

Κοκκιωματώδης χειλίτιδα

**Χαϊδεμένος Γ.
Κατσιούλα Π.
Καρακατσάνης Γ.
Παπαγαρυφάλλου Ι.
Μουρελλού Ο.**

*Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Α' Δερματολογική Κλινική, ΑΠΘ Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης
Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσσαλονίκης*

Περίληψη

Παρουσιάζεται 27χρονη γυναίκα με προοδευτική διόγκωση των χειλιών του στόματος από 1,5 έτους, η οποία εντός εβδομάδος εξελίχθηκε σε διάχυτη, στερεά συστάσεως και ιώδους χροιάς προσβολή του 100% του άνω χείλους και το 75% του κάτω χείλους. Η κλινική διάγνωση της κοκκιωματώδους χειλίτιδας, επιβεβαιώθηκε από την ιστολογική εξέταση και τις παρακλινικές εξετάσεις αποκλεισμού άλλων παρεμφερών παθήσεων.

Η κοκκιωματώδης χειλίτις θεωρείται πως είναι η ατελής, μονοσυμπτωματική, μορφή του συνδρόμου Melkersson-Rosenthal το οποίο προσβάλλει επίσης τη γλώσσα και το προσωπικό νεύρο, και του οποίου η κοκκιωματώδης χειλίτις είναι το πρωιμότερο και σταθερότερο εύρημα. Η θεραπεία της κοκκιωματώδους χειλίτιδας είναι προβληματική. Τα καλύτερα αποτελέσματα έχουν οι ενδοβλαβικές εγχύσεις κορτικοστεροειδούς και η κλοφαζιμίνη, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης με επιτυχία αντι-TNF παράγοντες, όπως η η θαλιδομίδη και η ινφλιξιμάμπη. Η ασθενής μας απάντησε στις ενδοβλαβικές εγχύσεις στεροειδούς.

Cheilitis Granulomatosa

Chaidemenos G., Katsioulas P., Karakatsanis G., Papagaryfallou I., Mourellou O.

Summary

We present the case of a female patient aged 27, with chronic, intermittent swelling of the lips during the past 1,5 year. After recurrences the swelling became persistent, diffuse and firm, occupying 100% of the upper lip and 75% of the lower lip. The clinical diagnosis of Cheilitis Granulomatosa was supported by the histology and the exclusion of other similarly looking disorders.

Cheilitis Granulomatosa is a rare condition that is regarded as an incomplete form of Melkersson-Rosenthal syndrome which additionally comprises facial palsy and plicated tongue. Cheilitis Granulomatosa is the earliest and more constant manifestation of the syndrome. The management of Cheilitis Granulomatosa is a challenge. The best results are produced by corticosteroid intralesional infusions, clofazimine and anti-TNF agents like thalidomide and infliximab. Our patient responded to triamcinolone intralesional injections.

ΛΕΞΕΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Κοκκιωματώδης χειλίτιδα, στοματοπροσωπική κοκκιωματώδης, σύνδρομο Melkersson-Rosenthal

KEY WORDS • Cheilitis granulomatosa, Orofacial granulomatosis, syndrome Melkersson-Rosenthal

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Κοκκιωματώδης Χειλίτιδα είναι μία σπάνια πάθηση των χειλιών του στόματος που αφορά κυρίως σε νεαρούς ενήλικες και προ-

σβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα. Εμφανίζεται με επεισόδια διόγκωσης των χειλιών διάρκειας ωρών ή ημερών και μεσοδιαστήματα που ποικίλουν, συνήθως από εβδομάδες έως μήνες. Προοδευτικά όμως η διόγκωση γίνεται μόνιμη. Τα χείλη αποκτούν τότε

στερεά σύσταση, γίνονται επώδυνα και εμφανίζουν ρωγμές και διαβρώσεις, ενώ συχνά επηρεάζεται η ομιλία, η μάσηση και η κατάποση. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει επιχώριος λεμφαδενίτιδα.¹

Η πάθηση κατατάσσεται στην Στοματοπροσωπική Κοκκιωματώση, έναν όρο που χρησιμοποιείται για να περιγράψει μία ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων που μπορεί να συνυπάρχουν. Αυτές είναι:

