the left leg.



Photo 2: Dermoscopic image of the lesion, showing erythematous areas with telangiectasias and areas without atrophic structures.

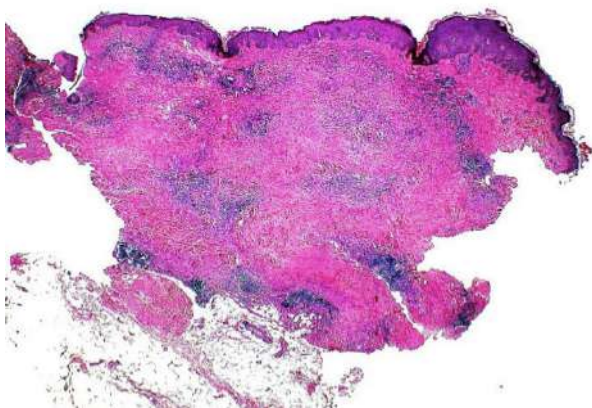


Photo 3: Histopathology: epidermis without significant alterations. Dermis: mononuclear infiltrate reaching the hypodermis.

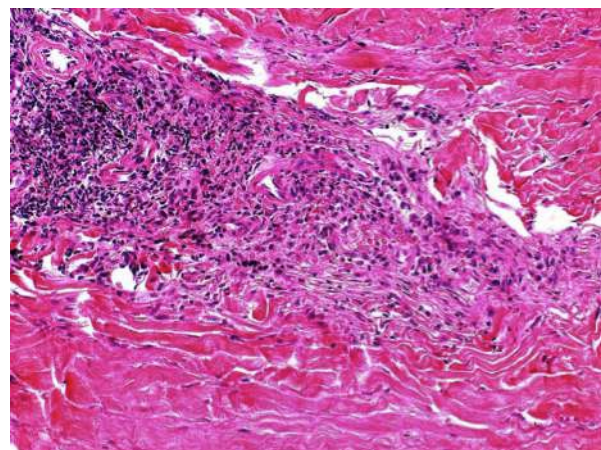


Photo 4: Dermis: mononuclear infiltrate composed of lymphocytes, histiocytes and plasma cells arranged in subsequent layers that reach the hypodermis. In addition, extensive areas of "necrobiosis" with collagen degeneration associated with interstitial macrophage infiltrate.

plasma cells arranged in subsequent layers that reach the hypodermis. In addition, there are extensive areas of collagen degeneration associated with interstitial macrophage infiltrate.

Based on the clinical and histopathological data, a diagnosis of necrobiosis lipoidica was made, and topical therapy with clobetasol twice a day for 3 weeks was started, and a cycle of 4 sessions of excimer laser was initiated, which resulted in partial improvement of the lesion.

DISCUSSION

NL is a rare, non-infectious, chronic, granulomatous inflammatory disease of idiopathic origin.^{3,5,8}

It was first described in 1929 by Oppenheim, calling it diabetic dermatitis atrophicans lipoides. Later, in 1932, Urbach described another case also in a patient with diabetes and called it diabetic necrobiosis lipoidica.^{1,2,4}

It has been considered a cutaneous marker of DM although it is not a pathognomonic sign, and it is also a marker of cardiovascular risk in this group of patients.^{2,9,10} It affects 0.3% to 1.6% of patients with DM.^{2,6,10} Up to 90% of patients with LN have a concomitant diagnosis of DM or will have it in the future, it is much more frequent in type 1 diabetes, although the incidence of LN in patients with diabetes is 0.3 to 1.2%.^{1,2,3,11} In 62%, NL precedes the diagnosis of diabetes, in 24% it occurs simultaneously and in 14% it appears after the diagnosis of DM.^{3,4,5,9}

It is three times more frequent in women, at an average age of 30 to 40 years, less frequent in children and adolescents.^{5,8,12,13}

Its pathogenesis is not well elucidated, it is proposed that it could be due to a vasculitis secondary to immunocomplex deposition, or collagen abnormalities, although it is also considered the possibility that it is due to thickening of the basement membrane of the capillary walls that would lead to microangiopathic changes, with subsequent alteration in neutrophil chemotaxis, and a decrease in their ability to adhere to the vascular

walls.^{2,8,14,15} The finding of Glut 1 in the areas of sclerosis suggests a possible abnormality in glucose transport by fibroblasts.^{10,14,15} However, there are also reports of increased blood flow in some lesions of LN, suggesting an inflammatory etiology.^{3,11,14}

Clinically it manifests as papules that coalesce and form shiny, well demarcated plaques that grow eccentrically, with an atrophic center, erythematous-violaceous to brownish coloration that later evolve to a yellow-brown color, with an active border that may be raised or indurated.^{1,2,8,11} Teleangiectasia may be observed due to thinning of the epidermis.^{1,2,4,16} In some cases follicular punctation is present, which would correspond to trans-follicular elimination of degenerated collagen, and which clinically confers a mottled appearance to the lesions.^{2,4,16}

They are typically located in the pretibial region bilaterally in up to 85% of cases, although cases have also been reported affecting the face, scalp, trunk, groin, upper extremities or on post-surgical scars.^{1,4,5,16}

They are generally asymptomatic, but pruritus, pain, anhidrosis, partial alopecia may be associated.^{4,16} Ulceration may occur in 30% of cases, which is very often induced by trauma.^{5,16} There are reports of evolution to squamous cell carcinoma.^{9,15,17}

The following clinical forms are described:²

1. Classic form: it affects the pretibial region, manifesting as erythematous, yellowish plaques with an active border and a slightly atrophic center.
2. Actinic facial form: also called O'Brien's elastolytic granuloma annulare elastolyticum, it presents as smooth-surfaced, pink papules that extend to form an annular plaque of variable diameter, with a discrete central depression or hypopigmentation.
3. Nodulo-ulcerative form: similar to panniculitis lesions, they are located outside the legs (face, scalp, fingers, penis, nipples, post-surgical scars), may present as papules, nodules, morphea-like plaques, ulcerated or ulcerating lesions and perforating lesions. ulcerative or ulceronecrotic lesions and perforating lesions. They are frequently associated with systemic diseases such as inflammatory bowel disease, sarcoidosis, rheumatic, infectious

and hematologic diseases.

4. Granuloma annulare type: it usually presents on the legs as small asymptomatic papules that are arranged in an annular shape, and that on histology are observed as palisade granulomas.
5. Angiodermatitis type: characterized by infiltrated plaques or nodules, located in the anterior part of the legs.

