

## CASUÏSTIEK

# Een patiënt met het syndroom van Melkersson-Rosenthal

W.P.J. (Ron) van Oosterhout, Joost Haan en Nyika D. Kruyt

- ACHTERGROND** Het Melkersson-Rosenthal-syndroom is een relatief zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door een klinische trias van persistent of recidiverend oedeem van het gelaat, recidiverende aangezichtsverlamming en groeven in de tong.
- CASUS** Een 30-jarige man kwam bij de neuroloog met een linkszijdige perifere faciale verlamming die zich uitbreidde naar rechts. Na herstel recidiveerde de linkszijdige faciale verlamming 2 maal. Patiënt had al dan niet simultaan met deze verlamming ook zwellingen van de lip en in het gelaat, en hij had een gegroefde tong. Uitgebreid biochemisch, infectiologisch en beeldvormend onderzoek toonde geen afwijkingen, waarna de diagnose 'Melkersson-Rosenthal-syndroom' werd gesteld. Omdat de symptomen steeds spontaan verdwenen, was behandeling niet nodig.
- CONCLUSIE** Patiënten met dit syndroom kunnen zich zowel bij huisartsen, dermatologen, kno-artsen als neurologen presenteren. Doordat het een relatief onbekend syndroom is, wordt de diagnose vaak laat gesteld en is er vaak sprake van overdiagnostiek en overbehandeling. Er is geen bewezen effectieve behandeling, maar systemische glucocorticoiden kunnen overwogen worden.

**H**et Melkersson-Rosenthal syndroom (MRS) is een relatief zeldzaam syndroom dat gekenmerkt wordt door de klinische trias van persistent of recidiverend oedeem in het gelaat, recidiverende perifere faciale paresen en groeven in de tong (lingua plicata, synoniemen: lingua fissurata, lingua scrotalis). De incidentie bedraagt ongeveer 0,08%. Dit syndroom werd 60 jaar geleden voor het laatst besproken in dit tijdschrift.<sup>1</sup> Patiënten met dit syndroom gaan vooral naar een arts vanwege een perifere faciale parese of zwelling van de lip (cheilitis granulomatosa) of het gelaat. In dit artikel presenteren we een patiënt met de klinische trias van MRS en bespreken we de pathofysiologie en medicamenteuze opties.

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

**Patiënt**, een 30-jarige man, werd opgenomen op de afdeling Neurologie vanwege subacute – binnen 48 h ontstane – linkszijdige hoofdpijn, misselijkheid en braken, en een linkszijdige faciale parese waarbij het linkeroog niet sloot en patiënt de mondhoek niet kon optrekken. De smaak was ongestoord. Hij kon zich geen tekenbeet of rode plek op de huid herinneren. Enkele weken eerder had hij keelpijn gehad. Zijn medische voorgeschiedenis was op dat moment blanco, al werd later bij poliklinisch vervolg ook de diagnose 'migraine zonder aura' gesteld. Hij gebruikte paracetamol en ooggel. Hij rookte dagelijks

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Neurologie, Leiden.

Drs. W.P.J. van Oosterhout, aios neurologie; dr. J. Haan, neuroloog  
(tevens: Alrijne ziekenhuis, afd. Neurologie, Leiderdorp);

dr. N.D. Kruyt, neuroloog.

Contactpersoon: W.P.J. van Oosterhout  
(w.p.j.van\_oosterhout@lumc.nl).

**TABEL** Differentiaaldiagnostische overwegingen bij een acuut (< 48 h) ontstane bilaterale perifere faciale parese<sup>2</sup>

anatomische locatie	etiologie	voorbeelden
hersenstam (pons)	vaatafwijking maligniteit	bloeding glooom
meningen	infectie inflammatie maligniteit	tuberculose, cryptococcose, syfilis sarcoïdose lymfoom, meningitis carcinomatosa
perifere zenuw	infectie auto-immuniteit inflammatie onbekend	neuroborreliose, EBV, VZV, HSV type 1 Guillain-Barré-syndroom sarcoïdose Bell-parese, Melkersson-Rosenthal-syndroom
neuromusculaire overgang	auto-immuun toxinen	myasthenia gravis botulisme
overig	onbekend	idiopathische intracraniele hypertensie

EBV = Epstein-Barr-virus; VZV = varicella-zostervirus; HSV = herpes-simplexvirus.