- Διόγκωση του άνω ή/και του κάτω χείλους, των παρειών, περιοφθαλμικά, του δέρματος του τριχωτού της κεφαλής.
- Γραμμοειδείς εξελκώσεις, άφθες, εικόνα πλακώστρωτου της στοματικής κοιλότητας, βαριά ουλίτιδα, συγχειλίτιδα.
- Οσχεοειδής γλώσσα
- Μερική ή ολική παράλυση του προσωπικού νεύρου ή άλλων εγκεφαλικών συζυγιών, όπως το γλωσσοφαρυγγικό και υπογλώσσιο.
- Διαταραχές του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Μείωση της έκκρισης της σιέλου, δακρύρροια, κεφαλαλγία τύπου ημικρανίας.¹

Ο ασθενής με Κοκκιωματώδη χειλίτιδα, όπως φαίνεται και από το περιστατικό που αναλύεται κατωτέρω, περιλαμβάνει στους γιατρούς που επισκέπτεται προς επίλυση του προβλήματός του και τον Δερματολόγο. Γι αυτό και θεωρείται σημαντική η αναφορά στην πάθηση αυτή, η οποία ούτως ή άλλως είναι σπάνια.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Παρουσιάζεται περιστατικό γυναίκας ασθενούς 27 ετών, με επεισόδια διόγκωσης των χειλέων του στόματος από 1,5 έτους. Η διόγκωση εμφανίστηκε αιφνίδια υπό μορφήν μαλακών οζιδίων, αφορούσε αρχικά στη μεσότητα του άνω χείλους, ήταν ασυμπτωματική και διαλείπουσα. Προοδευτικά έγινε μόνιμη, διάχυτη, στερεάς συστάσεως και ιώδους χροιάς, καταλαμβάνοντας το 100% του άνω χείλους και το 75% του κάτω χείλους. Στη μεσότητα του άνω χείλους υπήρχε διάβρωση. Η γλώσσα ήταν ελεύθερη και δεν διαπιστώθηκε διαταραχή της έκκρισης της σιέλου (Εικόνες 1,2).

Η ασθενής είχε εκτιμηθεί στο παρελθόν από Αλλεργιολόγο, Δερματολόγο και Ωτορρινολαρυγγολόγο, οι οποίοι χορήγησαν αντιισταμινικά, αλοιφή βηταμεθαζόνης και μεθυλπρεδνιζολόνη p.o. αντίστοιχα, χωρίς αποτέλεσμα. Η κλινική διάγνωση της Κοκκιωματώδους Χειλίτιδας τέθηκε στην εξέταση από έναν από τους συγγραφείς.

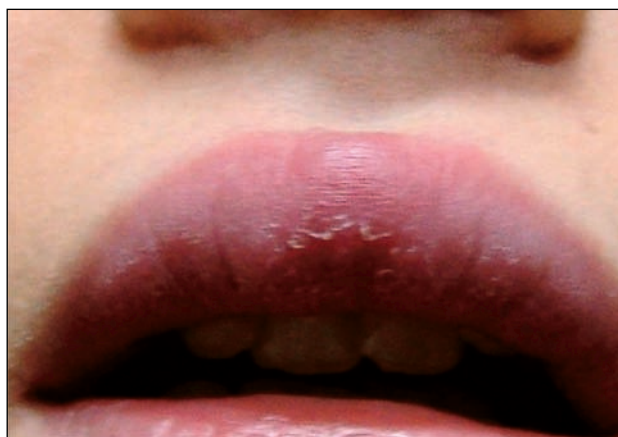


Εικόνα 1 – Διόγκωση των χειλέων του στόματος, σκληράς συστάσεως και ιώδους χροιάς.