The diagnosis is clinical, although sometimes a skin biopsy is necessary to confirm it, and DM or impaired glucose tolerance should be investigated.^{1,4,13}

Histopathology shows palisade and interstitial granulomas involving the dermis and subcutaneous cellular tissue.^{4,7} In the dermis, degenerated collagen is observed, surrounded by histiocytes, lymphocytes, plasma cells and eosinophils.^{4,18} Very frequently atrophy of the epidermis is observed. In direct immunofluorescence, IgM and C3 deposits are detected in the vascular walls, and IgM, C3 and fibrinogen in the dermal-epidermal junction.^{16,19}

Differential diagnoses may include granuloma annulare, sarcoidosis, necrobiotic xanthogranuloma, lichen sclerosus, and erythema indurated.^{4,16,18,20}

Its treatment represents a challenge, and its prognosis is variable, since so far there are multiple therapeutic options available, but with minimal and inconsistent results, and so far no standardized therapeutic scheme has been described, but its management is based on anecdotal evidence and case reports with variable results.^{4,5,20} Among these, the first line therapy is considered to be the early use of topical corticosteroids to slow the progression of the lesions; although the use of intralesional corticosteroids in the active border has also been described as a good alternative. Other measures to consider is the control of the glycemic index, although it continues to be controversial.^{1,5,8,12,16,20}

In addition, other therapies have been described, which are summarized in Table 1, including: systemic corticosteroids, PUVA, photodynamic therapy, topical calcineurin inhibitors, nicotinamide, hydroxychloroquine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, clofazimine, dipyri-

damole, acetylsalicylic acid, pentoxifylline, thalidomide, cryotherapy, hyperbaric oxygen therapy, However, since it is an infrequent entity, not enough cases have been found for the elaboration of a clinical trial to protocolize its management.^{1,5,8,16,20,21,19} (table 1)

Table 1: Treatment of necrobiosis lipoidica.

TOPICAL THERAPY	SYSTEMIC THERAPY
Topical corticosteroids	Pentoxifylline
Calcineurin Inhibitors	Systemic corticosteroids
	Doxycycline
	Cyclosporine A
OTHER THERAPIES	Thalidomide
CO2 Laser	Nicotinamide
Photodynamic therapy	Mycophenolate mofetil
phototherapy	Hydroxychloroquine
Surgical excision	Biologicals
Platelet-rich plasma	Intravenous
Hyperbaric oxygen	immunoglobulin

CONCLUSION

The report of this case ratifies what is stated in the world literature, which indicates that NL is a rare entity, related to DM, more frequent in women, which occurs very rarely in pediatric patients; however, it should be considered as a diagnostic possibility in children and adolescents who present pretibial skin lesions compatible with shiny, atrophic plaques with an active border, especially in patients with a history of DM. In our case, treatment with topical corticosteroids and excimer laser obtained a partial improvement of the lesions presented.

REFERENCES

1. Ortiz-Olivares AM, Guerra-Guerra T, Ruiz-Camejo N, Pérez-Armas R, Tapasco-Hernández WA. Necrobiosis lipoidica: Unusual presentation. *Dermatologia Rev Mex.* 2021;65(5):613-7.
2. Hernández-Collazo AA, López-Guzmán MJ, Hernández-Arana S, Briseño-Rodríguez G, Poletti-Vázquez ED. Necrobiosis lipoidica in children: a

- 10-year retrospective study. *Dermatologia Rev Mex.* 2015;59(6):504-9.
3. Hammer E, Lilienthal E, Hofer SE, Schulz S, Bollow E, Holl RW. Risk factors for necrobiosis lipoidica in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2017;34(1):86-92.
 4. Álvarez Aldana D, Tapia Milián Y, Duarte Vilariño A, Rodríguez Bebert Y. Necrobiosis lipoidica in a prediabetic patient. *Rev Cuba Endocrinol.* 2016;27(1):69-75.
 5. Feily A, Mehraban S. Treatment modalities of necrobiosis lipoidica: A concise systematic review. *Dermatology Reports.* 2015;7(2):20-4.
 6. Burns E, Ukoha U, Chan A. Necrobiosis lipoidica with rapid response to doxycycline. *Pediatr Dermatol.* 2020;37(5):981-2.
 7. Bernia E, Llombart B, Bancalari B, Diago A, Serra-Guillén C. Conventional Photodynamic Therapy for Necrobiosis Lipoidica: Successful Treatment in a Series of 4 Cases. *Actas Dermosifiliogr [Internet].* 2020;111(7):605-8.
 8. Wee E, Kelly R. Pentoxifylline: An effective therapy for necrobiosis lipoidica. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):65-8.
 9. Mc George S, Walton S. Necrobiosis lipoidica. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2016;16(1):6-9.
 10. Absil G, Collins P, El Hayderi L, Nikkels AF. Necrobiosis Lipoidica following Breast Reduction. *Plast Reconstr Surg - Glob Open.* 2021;1-3.
 11. Alhameedy MM. Necrobiosis Lipoidica: Atypical Presentation in a Diabetic Girl. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(3):547-52.
 12. Mitre V, Wang C, Hunt R. Necrobiosis lipoidica. *J Pediatr [Internet].* 2016;179:272-272.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.080>
 13. Severson KJ, Patel MH, Brumfiel CM, Breen I, Butterfield RJ, Nelson SA, et al. Comorbidities and diabetic complications in patients with necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(4):891-4.
 14. Franklin C, Stoffels-Weindorf M, Hillen U, Dissemmond J. Ulcerated necrobiosis lipoidica as a rare cause for chronic leg ulcers: case report series of ten patients. *Int Wound J.* 2015;12(5):548-54.
 15. Berman HS, Shabihkhani M, Hogeling M. Pediatric necrobiosis lipoidica: Case report and review of the literature. *Dermatol Online J.* 2021;27(7).
 16. Tong, Lana X Penn, Lauren Meehan SA. Necrobiosis lipoidica. *Dermatology Online.* 2018;24(2):1-4.
 17. Xie CB, Ring N, Damsky W, McNiff JM, Olino K, Odell I. Squamous cell carcinoma arising in long-standing necrobiosis lipoidica treated with radical resection and split-thickness skin graft. *JAAD Case Reports [Internet].* 2022;19:90-3.
 18. Campos I, Simoneti F, Caputo G, Lacaz E, Criado PR, Filho CM, et al. Sarcoidosis with necrobiosis-lipoid-like skin lesions: A challenge for the dermatologist. *Heal Sci Reports.* 2021;4(1):2-5.
 19. Abdat R, Cohen SR, Deverapalli S, Hoot J, Yang FC. Use of fractionated microneedle radiofrequency for necrobiosis lipoidica. *Lasers Med Sci.* 2021;36(6):1337-9.
 20. Kaae J, Philipsen PA, Wulf HC. Photodynamic therapy of necrobiosis lipoidica using methyl aminolevulinic acid: A retrospective follow-up study. *Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet].* 2018;22:223-6.
 21. Rajabi-Estarabadi A, Aickara DJ, Hirsch M, Williams NM, Maranda EL, Van Badiavas E. Laser and light therapies for the treatment of necrobiosis lipoidica. *Lasers Med Sci.* 2021;36(3):497-506.

CASO CLÍNICO

Síndrome de Melkersson Rosenthal en paciente con queilitis granulomatosa a propósito de un caso reportado en el Hospital General Docente de Riobamba como única manifestación clínica.

Carlos Alberto Martínez Fiallos,* Miriam Arboleda,** María Gabriela Martínez A.***

- * Médico Dermatólogo del Hospital General Docente de Riobamba
 ** Enfermera Hospital General Docente de Ambato
 *** Estudiante de Enfermería Universidad Técnica de Ambato.