1-3 joints en dronk geen alcohol. De familieanamnese vermeldde migraine bij zijn moeder en broer.

Bij het lichamelijk onderzoek zagen wij een matig zieke man met een lichaamstemperatuur van 38,4°C. Wanneer hij de ogen sloot was links het omhoog draaien van de oogbol zichtbaar (fenomeen van Bell). De linker wenkbrauw en mondhoek bewogen niet. De tastzin aan de linkerzijde van gelaat en lichaam was subtiel verminderd. De reflexen waren symmetrisch niet-afwijkend. Patiënt werd opgenomen voor aanvullend onderzoek. Op dat moment dachten wij differentiaaldiagnostisch aan een infectieuze of inflammatoire etiologie vanwege de temperatuurverhoging, of aan een afwijking in de hersenstam gezien de sensibiliteitsstoornissen.

Afgezien van een leukocytose van 14,2 x 10<sup>9</sup>/l (referentiewaarde: 4,0-10,0) en een CRP-waarde van 9 mg/l (referentiewaarde: 0-8) toonde het laboratoriumonderzoek – inclusief serologisch onderzoek – geen afwijkingen, in het bijzonder geen lues of *Borrelia*-infectie. Een MRI met contrast van de hersenen en de N. facialis toonde evenmin afwijkingen. Liquoronderzoek toonde een pleiocytose (39/3 cellen; referentiewaarde: < 15). Hierop stelden wij een behandeling in met intraveneuze toediening van aciclovir 1000 mg 3 dd en ceftriaxon 2000 mg 1 dd, gezien de mogelijkheid van een infectieuze oorzaak.

De dag na opname ontwikkelde patiënt ook rechtszijdig een perifere faciale parese, wat tot een uitgebreidere dif-

ferentiaaldiagnose leidde, inclusief auto-immuunaandoeningen (tabel). Nieuw liquoronderzoek toonde geen pleiocytose meer (11/3 cellen). Daarop werd de behandeling met aciclovir en ceftriaxon gestaakt. De geconsulteerde kno-arts vond geen afwijkingen. Extra aanvullend onderzoek, dat bestond uit PET-CT, röntgenfoto en CT van de thorax en een Mantoux-test, gaf evenmin een verklaring, met name geen aanwijzingen voor neurosarcoïdose.

De faciale parese aan de rechterzijde knapte in een maand geheel op; links bleef een lichte parese bestaan. Wij zagen patiënt 6 maanden later opnieuw wegens een toename van de perifere faciale parese links, na een periode van algeheel ziek-zijn. Herhaald bloed- en liquoronderzoek en MRI van de hersenen lieten ook nu geen afwijkingen zien. In de loop van 6 maanden nam de faciale parese links weer enigszins af.

Patiënt meldde zich 3 jaar later opnieuw met toename van de linkszijdige aangezichtsverlamming na periode waarin hij klachten van griep had gehad. Hij had bovendien een wondje links op de lip en enige zwelling aan de linkerzijde van het gelaat (figuur a). Hij vertelde dat deze zwelling bij de eerdere perioden van faciale parese ook was opgetreden. Zijn tong toonde duidelijke groeven in het voorste deel, passend bij een lingua plicata (figuur b). Hierop stelden wij de diagnose ‘Melkersson-Rosenthal-syndroom’. Omdat de klachten bij eerdere episoden steeds spontaan waren verminderd, stelden wij geen therapie in.

## BESCHOUWING

### SYMPTOMATOLOGIE

Onze patiënt toonde in de loop van de tijd de klassieke trias van klinische symptomen die passen bij het Melkersson-Rosenthal-syndroom (MRS): oedeem in het gelaat, recidiverende perifere faciale paresten en groeven in de tong; ook had hij bijkomende symptomen, zoals koorts. De diagnose werd laat gesteld doordat de klassieke symptomen zich niet tegelijkertijd voordeden, maar verspreid over meerdere episoden. Slechts 8-50% van de patiënten met MRS vertoont de klassieke trias van MRS op het moment dat zij door hun arts worden gezien.<sup>3,4</sup> Soms treedt de aangezichtsverlamming pas maanden tot jaren na de zwellingen op, wat ertoe bijdraagt dat de diagnose vaak laat gesteld wordt, gemiddeld 10 jaar na het begin van de klachten.<sup>5</sup>