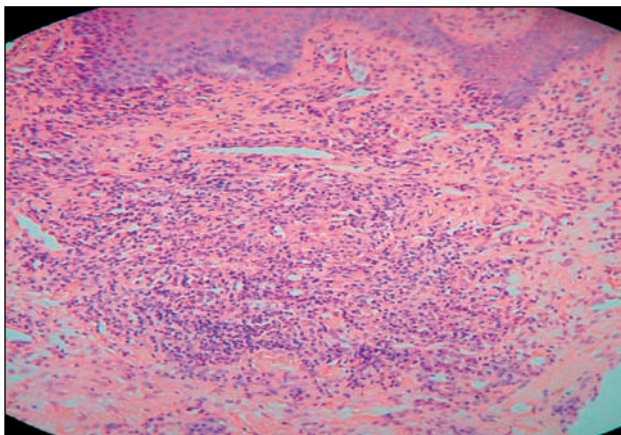
Η ιστολογική εξέταση απεκάλυψε ανώμαλη υπερκόκκωση και υπερακάνθωση, μέτρια έως πυκνή λεμφοϊστοκυτταρική διήθηση με πλασματοκύτταρα σε όλο σχεδόν το πάχος του χορίου, σε επαφή με την επιδερμίδα σε ορισμένες θέσεις. Λεμφοκύτταρα και επιθηλιοειδή ιστοκύτταρα ήταν αναμεμειγμένα σχηματίζοντας μάλλον “γυμνά” παρά τυπικά φυμάτια (Εικόνες 3,4). Επίσης παρατηρήθηκαν διατεταμένα λεμφαγγεία. Οι χρώσεις PAS και Ziel-Nielsen δεν έδειξαν παθολογικά ευρήματα. Τα ιστολογικά ευρήματα συνηγορούσαν υπέρ της κλινικής διάγνωσης.

Τις πρόσθετες εξετάσεις, οι οποίες έγιναν και ήταν αρνητικές ή σε φυσιολογικά επίπεδα, αποτελούσαν: Δερματικές και επιδερμικές δοκιμασίες, IgE ορού, Γενική αίματος, TKE, RPR, VDRL, ΤΡΗΑ, Ro θώρακος, Mantoux, Μέτρηση μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης στον ορό του αίματος (SACE).

Προτάθηκε η θεραπεία με θαλιδομίδη ως εκείνη με τα μονιμότερα αποτελέσματα. Η ασθενής προτί-



Εικόνα 2 – Διάβρωση στη μεσότητα του άνω χείλους.



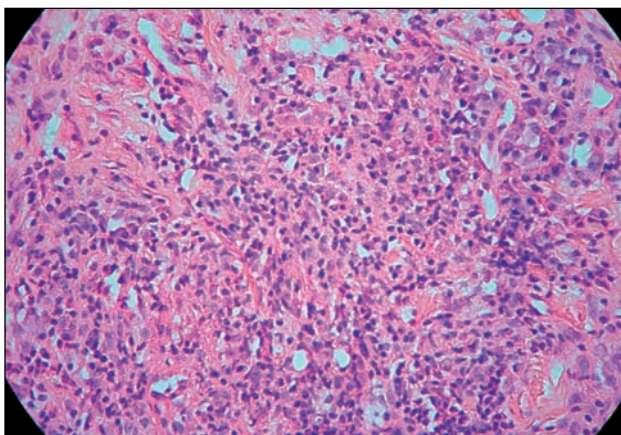
Εικόνα 3 – Υπερκόκκωση και υπερακάνθωση της επιδερμίδας, λεμφοϊστυοκυτταρική διήθηση και διατεταμένα λεμφαγγεία.

μπσε να υποβληθεί σε εγχύσεις κορτικοστεροειδούς με αποτέλεσμα την σημαντική υποχώρηση του εξανθήματος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η συνύπαρξη Κοκκιωματώδους Χειλίτιδας, παράλυσης του προσωπικού νεύρου και οσχεοειδούς γλώσσας αποτελεί τη χαρακτηριστική τριάδα του συνδρόμου Melkersson-Rosenthal. Η Κοκκιωματώδης Χειλίτιδα είναι το πρωιμότερο και σταθερότερο εύρημα και θεωρείται ατελής εκδήλωση του συνδρόμου. Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται εξ αποκλεισμού από άλλες κοκκιωματώδεις νόσους.¹

Η αιτιολογία του συνδρόμου είναι ασαφής. Πιθανολογούνται ως γενεσιουργοί, προκλητικοί ή επιβαρυντικοί παράγοντες διάφορα λοιμογόνα ή αλλεργι-



Εικόνα 4 – Διήθηση από λεμφοκύτταρα, επιθηλιοειδή 1-στικκύτταρα και πλασματοκύτταρα.