Correspondencia:
 cmartinezfiallos@gmail.com

Palabras clave: queilitis granulomatosa, Síndrome de Melkersson Rosenthal, edema labial, parálisis facial, lengua fisurada

Fecha de recepción: 07/01/2023
 Fecha de aceptación: 11/05/2023

RESUMEN

La queilitis granulomatosa de Miescher se caracteriza por la aparición de edema labial reiterativo que puede ser en uno o ambos labios, el cual puede llegar a ser permanente. Esta enfermedad ha sido considerada como una forma monosintomática del síndrome de Melkersson Rosenthal. En este síndrome generalmente puede presentarse edema en labio superior o inferior, parálisis facial y lengua fisurada. Es una enfermedad de los labios infrecuente, con pocos casos descritos, aunque quizá sea infradiagnosticada por su desconocimiento. El diagnóstico de queilitis granulomatosa en su mayor parte es clínico, aunque su diagnóstico puede ser también confirmado mediante la evaluación histológica. Después de realizar su diagnóstico se debe recomendar la evaluación integral del paciente, para descartar el resto de las asociaciones sindrómicas descritas en la literatura médica.

El caso clínico presentado es de un joven de 20 años de edad, con cuadro clínico de edema de labio inferior, astenia, mareo y lengua fisurada, tuvo una buena evolución clínica y recuperación.

Se decidió la presentación del caso clínico de Síndrome de Melkersson Rosenthal en un paciente con Queilitis granulomatosa por ser una enfermedad infrecuente y con características clínicas únicas para su diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

La queilitis granulomatosa (Q.G) es una inflamación crónica, poco frecuente, indolora e idiopática del labio. Se considera una manifestación de granulomatosis orofacial (OFG), que es un término clínico que describe la hinchazón orofacial causada por una inflamación granulomatosa sin vaciado en ausencia de en-

fermedad sistémica. Cuando se acompaña de parálisis facial y lengua plisada, se le conoce como el síndrome de Melkersson-Rosenthal.¹

El síndrome de Melkersson-Rosenthal se manifiesta como una tríada de hinchazón de labios o cara, parálisis

facial recurrente, parcial o completa y lengua fisurada. La queilitis granulomatosa de Miescher se caracteriza por una inflamación restringida a los labios. Algunos clínicos consideran que la queilitis granulomatosa es una forma monosintomática del síndrome de Melkersson-Rosenthal. La etiología de esta enfermedad no está clara, pero la condición se ha relacionado con una reacción inmune anormal.²

La etiología exacta de la granulomatosis orofacial es desconocida. Generalmente la arquitectura normal de los labios se ve alterada por linfedema y granulomas no caseificantes en la lámina propia. Se ha sugerido como causa potencial la permeabilidad excesiva de los vasos cutáneos faciales como resultado de una regulación anormal del sistema nervioso autónomo.^{2,3}

La causa más común identificada de granulomatosis orofacial es la dieta u otros antígenos. Antígenos de contacto tales como el cobalto, oro, o mercurio también pueden estar implicados. Hornstein propuso que los antígenos inespecíficos pueden estimular las células perivasculares para formar granulomas, causando la obstrucción de los vasos y la inflamación facial posterior.³

Se han postulado varias teorías, entre ellas la infección, la predisposición genética y la alergia. También se ha sugerido una expresión linfocítica monoclonal, secundaria a la estimulación antigénica crónica, la producción de citocinas que conduce a la formación de granulomas y una reacción de hipersensibilidad mediada por células.²

La granulomatosis orofacial también puede ser resultado de la reacción a algunos alimentos o medicamentos, particularmente aldehído de canela y benzoatos, pero también hidroxianisol butilado, galato de dodecilo, mentol y glutamato monosódico. La expresión del receptor 1 y 2 activado por proteasa ocurre en la granulomatosis orofacial.³

Dentro de la sintomatología, la queilitis granulomatosa se caracteriza por una inflamación firme y recurrente de uno o ambos labios y es la forma monosintomática más común del Síndrome de Melkersson Rosenthal.⁴ la

QG no caseosa pertenece al grupo de granulomatosis orofacial y se ha sugerido que puede ser un subtipo de la enfermedad de Crohn y precede su diagnóstico por años, especialmente en niños.⁵

La terapia con corticosteroides es un tratamiento clásico puede administrarse localmente, por vía tópica o intralesional, y más raramente, el corticosteroide sistémico para tratamientos cortos como la prednisolona: 0,3 a 0,7 mg / kg / d; 25 a 50 mg / d. También se han probado otros tratamientos por sus efectos antiinflamatorios o inmunomoduladores, como tacrolimus tópico o talidomida oral, dapsona y doxiciclina, con una eficacia inconsistente.⁴

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Masculino de 18 años de edad nacido y residente en Riobamba sin antecedentes personales clínicos personales o familiares de importancia, con cuadro clínico de 2 semanas de evolución que se inicia con dolor en lengua de tipo urente localizado sobre el dorso que se incrementa con la temperatura de la comida hace 10 días, presenta lesión ulcerosa en labio inferior el mismo que se acompaña de edema, dolor y se cubre de costra necrótica (foto 1), en el examen físico se encuentra una dermatosis caracterizada por la presencia de lesión ulcerada cubierta por costra necrótica sobre el bermellón de labio inferior con extensión hacia el epitelio de transición (foto 2).

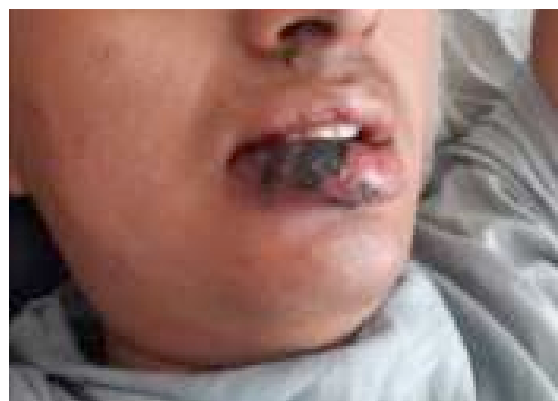


Foto 1: Edema de labio inferior a predominio de su porción derecha con deformación del mismo.



Foto 2: Ulcera de labio inferior de bordes regulares con fondo que contiene tejido de granulacion y cubierta por costra necrotica, que se extiende hacia la mucosa labial en su porcion gingival.

DISCUSIÓN

La QG es una enfermedad poco frecuente de incidencia y prevalencia indefinida. Según Gharbi un estudio estimó la incidencia en el 0.08% de la población general.⁴ Y la incidencia informada del Síndrome de Melkersson Rosenthal es entre 0.2 y 80 en 100,000 por año. De acuerdo a Savasta, esta incidencia puede ser subestimada, ya que este síndrome es mal diagnosticado e infravalorado, y varios autores han informado un retraso diagnóstico medio de nueve años.⁶ Esta enfermedad puede tener su inicio en todas las edades, sin embargo suele ocurrir en adultos jóvenes entre la segunda a cuarta década de la vida y es rara en la infancia.^{4,6} La mayoría de los autores indican una distribución equitativa del sexo, aunque algunos afirman que es un poco más común en la mujeres.^{4,7} De acuerdo a la incidencia descrita, nuestro paciente estaría dentro de las edades estimadas ya que presenta 20 años de edad.

