梅-罗综合征患者的表征及其诊治

旷文静, 罗小波, 王同珂, 曾 昕

四川大学华西口腔医院口腔黏膜病科 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病
临床医学研究中心, 四川 成都 610041

[摘要] 梅-罗综合征(MRS)是一种罕见的累及神经、皮肤、黏膜的综合征,以复发性口面部肿胀、复发性面瘫和裂纹舌三联征为特征,好发于青壮年。MRS病因尚不明确,可能与微生物因素、免疫因素、遗传因素等有关,近年关于遗传因素致病的研究较受关注。MRS的治疗主要包括药物治疗和手术治疗,其中药物治疗首选糖皮质激素,但具体用法用量、治疗效果尚无定论;唇部肿胀较严重者可可行唇成形手术改善唇部外观。本文就MRS流行病学现状、病因、组织病理学表现、临床表现和分型、诊断、鉴别诊断、治疗方面的研究进展进行综述,旨在增加临床医生对该病的认识。

[关键词] 梅-罗综合征;罕见病;病因;病理学;诊断;治疗;综述

[中图分类号] R781.5 [文献标志码] A

Research progress on Melkersson-Rosenthal syndrome

KUANG Wenjing, LUO Xiaobo, WANG Jiongke, ZENG Xin (Department of Oral Medicine, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Chengdu 610041, China)
Corresponding author: ZENG Xin, E-mail: zengxin22@163.com, <https://orcid.org/0000-0002-4180-3366>

[Abstract] Melkersson-Rosenthal syndrome (MRS) is a rare neuro-muco-cutaneous syndrome, which is characterized by recurrent orofacial swelling, recurrent facial paralysis and fissured tongue. It has a high prevalence in young adults. Up to now, the etiology of MRS is still not clear, it may related to infection, immune deficiency and hereditary factors. The pharmacological therapy and surgery are the main treatment. Corticosteroids seems to be the drug of choice for MRS patient, but the specific dosage and therapeutic effect have not yet been determined. Surgeries of lips provide excellent results in persistent lip edema MRS cases. This article reviews the research progress on MRS, focusing on its epidemiology, etiology, histopathological characteristics, clinical

收稿日期:2021-01-25 接受日期:2021-03-22

基金项目:中国医学科学临床与转化医学研究基金(2020-I2M-C&T-A-023);国家自然科学基金(81771081)

第一作者:旷文静,硕士研究生,主要从事口腔黏膜病的病因及防治研究;E-mail:wendy_k0@163.com;<https://orcid.org/0000-0002-0662-9614>

通信作者:曾 昕,教授,主任医师,博士生导师,主要从事口腔黏膜病的病因及防治研究;E-mail:zengxin22@163.com;
<https://orcid.org/0000-0002-4180-3366>

manifestations, classification, diagnostic criteria, differential diagnosis and treatment, to provide information for its early diagnosis and appropriate treatment.

[**Key words**] Melkersson-Rosenthal syndrome; Rare diseases; Etiology; Pathology; Diagnosis; Therapy; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(2): 148-154.]

[**缩略语**] 梅-罗综合征(Melkersson-Rosenthal syndrome, MRS); 脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP); 人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)

MRS是一种罕见的累及神经、皮肤、黏膜的综合征,以复发性口面部肿胀、复发性面瘫和裂纹舌三联征为特征^[1]。典型的完整三联征仅出现在8%~25%的病例中,多数为不完全型,肉芽肿性唇炎通常被认为是MRS最常见的一种单症状或少症状形式^[2]。Wiesenfeld等^[3]在1985年引入术语“口腔面部肉芽肿病”,包括所有表现为唇部或口面部其他区域软组织肿胀且组织病理学检查显示为肉芽肿的肉芽肿性疾病,其中包括MRS和肉芽肿性唇炎。因MRS患病率低、临床特征复杂,2020年发布的《口腔罕见病名录(第一版)》将其归为具有显著口腔颌面异常表型的罕见病^[4]。截至目前,MRS病因不明,缺乏统一的诊断标准和确切有效的治疗方法。本文对MRS的流行病学特征、病因、组织病理学表现、临床表现和分型、诊断和鉴别诊断、治疗作一综述。