κά αίτια, με επικρατέστερη τη συμμετοχή της κυτταρικής ανοσίας. Επίσης, η ανεύρεση θετικού οικογενειακού ιστορικού στο 60% των ασθενών, οδηγεί στη συμμετοχή γενετικών παραγόντων, με πιθανότερη την κληρονομικότητα κατά τον κυρίαρχο αυτοσωματικό τύπο με ποικίλη διεισδυτικότητα. Πάντως, η επικρατούσα θεωρία υποστηρίζει την ύπαρξη χρόνιου αντιγονικού ερεθισμού που οδηγεί σε μονοκλωνική λεμφοκυτταρική υπερπλασία, παραγωγή κυττοκινών, συσσώρευση μακροφάγων και σχηματισμό τελικά κοκκιωμάτων.^{2,3}

Η ιστοπαθολογική εξέταση σε πρώιμα στάδια χαρακτηρίζεται από οίδημα και διάχυτη ή περιαγγειακή διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ιστιοκύτταρα. Καθώς η νόσος εξελίσσεται προστίθεται ακάνθωση και σχηματισμός μικρών, αραιών κοκκιωμάτων με επιθηλιοειδή κύτταρα, λεμφοκύτταρα και γιγαντοκύτταρα, χωρίς νέκρωση, όμοια με αυτά της σαρκοειδώσεως και της νόσου του Crohn. Στο τελικό στάδιο η αρχιτεκτονική του χορίου καταργείται και αντικαθίσταται από ίνωση και λεμφοίδημα.

Ο ασθενής με εικόνα Κοκκιωματώδους χειλίτιδας θα πρέπει να διερευνηθεί κυρίως για τις εξής νόσους: Σαρκοειδωση, Φυματίωση, Ν. Crohn, Ν. Hansen, Σύφιλη, Εν τω βάθει μυκητίαση, Αγγειοοίδημα, Αλλεργική εξ επαφής δερματίτιδα, Οδοντική και περιοδοντική νόσο, Αντίδραση ξένου σώματος. Ο έλεγχος επομένως θα πρέπει να περιλαμβάνει τις εξετάσεις που παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Η θεραπεία της Κοκκιωματώδους Χειλίτιδας είναι προβληματική. Τα κορτικοστεροειδή p.o. δεν είναι συνήθως αποτελεσματικά, παρά μόνο σε υψηλές δόσεις. Έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς αξιόλογα αποτε-

Πίνακας 1

Προτεινόμενος έλεγχος των ασθενών με κλινική διάγνωση κοκκιωματώδους χειλίτιδας

Γενική αίματος, ΤΚΕ	
RPR, VDRL, TRHA	→ Σύφιλη
PAS χρώση	→ Μυκητιακές λοιμώξεις
SACE	→ Σαρκοειδωση
Mantoux/Ziel-Nielsen	→ Φυματίωση
Ro θώρακος	→ Σαρκοειδωση/Φυματίωση
Επιδερμικές δοκιμασίες	→ Αλλεργικά αίτια
Δερματικές δοκιμασίες	→ Αλλεργικά αίτια
IgE/RAST	→ Αλλεργικά αίτια
Αναστολέας C1 εστεράσης	→ Αγγειοοίδημα
Κολονοσκόπηση	→ Ν. Crohn
Οδοντιατρική εξέταση	→ Οδοντική/περιοδοντική νόσος ⁴

λέσματα ποικίλα φάρμακα μεταξύ των οποίων: Δαψόνη, Αζαθειοπρίνη, Μεθοτρεξάτη, Μετρονιδαζόλη, Σουλφαπυριδίνη, Σουλφασαλαζίνη, Μινοκυκλίνη, Κοιτριμοξαζόλη, Κυκλοσπορίνη, Υδροξυκλωροκίνη, Tacrolimus τοπικά.