Esta entidad es una enfermedad infrecuente de etiología desconocida, con compromiso neuromucocutáneo que afecta la inervación orofacial. La observación de la agregación familiar y la sugerencia de una relación con la traducción autosómica de novo t, respaldan la hipótesis de una predisposición genética. Una asociación con infecciones y trastornos autoinmunes también se ha descrito.^{5,8}

La presentación monosintomática más frecuente de los labios es unilateral o bilateral. La lengua plicata se caracteriza por el desarrollo de surcos profundos o fisuras en las superficies dorsal y lateral de la lengua lo cual es una condición benigna que se encuentra con frecuencia en personas sanas, pero es más común en personas con Síndrome de Melkersson Rosenthal, enfermedad granulomatosa crónica, psoriasis y síndrome de Sjögren. Y finalmente la parálisis recurrente de los nervios faciales es menos frecuente, clínicamente indistinguible de la parálisis de Bell y puede preceder a la queilitis granulomatosa por años. El Síndrome de Melkersson Rosenthal también puede estar asociado con otras parálisis de nervios craneales y disautonomía.⁵

Sin embargo, cabe destacar que sólo el 8-25% de los casos muestran la tríada completa, ya que la mayoría de los pacientes presentan síntomas oligosintomáticos o formas monosintomáticas. El edema orofacial sin dolor recurrente, también llamado queilitis granulomatosa de Miescher, es la presentación monosintomática más frecuente del Síndrome de Melkersson Rosenthal, y el diagnóstico es sugerido por la identificación de un granuloma no caseificante en una biopsia mucocutánea de los sujetos. Las formas oligosintomáticas o completas no requieren biopsia adicional para investigación, ya que el Síndrome de Melkersson Rosenthal es un síndrome clínico.⁶

Generalmente para llegar al diagnóstico es necesario conocer las formas clínicas antes mencionadas que esta enfermedad presenta. El examen histológico no es necesario para el diagnóstico de la forma completa del Síndrome de Melkersson Rosenthal, que puede establecerse fácilmente basándose en los hallazgos clínicos. Sin embargo, el análisis histológico es necesario para formas incompletas, especialmente para el diagnóstico diferencial de sarcoidosis y enfermedad de Crohn.⁴

Dentro del examen físico podemos observar que la manifestación más temprana de la queilitis granulomatosa es una inflamación súbita difusa u ocasionalmente nodular del labio o la cara que involucra el labio superior, el labio inferior, ambos labios y una o ambas mejillas. La frente, los párpados o un lado del cuero

cabelludo pueden estar involucrados aunque es menos común. Como se mencionó anteriormente, una lengua fisurada o plegada se ve en el 20–40% de los pacientes.³

El edema labial puede sentirse suave, firme o nodular a la palpación. Una vez que se establece la cronicidad, el labio agrandado aparece agrietado y fisurado, con decoloración y descamación de color marrón rojizo. El labio fisurado se vuelve doloroso y, finalmente, adquiere la consistencia de una goma firme. El edema puede retroceder muy lentamente después de algunos años. Los ganglios linfáticos regionales se agrandan generalmente de manera mínima en el 50% de los pacientes.³

En el 30% de los pacientes se puede observar una parálisis facial de tipo neuromotor. Esta puede ser uni o bilateral, parcial o completa. También se ven afectados ocasionalmente otros nervios craneales tales como los olfativos, auditivos, glossofaríngeo, o hipogloso.

Se ha informado la participación del sistema nervioso central, pero la importancia de los síntomas resultantes se pasa por alto fácilmente porque son muy variables. A veces simulan esclerosis múltiple pero a menudo con una asociación mal definida de características psiquiátricas y neurológicas. Igualmente pueden ocurrir alteraciones autonómicas.³

La realización de una biopsia de la mucosa labial es muy útil en el diagnóstico. Dentro de los hallazgos podemos encontrar: infiltración linfocítica perivascular con formación de granuloma en la submucosa y las áreas más profundas de la biopsia muestran la presencia de infiltración inflamatoria crónica de las glándulas salivales de los labios.⁵

Algunas características histopatológicas no son constantes, y en su ausencia no se debería excluir formalmente el diagnóstico de Queilitis granulomatosa. Estas características pueden ser infiltrados granulomatosos constituidos por células epiteloides y células gigantes multinucleadas, asociadas con cierto grado de linfedema y fibrosis.⁴

El manejo de la queilitis granulomatosa se vuelve difícil

debido a la falta de conocimiento sobre su etiología. Los objetivos del tratamiento son mejorar la apariencia clínica y la comodidad del paciente. Los tratamientos sintomáticos propuestos están destinados simplemente a evitar o espaciar las recurrencias, particularmente en la etapa edematosa. El objetivo del tratamiento es aliviar a estos pacientes y mejorar su calidad de vida, a menudo muy perturbada por la naturaleza desagradable y angustiosa de la macroqueilitis y el edema orofacial. Aunque es rara, la remisión espontánea es posible. La eliminación de infecciones odontogénicas puede reducir la inflamación en ciertos pacientes.^{2,4}

Para poder llegar a la causa es necesario investigar otros factores tales como síntomas gastrointestinales, que pueden hacer sospechar de la enfermedad de Crohn no diagnosticada, así como indagar sobre un parásito crónico, que puede indicar sarcoidosis, tuberculosis o histoplasmosis. El examen físico debe incluir un examen del nervio craneal para determinar la afectación del nervio facial. Un examen orofaríngeo completo que busque específicamente una dentición deficiente o lesiones malignas, un examen de la lengua para una plicatura que permita indicar la forma completa del Síndrome de Melkersson Rosenthal. Una inspección para detectar úlceras aftosas que puedan sugerir de manera temprana Enfermedad de Crohn, inspección de lesiones eritematosas sugestivas de rosácea y palpación del labio afectado para el dolor.¹

Hablando más profundamente acerca de los eventos específicos que suceden en el edema del labio, tenemos que en la queilitis granulomatosa, la arquitectura normal de los labios se ve alterada por la presencia de linfedema y granulomas no formadores de plaquetas en la lámina propia. Los inmunocitos TH1 producen interleucina 12, RANTES / MIP-1 α y granulomas. La expresión de los receptores 1 y 2 activados por proteasa ocurre en la granulomatosis orofacial.⁷

De acuerdo a Bohra, quien describió la patogénesis del síndrome de Melkersson Rosenthal, sugirió que la regulación anormal del sistema nervioso autónomo conduce a una permeabilidad excesiva de los vasos cutáneos faciales. A partir de esta circulación anormal, los

antígenos no específicos estimulan a las células perivasculares para formar granulomas. La obstrucción de los vasos perivasculares por granuloma se ha propuesto como un factor causante de la inflamación.⁷

Dado a que el paciente en estudio presenta cierta sintomatología y exámenes confirmatorios, podríamos deducir que la etiología más probable sea infecciosa. Con una leucocitosis de 22.000 y la respuesta inflamatoria que se produjo en el, lo cual fue la fiebre, podemos sospechar en esa causa.