Bij het merendeel van de patiënten treden de recidieven frequent op, al zijn er geen precieze cijfers over die frequentie. Andere vasomotore of sialo-oro-faciale symptomen kunnen aanwezig zijn, zoals erytheem en siccaklachten (droge ogen en droge mond).<sup>5</sup> Bijkomende symptomen als koorts, gingivahyperplasie en lymfklierzwellingen komen voor bij tot 50% van de patiënten.<sup>6</sup>



**FIGUUR** Foto's van de patiënt met het Melkersson-Rosenthal-syndroom. De klassieke trias van dit syndroom bestaat uit recidiverende perifere faciale parese, recidiverend oedeem in het gelaat en groeven in de tong (lingua plicata). Op deze foto's zijn (a) een zwelling van de linker bovenlip en wang en (b) groeven in de tong zichtbaar.

#### PATHOFYSIOLOGIE

De etiologie van MRS is onduidelijk.<sup>7,8</sup> Casusbeschrijvingen suggereren een genetisch mechanisme, omdat MRS een autosomaal dominant overervingspatroon vertoont met wisselende expressie binnen families, ook in combinatie met de lingua plicata. Ook veronderstelt men dat allergische en infectieuze mechanismen een rol spelen, evenals auto-immuniteit, gezien de associatie van MRS met diabetes mellitus, vasculitis en gemengde bindweefselziekte ('mixed connective tissue disease') en de respons van patiënten op immunosuppressiva. Lymfogra-nulomatose en abnormale reactiviteit van het craniale neurovasculaire systeem worden ook genoemd als mogelijk onderliggende oorzaak.<sup>7,8</sup>

#### EPIDEMIOLOGIE EN DIAGNOSTIEK

De incidentie van MRS is onbekend en wordt geschat op < 1,0% per jaar, al lijkt dit een onderschatting; mannen zijn mogelijk vaker aangedaan dan vrouwen.<sup>3</sup> De prevalentie van MRS is het hoogst op de leeftijd van 20-40 jaar en de ziekte wordt vaker gezien in Europa dan in Amerika, zonder raciale of etnische verschillen.<sup>4,5,9</sup>

Er is geen specifieke diagnostische test voor MRS. De diagnose wordt gesteld op klinische gronden als de patiënt naast de recidiverende orofaciale zwelling – meestal van de bovenlip – ook een lingua plicata of perifere faci-

ale parese heeft.<sup>5</sup> Aanvullend onderzoek dient ertoe andere oorzaken van bilaterale of recidiverende perifere faciale paresthesen uit te sluiten.<sup>2</sup> Op basis van casusbeschrijvingen lijken bij patiënten met MRS de volgende aandoeningen vaker voor te komen dan in de algemene bevolking: trigeminale neuralgie, paresthesieën, oftalmoplegie, blefarospasmen, tranende ogen, keratitis, psychose, uveïtis of migraine te hebben dan.<sup>10</sup>

Bij histopathologisch onderzoek wordt bij de meerderheid van de patiënten inflammatie gezien (bij 45% granulomateus, bij 35% aspecifiek).<sup>3</sup> Biopsen van orofaciale zwellingen zijn niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose, maar kunnen nodig zijn om een extra-intestinale lokalisatie van de ziekte van Crohn of sarcoïdose uit te sluiten. De orofaciale granulomateuze afwijkingen kunnen weliswaar voorafgaan aan of samengaan met de ziekte van Crohn, maar biopsen van de zwellingen zijn niet geïndiceerd als de patiënt geen gastro-intestinale klachten heeft.

De lingua plicata is een ontwikkelingsstoornis van de tong die voorkomt bij 30-80% van de patiënten met MRS maar bij slechts 0,5-5% van de algemene bevolking. De pathofysiologische relatie tussen lingua plicata en MRS is echter nog onduidelijk.<sup>6</sup>