1 流行病学特征

MRS较为罕见,根据早前报道,MRS的发病率约为0.08%^[5]。在青壮年中发病率最高^[6],随着年龄的增长发病率降低。在Worsaae等^[7]报道的33例MRS患者中,男女比例约为1:1.1,发病年龄为2~81岁,平均发病年龄约为25岁;Liu等^[8]报道的7例男性MRS患者的平均发病年龄为24.7岁;Feng等^[6]报道的44例患者中,男女比例约为1:1.2,平均发病年龄约为14.1岁;Gavioli等^[9]报道的47例患者中,男女比例约为1:1.4,平均发病年龄约为32.74岁。上述研究显示,MRS好发年龄为青壮年,女性患者略多于男性。

2 病因

目前,MRS的具体病因尚不明确,影响其发

病的可能因素包括微生物因素、免疫因素、遗传因素及其他。

2.1 微生物因素

结核分枝杆菌、伯氏疏螺旋体或单纯疱疹病毒等微生物感染是MRS产生肉芽肿性反应的潜在原因^[10-11]。有研究通过聚合酶链反应在1例MRS患者唇部肿胀区的活检中检测到结核分枝杆菌DNA,进而推测患者的口面部肿胀可能是结核分枝杆菌感染引发抗结核免疫反应所致^[12]。也有文献报道MRS患者第一次出现面瘫症状前曾因感染单纯疱疹病毒出现反复发作的唇疱疹,支持“单纯疱疹病毒感染与MRS发病相关”的观点^[13]。

2.2 免疫因素

免疫功能紊乱可能是导致MRS发生的病因之一。有文献报道在MRS患者体内检测出狼疮抗体,同时伴有粒细胞、免疫球蛋白G、抗核抗体、甲状腺自身抗体升高,且淋巴细胞减少,无真菌、细菌或病毒感染,提示MRS可能是一种自身免疫性疾病^[14]。另有研究显示,MRS患者脑脊液中免疫球蛋白G水平升高,出现寡克隆条带,推测MRS的发生可能是中枢神经系统的原发性免疫功能紊乱所致^[15-16]。

2.3 遗传因素

遗传因素在MRS发生发展中的作用一直为研究热点,目前发现MRS的发生可能与常染色体显性遗传、父系遗传、某些基因的异常相关,部分MRS患者的复发性面瘫有家族史。

2.3.1 MRS的发生可能与常染色体显性遗传有关 Lygidakis等^[17]早在1979年就报道了1例MRS家族性病例,该家族四代家庭成员中的7名成员由于常染色体显性遗传而受到影响,为MRS发病的遗传基础提供了证据。Smeets等^[18]在对1例确诊为MRS

的26岁女性患者的外周血淋巴细胞进行染色体分析后发现,其9号和21号染色体的p11区段发生了平衡易位,印证了该疾病的常染色体显性遗传性,并首次提出9号染色体的p11区段可能是致病基因所在,该研究结果已被在线人类孟德尔遗传数据库收录。但目前尚无研究报道9号染色体p11区段上与MRS相关的突变基因。

2.3.2 MRS的发生可能与父系遗传有关 Feng等^[6]研究显示,44例确诊为MRS的患者中,13例(29.5%)有家族史,其中8例(61.5%)为父系遗传,2例(15.4%)为母系遗传,3例(23.1%)为双亲遗传,推测MRS可能是父系遗传占主导地位。Mansour等^[19]通过分析1例确诊为MRS的14岁女孩的家庭史发现,该家族中除了患者本人表现为MRS外,其父亲及姑姑也表现出MRS的临床症状,再次证实父系遗传对MRS发病的重要作用。