Al hablar de la sintomatología de esta entidad, se dice que se presenta como edema de uno o ambos labios. Cuando la queilitis granulomatosa es acompañada de parálisis muscular facial y lengua fisurada, se conoce como síndrome de Melkersson-Rosenthal. Sin embargo, la tríada clásica es muy infrecuente, representando solo del 25-40% de los casos y las formas oligosintomáticas y monosintomáticas son la presentación clínica más común. La forma monosintomática es referido como la queilitis de Miescher.^{9,5}

Clínicamente, el primer episodio suele remitir en horas o días, pero tanto la frecuencia como la duración de los síntomas aumentan hasta que se vuelven persistentes. La enfermedad también puede afectar a otras regiones orales y faciales incluyendo la cara, mucosa oral, encías, lengua, faringe, y laringe. Los pacientes pueden quejarse de dolor o una sensación de ardor, especialmente si la región oral presenta eritema, fisuras, erosiones, o descamación de los labios.

Generalmente la mucosa oral es engrosada y edematosa con apariencia lobulada. Cuando existe afectación palatina tiene la apariencia de una hiperplasia gingival característica. Cuando está presente tiene una distribución irregular y una predilección por la región anterior. Si otras áreas del rostro están involucradas, puede haber ampliación hacia los ganglios linfáticos. La lengua puede desarrollar fisuras, edemas, parestesias, erosiones o alteraciones del gusto. También puede observarse pápulas o tejido hiperplásico en el paladar.¹⁰

Al comparar con este caso, el signo más importante que presento el paciente fue edema de labio inferior, el cual

no remitió y se acompañó de dolor. El dolor en el paciente apareció debido a la apariencia del labio que presentó descamación y erosiones debido a la inflamación. No presento parálisis facial ni lengua fisurada por lo cual podríamos decir que fue una forma monosintomática del Síndrome de Melkersson Rosenthal.

Para el diagnóstico de esta patología es necesario realizar una historia clínica completa incluyendo anamnesis, examen físico y estudios diagnósticos apropiados. Como mencionamos en la literatura anteriormente, esta enfermedad en su mayor parte es clínica por lo tanto es necesario identificar adecuadamente sus signos y síntomas. Posterior a esto, el examen confirmatorio más preciso es la biopsia del área afectada, en este caso el labio.^{9,11}

Una vez realizada la biopsia debemos buscar ciertas características para confirmarlo. Histológicamente, el diagnóstico se basa en la infiltración de linfocitos, células plasmáticas y granulomas no caseosos que se agrupan alrededor de vasos sanguíneos dispersos con células de Langerhans gigantes y células epiteloideas. Una vez documentada la formación de granuloma, se utilizan tinciones especiales para descartar otras enfermedades granulomatosas.^{9,11,12}

El paciente en estudio presento la forma monosintomática del Síndrome de Melkersson Rosenthal por su sintomatología, la cual fue confirmada por una toma de biopsia. Los resultados de la biopsia en este caso fueron erosiones en la cara epidérmica, piel ulcerada con infiltrado inflamatorio neutrofilico, vasos congestivos y haces hialinos engrosados lo cual fue compatible con la formación del granuloma y células gigantes.

Para el tratamiento de Queilitis Granulomatosa/Síndrome de Melkersson Rosenthal los esteroides intralesionales han sido reportados como aquellos que proporcionan la mayor mejora, sin embargo, en la mayoría de los pacientes, son múltiples los tratamientos. Actualmente, el tratamiento más acordado para pacientes con Queilitis Granulomatosa aislada es intralesional. Inyecciones de triamcinolona aunque no es raro que el beneficio sea de corta duración, y requieran tratamientos adicionales.

Muchas veces los corticosteroides sistémicos se han utilizado con éxito moderado, pero los efectos secundarios a largo plazo hace que esta opción de tratamiento sea menos utilizada. Otros agentes con propiedades antiinflamatorias también han sido utilizados los cuales pueden ofrecer un mejor perfil de efectos secundarios cuando son utilizados para la terapia de supresión a largo plazo. Estos incluyen clofazimina, dapsona, sulfapiridina, danazol, hidroxicloroquina y antibióticos como la doxiciclina y metronidazol. El éxito con otros tratamientos se ha reportado de forma anecdótica, incluyendo pingyangmycin intralesional más dexametasona.^{3,11,12}

Es importante mencionar que la compresión simple durante varias horas diarias puede producir una mejora sostenida. Los dispositivos de compresión se pueden usar durante la noche para reducir el edema de los labios. Y en situaciones donde la terapia médica falla o en casos extremadamente desfigurantes de Queilitis Granulomatosa y Síndrome de Melkersson Rosenthal, la queiloplastia quirúrgica se realiza para reducir el tamaño de los labios y mejorar la apariencia cosmética.^{3,12}

Dado a la ausencia de un diagnóstico preciso al inicio, el paciente recibió varios tratamientos diferentes sin presentar mejoría. Sin embargo, una vez valorado por la especialidad de Dermatología, se decidió tratamiento con corticosteroides y antibióticos. En este caso, se utilizó Dexametasona de 8mg, Clindamicina inicialmente vía intravenosa y luego oral, y Metronidazol 500mg vía oral. Lo cual nos indica una buena opción terapéutica de acuerdo a la literatura consultada (foto 3)



Foto 3: Luego de 10 días de tratamiento con corticosteroides a 1/mg/kg día resolución completa del proceso inflamatorio

BIBLIOGRAFÍA

1. Critchlow WA, Chang D. Cheilitis Granulomatosa: A Review. NCBI. 2014 Junio; 8(2).
2. Gupta A, Singh H. Granulomatous Cheilitis: Successful Treatment of Two Recalcitrant Cases with Combination Drug Therapy. Case Reports in Dermatological Medicine. 2014 Octubre.
3. Snyder A. Cheilitis Granulomatosa. Medscape. 2018 Junio.
4. Gharbi A, Sonthalia S. Cheilitis Granulomatosa (Miescher Melkersson Rosenthal Syndrome). NCBI. 2018 Octubre.
5. Carolino F, Fernandes M, Placido JL. Melkersson-Rosenthal syndrome – delay in the diagnosis of an early-onset oligosymptomatic variant. Elsevier. 2016 Marzo; 1.
6. Savasta S, Rossi A, Foadelli T, Licari A. Melkersson-Rosenthal Syndrome in Childhood: Report of Three Paediatric Cases and a Review of the Literature. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019 Abril.
7. Bohra S, Kariya P, Bargale S, Kiran S. Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome. NCBI. 2015 Julio.
8. Bordino L, Juchli M, Fernandez M, Fitz MdIA, Martins A. Síndrome de Melkersson-Rosenthal. Presentación de dos casos. Arch Argent Pediatr. 2016 Noviembre.
9. Shanmukhappa AG, Shivaram , Budamakuntala. Idiopathic granulomatous cheilitis of Miescher in a young patient: A rare entity and its successful treatment. Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2017 Septiembre; 18.
10. Nair PA, Patel TM. Granulomatous cheilitis involving the lower lip. Egyptian Journal of Dermatology and Venereology. 2017 Diciembre; 37(2).
11. Savas J, Sokoloff D, Sanchez KM, Lichtstein DM. Granulomatous Cheilitis: A Stiff Upper Lip. MDedge Dermatology. 2015 Septiembre; 96.
12. Magister MJ, Ghaffari G. Granulomatous Cheilitis Mimicking Angioedema. MDedge Dermatology. 2017 Mayo; 99.