## LEERPUNTEN

- **Het Melkersson-Rosenthal-syndroom is een zeldzame aandoening die wordt gekenmerkt door de trias van recidiverende perifere aangezichtsverlammingen, orofaciale zwelling en een lingua plicata.**
- **De verschillende symptomen van het Melkersson-Rosenthal-syndroom doen zich lang niet altijd gelijktijdig voor, waardoor de diagnose vaak laat gesteld wordt.**
- **Patiënten met het Melkersson-Rosenthal-syndroom kunnen in de praktijk gezien worden door zowel huisartsen, kno-artsen, dermatologen, plastisch chirurgen als neurologen.**
- **Aanvullende diagnostiek kan geïndiceerd zijn om andere aandoeningen uit te sluiten.**
- **Er is geen bewezen effectieve therapie voor Melkersson-Rosenthal-syndroom en behandeling is niet bij alle patiënten geïndiceerd, maar soms is systemische behandeling met glucocorticoiden te overwegen.**

## BEHANDELING

Een bewezen effectieve behandeling voor MRS bestaat niet. In de literatuur zijn verschillende behandelingen geopperd, waaronder NSAID's, antibiotica, antihistaminica, systemische of lokale glucocorticoiden en methotrexaat.<sup>5,7,10</sup> Systemische behandeling met glucocorticoiden wordt het vaakst empirisch toegepast.<sup>5,8</sup> De lingua plicata behoeft geen behandeling.<sup>6</sup>

Bij patiënten met persisterende orofaciale zwellingen kan plastische chirurgie worden overwogen, al is het risico op recidieven groot. Decompressie van de N. facialis is in literatuur beschreven als behandeling bij patiënten met frequente en progressieve aangezichtsverlammingen.

Hoewel onderzoek gaande is naar de effecten van antivirale middelen bij Bell-parese, is er geen indicatie voor deze middelen bij patiënten met MRS.

## CONCLUSIE

Als een patiënt een – al dan niet recidiverende – aangezichtsverlamming, orofaciale zwellingen én een lingua plicata heeft, dient het Melkersson-Rosenthal-syndroom hoog in de differentiaaldiagnose te staan. Deze patiënten kunnen in de praktijk gezien worden door zowel huisartsen, kno-artsen, dermatologen, neurologen als plastisch chirurgen, afhankelijk van welk symptoom het meest prominent is of zich het eerst voordoet. De klassieke trias is echter meestal niet aanwezig, waardoor de diagnose vaak gemist wordt.

Bij een patiënt die alleen recidiverende aangezichtsverlammingen heeft moet men vragen naar de andere verschijnselen, omdat deze niet gelijktijdig hoeven op te treden en zelden spontaan gemeld worden. Inspectie van de tong om vast te stellen of de patiënt een lingua plicata heeft, kan overdiagnostiek voorkómen.

Er is geen bewezen behandeling voor het MRS, maar systemische behandeling met glucocorticoiden valt te overwegen, overeenkomstig de behandeling voor idiopathische aangezichtsverlamming.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 30 juni 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D427

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D427**

## LITERATUUR

- 1 Woerdeman MJ. Het syndroom van Melkersson-Rosenthal. Ned Tijdschr Geneeskd. 1955;99:3335-42.
- 2 Wakerley BR, Yuki N. Isolated facial diplegia in Guillain-Barré syndrome: Bifacial weakness with paresthesias. Muscle Nerve. 2015;52:927-32.
- 3 Zimmer WM, Rogers RS III, Reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992;74:610-9.
- 4 Levenson MJ, Ingerman M, Grimes C, Anand KV. Melkersson-Rosenthal syndrome. Arch Otolaryngol. 1984;110:540-2.
- 5 Liu R, Yu S. Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of seven patients. J Clin Neurosci. 2013;20:993-5.
- 6 Shapiro M, Peters S, Spinelli HM. Melkersson-Rosenthal syndrome in the periorbital area: a review of the literature and case report. Ann Plast Surg. 2003;50:644-8.
- 7 De Maria A, Zolezzi A, Passalacqua G, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome associated with parvovirus B19 viraemia and haemophagocytic lymphohistiocytosis. Clin Exp Dermatol. 2009;34:e623-5.
- 8 Ozgursoy OB, Karatayli Ozgursoy S, Tulunay O, Kemal O, Akyol A, Dursun G. Melkersson-Rosenthal syndrome revisited as a misdiagnosed disease. Am J Otolaryngol. 2009;30:33-7.
- 9 Worsaae N, Christensen KC, Schiødt M, Reibel J. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1982;54:404-3.
- 10 Hazey MA, Van Norman AJ, Armistead DL. Melkersson-Rosenthal Syndrome with migraine-like headaches treated with minocycline: a case report and review of the literature. W V Med J. 2009;105:15-7.