Τα καλύτερα αποτελέσματα όμως έχουν τα ακόλουθα: Οι ενδοβλαβικές εγχύσεις τριαμινολόνης, 2-3 ml διαλύματος περιεκτικότητας 2,5-5 mg/ml, ανά 3-6 εβδομάδες, με καλά και γρήγορα αποτελέσματα. Κατά κανόνα όμως, χρειάζεται επαναθεραπεία λόγω υποτροπής.⁵ Η ασθενής μας δεν παρουσίασε υποτροπή μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Η κλοφαζιμίνη 100 mg/ημέρα για 10 μέρες και στη συνέχεια 100 mg δύο φορές την εβδομάδα για αρκετούς μήνες, με προτιμότερη την χορήγηση στο οξύ φλεγμονώδες στάδιο. Το φάρμακο δρα με άγνωστο μηχανισμό. Μετά τη διαπίστωση από ανοσοϊστοχημικές μελέτες πως συμμετέχει ο TNF-α στην παθογένεια της νόσου, χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι αντι-TNF παράγοντες σε μικρό αριθμό ασθενών. Η Θαλιδομίδη σε δόση 100 mg την ημέρα για 6 μήνες και στη συνέχεια 100 mg κάθε δεύτερη μέρα για 2 μήνες, προσφέρει συχνά μόνιμα αποτελέσματα μετά τη διακοπή της.⁷ Η ινφλιξιμάμπη σε ενδοφλέβια έγχυση 5 mg/kg τις εβδομάδες 0,2,6 και κάθε 8 εβδομάδες στη συνέχεια, δηλ. με το σχήμα που χρησιμοποιείται στην Ψωρίαση, προσφέρει επίσης θεαματικά αποτελέσματα.⁸

Η χειρουργική χειλοπλαστική, σε συνδυασμό συνήθως με διεγχειρητικές εγχύσεις κορτικοστεροειδούς, έχει επίσης καλά και διαρκή αποτελέσματα. Η χειρουργική προσέγγιση θα πρέπει να επιχειρείται όταν η νόσος έχει σταθεροποιηθεί στο στάδιο της ί-

νωσης και αφού έχει παρέλθει τουλάχιστον 1 έτος από την τελευταία έξαρση, διαφορετικά υπάρχει κίνδυνος βαριάς υποτροπής και επιδείνωσης.⁹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Chaudhry S.I., Murphy L.-A and Setterfield J. F., A swollen lip, *Clinical and Experimental Dermatology* 2005; 31:161-162.
2. Geraint J, A clinicopathological classification of granulomatous disorders, *Postgraduate Medical Journal* 2000; 76: 457-465.
3. Kauzman A, Quesnel-Mercier A, Lalonde B, Orofacial Granulomatosis: Two case reports and literature review, *Clinical Practice* 2006; 72:325-329.
4. Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, Landthaler M, Stolz W, Orofacial Granulomatosis as the Initial Presentation of Crohn's Disease in an Adolescent, *Dermatology* 2003; 206: 273-278.
5. Sakuntabhai A, MacLeod RI, Lawrence CM, Intralesional Steroid Injection After Nerve Block Anesthesia in the Treatment of Orofacial Granulomatosis, *Arch Dermatol.* 1993; 129:477-80.
6. Cockerham K P, Hidayat A A, Cockerham G C, Depper M H, Sorensen S, Cytryn A S, Gavaris P T, Melkerson-Rosenthal Syndrome, *New Clinicopathological Findings in 4 Cases, Arch Ophthalmol.* 2000; 118:227-232.
7. Thomas P, Walchner M, Ghoreschi K, Roecken M, Successful Treatment of Granulomatous Cheilitis With Thalidomide. *Arch Dermatol.* 2003; 139:136-138.
8. Barry O, Barry J, Langan S, Murphy M, Fitzgibbon J, Lyons J, Treatment of Granulomatous Cheilitis With Infliximab, *Arch Dermatol.* 2005; 141:1080-1082.
9. Camacho F, Garcia-Bravo B, Carrizosa A, Treatment of Milescher's cheilitis granulomatosa in Melkerson-Rosenthal Syndrome, *JEADV* 2001; 15:546-549.

Αθήνηγογραφία: Γ. Χαϊδεμένος

Κρατική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων Θεσ/κης

Δεληφών 124, 54644 Θεσσαλονίκη

e-mail: cglorgos@otenet.gr