Histopatología

SERVICIO:	SALA:	CAMA:	C. EXTERNA:	EDAD:	SEXO:	FECHA:
GINECO		44		20 años	M	29-11-2018

Diagnostico Clínico: Queratita granulomatosa.
Operación Practicada:
Tratamiento:
Origen y naturaleza de la muestra: Piel de labio inferior. ALICIA
Datos de orientación diagnóstica:

SOLICITANTE: Dr.	NUMERO DE INFORME: 3251-2018
----------------------------	--

MACROSCOPIA:
Se recibe elipse de piel que mide 0,7 x 0,5 x 0,2 cm, la cara epitelial es gruesa con áreas de erosión, al extremo opuesto es cruenta. Se procesa toda la muestra. / copio

MICROSCOPIA:
En cortes muestran piel ulcerada con importante infiltrado inflamatorio perivascular, vasos sanguíneos congestivos y haces hialinos engrosados.

DIAGNOSTICO:

- BIOPSIA DE PIEL DE LABIO INFERIOR
DERMATITIS NEUTROFÍLICA PERIVASCULAR ASOCIADA A POKUCUITA AGUDA.

FECHA DE LECTURA: 06-12-2018
ALC

[Firma]
DRA. MONICA TAMAYO
PATOLOGA HPGR

CASE REPORT

Melkersson Rosenthal syndrome in a patient with granulomatous cheilitis about a case reported in the General Teaching Hospital of Riobamba as a single clinical manifestation.

Carlos Alberto Martínez Fiallos,* Miriam Arboleda,** María Gabriela Martínez A.***

* Dermatologist of the General Teaching Hospital of Riobamba.

** Nurse at the General Teaching Hospital of Ambato

*** Student of Nursing Universidad Técnica de Ambato

Correspondence:
cmartinezfiallos@gmail.com

Key words: granulomatous cheilitis, Melkersson Rosenthal syndrome, labial edema, facial paralysis, fissured tongue

Reception date: 07/01/2023
Acceptance date: 11/05/2023

ABSTRACT

Miescher's granulomatous cheilitis is characterized by the appearance of recurrent labial edema on one or both lips, which may be persistent. It has been considered as a monosymptomatic form of Melkersson Rosenthal syndrome. This syndrome usually occurs with edema either in the upper or lower lip, facial paralysis and fissured tongue. It is an infrequent one, with few cases described, although it may be underdiagnosed due to its lack of knowledge. The diagnosis of granulomatous cheilitis is mostly clinical, although its diagnosis can also be confirmed by histological evaluation. After carrying out its diagnosis, a comprehensive evaluation of the patient should be recommended, in order to rule out the rest of the syndromic associations described in the medical literature.

The clinical case presented is a 20-year-old man with a clinical picture of lower lip edema, asthenia, dizziness and fissured tongue, who had a good clinical evolution and recovery.

We opted for the presentation of the clinical case of Melkersson Rosenthal Syndrome in a patient with granulomatous cheilitis as it is a rare entity with unique clinical characteristics for its diagnosis.

INTRODUCTION

Granulomatous cheilitis (G.Q.) is a chronic, rare, painless, idiopathic inflammation of the lip. It is considered a manifestation of orofacial granulomatosis (OFG), which is a clinical term describing orofacial swelling caused by granulomatous inflammation without emptying in the absence of systemic disease. When accompanied by

facial paralysis and pleated tongue, it is known as Melkersson-Rosenthal syndrome.¹

Melkersson-Rosenthal syndrome manifests as a triad of lip or facial swelling, recurrent partial or complete facial paralysis, and fissured tongue. Miescher's gran-

ulomatous cheilitis is characterized by inflammation restricted to the lips. Some clinicians consider granulomatous cheilitis to be a monosymptomatic form of Melkersson–Rosenthal syndrome. The etiology of this disease is unclear, but the condition has been related to an abnormal immune reaction.²

The exact etiology of orofacial granulomatosis is unknown. Usually the normal architecture of the lips is altered by lymphedema and non-caseating granulomas in the lamina propria. Excessive permeability of facial cutaneous vessels as a result of abnormal regulation of the autonomic nervous system has been suggested as a potential cause.^{2,3}

The most common identified cause of orofacial granulomatosis is diet or other antigens. Contact antigens such as cobalt, gold, or mercury may also be involved. Hornstein proposed that nonspecific antigens may stimulate perivascular cells to form granulomas, causing vessel obstruction and subsequent facial inflammation.³

Several theories have been postulated, including infection, genetic predisposition and allergy. Monoclonal lymphocytic expression, secondary to chronic antigenic stimulation, cytokine production leading to granuloma formation and a cell-mediated hypersensitivity reaction have also been suggested.²

Orofacial granulomatosis may also result from reaction to some foods or drugs, particularly cinnamon aldehyde and benzoates, but also butylated hydroxyanisole, dodecyl gallate, menthol and monosodium glutamate. Protease-activated receptor 1 and 2 expression occurs in orofacial granulomatosis.³

Within the symptomatology, granulomatous cheilitis is characterized by a firm and recurrent inflammation of one or both lips and is the most common monosymptomatic form of Melkersson Rosenthal Syndrome.⁴ Non-caseating CG belongs to the group of orofacial granulomatosis and it has been suggested that it may be a subtype of Crohn's disease and precedes its diagnosis by years, especially in children.⁵

Corticosteroid therapy is a classic treatment can be administered locally, topically or intralesionally, and more rarely, systemic corticosteroid for short treatments such as prednisolone: 0.3 to 0.7 mg / kg / d; 25 to 50 mg / d. Other treatments have also been tried for their anti-inflammatory or immunomodulatory effects, such as topical tacrolimus or oral thalidomide, dapsone and doxycycline, with inconsistent efficacy.⁴

PRESENTATION OF THE CLINICAL CASE

Male, 18 years old, born and resident in Riobamba with no personal clinical or family history of importance, with clinical picture of more or less 2 weeks of evolution that begins with burning pain on the tongue located on the dorsum that increases with the temperature of the food 10 days ago more or less presents ulcerative lesion on the lower lip which is accompanied by edema, Physical examination revealed a dermatosis characterized by the presence of an ulcerated lesion covered by necrotic crust on the vermilion of the lower lip with extension to the transitional epithelium (photo 2).

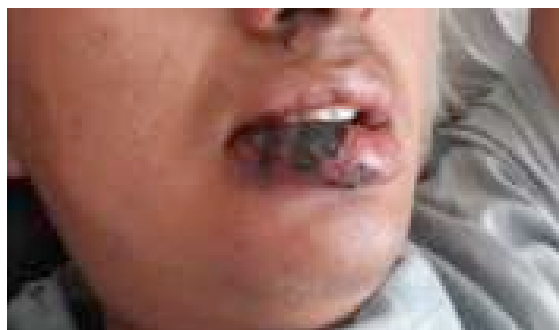


Photo 1: Edema of the lower lip, predominantly on the right portion with deformation of the lower lip.



Photo 2: Ulcer of the lower lip with regular edges with a background containing granulation tissue and covered by necrotic crust, extending towards the labial mucosa in its gingival portion.

DISCUSSION

QG is a rare disease of undefined incidence and prevalence. According to Gharbi a study estimated the incidence at 0.08% of the general population.⁴ And the reported incidence of Melkersson Rosenthal Syndrome is between 0.2 and 80 in 100,000 per year. According to Savasta this incidence may be underestimated, as this syndrome is misdiagnosed and underestimated, and several authors have reported a mean diagnostic delay of nine years.⁶ This disease can have its onset at all ages, however it usually occurs in young adults between the second to fourth decade of life and is rare in childhood.^{4,6} Most authors indicate an equal distribution of sex, although some affirm that it is slightly more common in women.^{4,7} According to the described incidence, our patient would be within the estimated age range since he is 20 years old.

This entity is a rare disease of unknown etiology, with neuromucocutaneous involvement affecting the orofacial innervation. The observation of familial aggregation and the suggestion of a relationship with autosomal de novo translation support the hypothesis of a genetic predisposition. An association with infections and autoimmune disorders has also been described.^{5,8}

The most common monosymptomatic presentation of the lips is unilateral or bilateral. Lingua plicata is characterized by the development of deep grooves or fissures on the dorsal and lateral surfaces of the tongue which is a benign condition frequently found in healthy people, but is more common in people with Melkersson Rosenthal syndrome, chronic granulomatous disease, psoriasis and Sjögren's syndrome. And finally recurrent facial nerve palsy is less common, clinically indistinguishable from Bell's palsy and may precede granulomatous cheilitis by years. Melkersson Rosenthal syndrome may also be associated with other cranial nerve palsies and dysautonomia.⁵

However, it should be noted that only 8–25% of cases show the complete triad, as most patients present with oligosymptomatic symptoms or monosymptomatic forms.

Orofacial edema without recurrent pain, also called Miescher's granulomatous cheilitis, is the most frequent monosymptomatic presentation of Melkersson Rosenthal syndrome, and the diagnosis is suggested by the identification of a non-caseating granuloma in a mucocutaneous biopsy of the subjects. Oligosymptomatic or complete forms do not require additional biopsy for investigation, since Melkersson Rosenthal syndrome is a clinical syndrome.⁶

Generally to reach the diagnosis it is necessary to know the above mentioned clinical forms that this disease presents. Histological examination is not necessary for the diagnosis of the complete form of Melkersson Rosenthal syndrome, which can be easily established based on clinical findings. However, histological analysis is necessary for incomplete forms, especially for the differential diagnosis of sarcoidosis and Crohn's disease.⁴

On physical examination, the earliest manifestation of granulomatous cheilitis is a sudden diffuse or occasionally nodular swelling of the lip or face involving the upper lip, lower lip, both lips, and one or both cheeks. The forehead, eyelids, or one side of the scalp may be involved although it is less common. As mentioned above, a fissured or folded tongue is seen in 20–40% of patients.³

Lip edema may feel soft, firm or nodular to palpation. Once chronicity is established, the enlarged lip appears cracked and fissured, with reddish-brown discoloration and scaling. The fissured lip becomes painful and eventually takes on the consistency of a firm gum. The edema may regress very slowly after a few years. Regional lymph nodes are usually minimally enlarged in 50% of patients.³

In 30% of patients a facial paralysis of neuromotor type can be observed. This can be uni or bilateral, partial or complete. Other cranial nerves such as the olfactory, auditory, glossopharyngeal, or hypoglossal nerves are also occasionally affected.

Central nervous system involvement has been reported, but the significance of the resulting symptoms is easily

overlooked because they are so variable. Sometimes they mimic multiple sclerosis but often with an ill-defined association of psychiatric and neurological features. Autonomic disturbances may also occur.³

Performing a biopsy of the labial mucosa is very useful in the diagnosis. Among the findings we can find: perivascular lymphocytic infiltration with granuloma formation in the submucosa and the deeper areas of the biopsy show the presence of chronic inflammatory infiltration of the salivary glands of the lips.⁵

Some histopathologic features are not constant, and in their absence the diagnosis of granulomatous cheilitis should not be formally excluded. These features may be granulomatous infiltrates consisting of epithelioid cells and multinucleated giant cells, associated with some degree of lymphedema and fibrosis.⁴

The management of granulomatous cheilitis becomes difficult due to the lack of knowledge about its etiology. The goals of treatment are to improve clinical appearance and patient comfort. The proposed symptomatic treatments are simply aimed at avoiding or spacing recurrences, particularly in the edematous stage. The goal of treatment is to relieve these patients and improve their quality of life, often greatly disturbed by the unpleasant and distressing nature of macrocheilitis and orofacial edema. Although rare, spontaneous remission is possible. Elimination of odontogenic infections may reduce inflammation in certain patients.^{2,4}

In order to arrive at the cause it is necessary to investigate other factors such as gastrointestinal symptoms, which may raise suspicion of undiagnosed Crohn's disease, as well as to inquire about a chronic parasite, which may indicate sarcoidosis, tuberculosis or histoplasmosis. The physical examination should include a cranial nerve examination to determine facial nerve involvement. A complete oropharyngeal examination specifically looking for poor dentition or malignant lesions, an examination of the tongue for plication to indicate the full form of Melkersson Rosenthal Syndrome. An inspection for aphthous ulcers that may

early suggest Crohn's disease, inspection for erythematous lesions suggestive of rosacea, and palpation of the affected lip for pain.¹

Speaking more deeply about the specific events that happen in lip edema, we have that in granulomatous cheilitis, the normal lip architecture is altered by the presence of lymphedema and nonplatelet-forming granulomas in the lamina propria. TH1 immunocytes produce interleukin 12, RANTES / MIP-1 α and granulomas. Protease-activated receptor 1 and 2 expression occurs in orofacial granulomatosis.⁷

According to Bohra who described the pathogenesis of Melkersson Rosenthal syndrome, he suggested that abnormal regulation of the autonomic nervous system leads to excessive permeability of facial cutaneous vessels. From this abnormal circulation, nonspecific antigens stimulate perivascular cells to form granulomas. Obstruction of perivascular vessels by granuloma has been proposed as a causative factor of inflammation.⁷

Given that the patient under study presented certain symptomatology and confirmatory tests, we could deduce that the most likely etiology is infectious. With a leukocytosis of 22,000 and the inflammatory response that occurred in him, which was the fever, we can suspect this cause.

When speaking of the symptomatology of this entity, it is said to present as edema of one or both lips. When granulomatous cheilitis is accompanied by facial muscle paralysis and fissured tongue, it is known as Melkersson-Rosenthal syndrome. However, the classic triad is very rare, representing only 25-40% of cases and the oligosymptomatic and monosymptomatic forms are the most common clinical presentation. The monosymptomatic form is referred to as Miescher's cheilitis.^{9,5}

Clinically, the first episode usually subsides within hours or days, but both the frequency and duration of symptoms increase until they become persistent. The disease may also affect other oral and facial regions including the face, oral mucosa, gums, tongue, pharynx,

and larynx. Patients may complain of pain or a burning sensation, especially if the oral region presents with erythema, fissures, erosions, or peeling of the lips. Generally the oral mucosa is thickened and edematous with a lobulated appearance. When palatal involvement is present it has the appearance of a characteristic gingival hyperplasia. When present it has an irregular distribution and a predilection for the anterior region. If other areas of the face are involved, there may be enlargement towards the lymph nodes. The tongue may develop fissures, edema, paresthesias, erosions or taste alterations. Papules or hyperplastic tissue may also be seen on the palate.¹⁰

In comparison with this case, the most important sign presented by the patient was edema of the lower lip, which did not subside and was accompanied by pain. The pain in the patient appeared due to the appearance of the lip that presented desquamation and erosions due to inflammation. He did not present facial paralysis or fissured tongue so we could say that it was a monosymptomatic form of Melkersson Rosenthal syndrome.

For the diagnosis of this pathology it is necessary to perform a complete clinical history including anamnesis, physical examination and appropriate diagnostic studies. As mentioned in the literature previously, this disease is mostly clinical, therefore it is necessary to properly identify its signs and symptoms. After this, the most accurate confirmatory test is the biopsy of the affected area, in this case the lip.^{9,11}

Once the biopsy has been performed we must look for certain features to confirm it. Histologically, the diagnosis is based on the infiltration of lymphocytes, plasma cells and non-caseating granulomas that cluster around scattered blood vessels with giant Langerhans cells and epitheloid cells. Once granuloma formation is documented, special stains are used to rule out other granulomatous diseases.^{9,11,12}

The patient under study presented the monosymptomatic form of Melkersson Rosenthal syndrome due to his symptomatology, which was confirmed by biopsy. The biopsy findings in this case were erosions on the

epidermal side, ulcerated skin with neutrophilic inflammatory infiltrate, congestive vessels and thickened hyaline bundles which was compatible with granuloma and giant cell formation.

For the treatment of Granulomatous Cheilitis/Melkersson Rosenthal Syndrome intralesional steroids have been reported to provide the most improvement, however, in most patients, there are multiple treatments. Currently, the most commonly agreed upon treatment for patients with isolated granulomatous cheilitis is intralesional. Triamcinolone injections although it is not uncommon for the benefit to be short-lived, requiring additional treatments. Systemic corticosteroids have often been used with moderate success, but long-term side effects make this treatment option less used. Other agents with anti-inflammatory properties have also been used which may offer a better side effect profile when used for long-term suppressive therapy. These include clofazimine, dapsone, sulfapyridine, danazol, hydroxychloroquine and antibiotics such as doxycycline and metronidazole. Success with other treatments has been reported anecdotally, including intralesional pingyangmycin plus dexamethasone.^{3,11,12}

It is important to mention that simple compression for several hours daily can produce sustained improvement. Compression devices can be used overnight to reduce lip edema. And in situations where medical therapy fails or in extremely disfiguring cases of Granulomatous Cheilitis and Melkersson Rosenthal Syndrome, surgical cheiloplasty is performed to reduce lip size and improve cosmetic appearance.^{3,11,12}

Due to the absence of a precise diagnosis at the beginning, the patient received several different treatments without improvement. However, once assessed by the Dermatology specialty, treatment with corticosteroids and antibiotics was decided. In this case, Dexamethasone 8mg, Clindamycin initially intravenously and then orally, and Metronidazole 500mg orally were used. This indicates a good therapeutic option according to the literature consultation (photo 3).



Photo 3: After 10 days of treatment with corticosteroids at 1/mg/kg per day, complete resolution of the inflammatory process.

REFERENCES

1. Critchlow WA, Chang D. Granulomatous cheilitis: A Review. NCBI. 2014 Jun; 8(2).
2. Gupta A, Singh H. Granulomatous Cheilitis: Successful Treatment of Two Recalcitrant Cases with Combination Drug Therapy. Case Reports in Dermatological Medicine. 2014 October.
3. Snyder A. Granulomatous cheilitis. Medscape. 2018 June.
4. Gharbi A, Sonthalia S. Granulomatous cheilitis (Miescher Melkersson Rosenthal Syndrome). NCBI. 2018 October.
5. Carolino F, Fernandes M, Placido JL. Melkersson-Rosenthal syndrome - delay in the diagnosis of an early-onset oligosymptomatic variant. El-sevier. 2016 Mar; 1.
6. Savasta S, Rossi A, Foiadelli T, Licari A. Melkersson-Rosenthal Syndrome in Childhood: Report of Three Paediatric Cases and a Review of the Literature. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019 April.
7. Bohra S, Kariya P, Bargale S, Kiran S. Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome. NCBI. 2015 July.
8. Bordino L, Juchli M, Fernandez M, Fitz MdIA, Martins A. Melkersson-Rosenthal syndrome. Presentation of two cases. Arch Argent Pediatr. 2016 November.
9. Shanmukhappa AG, Shivaram , Budamakuntala. Idiopathic granulomatous cheilitis of Miescher in a young patient: A rare entity and its successful treatment. Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2017 September; 18.
10. Nair PA, Patel TM. Granulomatous cheilitis involving the lower lip. Egyptian Journal of Dermatology and Venereology. 2017 Dec; 37(2).
11. Savas J, Sokoloff D, Sanchez KM, Lichtstein DM. Granulomatous Cheilitis: A Stiff Upper Lip. MDedge Dermatology. 2015 September; 96.
12. Magister MJ, Ghaffari G. Granulomatous Cheilitis Mimicking Angioedema. MDedge Dermatology. 2017 May; 99.

Histopathology

SERVICIO:	SALA:	CAMA:	C. EXTERNA:	EDAD:	SEXO:	FECHA:
GINECO		44		20 años	M	09-11-2018

Diagnostico Clínico: Queratita granulomatosa.
Operación Practicada:
Tratamiento:
Origen y naturaleza de la muestra: Piel de labio inferior. A1234
Datos de orientación diagnóstica:

SOLICITANTE: Dr.	NUMERO DE INFORME: 3251-2018
----------------------------	--

MACROSCOPIA:
Se recibe elipse de piel que mide 0.7 x 0.5 x 0.2 cm, la cara superficial es granulosa con áreas de erosión, al extremo opuesto es cruenta. Se procesa toda la muestra. / objeto.

MICROSCOPIA:
En cortes muestran piel ulcerada con importante infiltrado inflamatorio perivascular, eosinofílico, con eosinofilia periférica y bases hialinas engrosadas.

DIAGNOSTICO:

- BIOPSIA DE PIEL DE LABIO INFERIOR
DERMATITIS NEUTROFÍLICA PERIFÉRICA ASOCIADA A POKULITIS AGUDA.

FECHA DE LECTURA: 09-12-2018
ALC

[Signature]
MÓNICA YAMBAV
PATÓLOGA HPGER.