2.3.3 MRS的发生可能与某些基因的异常有关 ①与*FATP1*突变有关。*FATP1*位于19号染色体p13.11区段,编码*FATP1*蛋白,其在皮肤中大量表达^[20],参与脂肪酸的吸收和代谢。Xu等^[21]对1个MRS家系中3位成员的血液样本进行外显子测序筛查发现,2例MRS患者与另1位未患病家系成员和200位健康对照者相比,MRS患者体内*FATP1*发生突变(c. 68C>G, p. Pro23Arg),从而推测该基因的突变对MRS的发生有重要作用,但尚需进一步明确。②与*HLA*等位基因的频率有关。*HLA*等位基因及其蛋白可影响炎症和免疫反应,是疾病易感性的标志物^[22]。Gavioli等^[23]使用聚合酶链反应扩增产物作特异性寡核苷酸探针杂交技术,通过对MRS患者和健康对照者的*HLA* I型和*HLA* II型等位基因频率进行分析发现,MRS与*HLA-DRB1*11*、*HLA-DQB1*03*、*HLA-A*02*密切相关。除上述基因外,MRS还与*HLA-A*01*、*HLA-DRB1*04*、*HLA-DRB1*07*和*HLA-DQB1*02*等出现概率较低的基因相关,推测这些基因可以抵抗MRS并发挥保护作用,其作用方式可能是通过减少疾病相关抗原出现或抑制炎症反应^[23]。该研究在*HLA*等位基因研究的基础上证实了该病的遗传易感性,且涉及致病相关基因和保护基因,这将有助于MRS的诊断,并为治疗方案提供新思路。

2.3.4 部分MRS患者的复发性面瘫有家族史 Sun等^[24]的一项前瞻性调查结果显示,MRS患者复发性面瘫的家族史(31.3%)明显高于特发性面

神经麻痹患者(6.5%)。

2.4 其他因素

MRS可能与变应原如一些牙科材料、食品或食品添加剂等有关。有文献报道1例口内有银汞合金充填体的口腔面部肉芽肿病患者,其汞斑贴片试验呈阳性,银汞合金充填物被移除后,患者肿胀症状消失,推测银汞合金充填物中的汞可能引起患者口面部肿胀^[25]。也有学者发现咖喱、乳制品等会导致MRS患者唇部肿胀症状加重,经贴斑试验发现肉桂醛和苯甲酸等食品添加剂可使MRS患者产生速发型超敏反应^[26]。

3 组织病理学表现

在以往的文献中,除口面部肿胀处活检标本可见上皮样细胞肉芽肿表现外,面瘫、裂纹舌及其他病变处均未找到病理依据。大多数活组织检查都是从唇部取材,但牙龈和其他出现肿胀的口腔黏膜处(如腭黏膜)的活检结果也显示出特征性的表现^[27]。MRS的组织病理学特征为上皮下非干酪样肉芽肿,即上皮下以组织细胞、淋巴细胞为主的炎性细胞聚集,形成边界清楚、中心无坏死的上皮样肉芽肿,偶见少量浆细胞、多核巨细胞和嗜酸性粒细胞^[28]。

Gavioli等^[9]将MRS临床病程与组织病理学改变相联系,在对47例MRS患者(均出现反复或持续的口面部肿胀发作,其中13例合并有面瘫症状,有7例为完全型三联征表现)的口腔病变进行组织病理学研究后发现,其组织病理学特征会随着疾病的发展而改变。研究人员随即提出了一个随时间发展的组织病理学模型:最初阶段有淋巴浆细胞性炎症浸润,接着是肉芽肿浸润,随后在晚期形成纤维化。也就是说,在某些情况下,MRS可能只有血管周围的淋巴细胞性炎症,不会出现肉芽肿,若不在急性期取样,可能无法找到特征性的组织病理学结果^[29]。因此建议对持续性反复肿胀病例进行重复活检,选择急性肿胀期进行活检最佳^[7,30]。

已有文献表明,面瘫可能是由颞骨骨管内神经受压或肉芽肿浸润神经所致^[31-33]。有学者通过观察1例不完全型和1例完全型三联征MRS患者的唇红切片时发现面神经被肉芽肿浸润^[9],支持“疾病的肉芽肿性炎症对面神经的浸润可能是导致面瘫的一个重要因素”这一观点。

4 临床表现和分型

4.1 临床表现

MRS典型的三联征为复发性口面部肿胀、复发性面瘫、裂纹舌三联征,三者可能同时发生,也可能在数月至数年中先后发生。

4.1.1 复发性口面部肿胀 复发性口面部肿胀是MRS最常见的症状和最主要的特征,几乎影响所有MRS患者,并持续存在。根据早期的报道,最常见的肿胀部位是上唇,然后是上下唇、颊部黏膜和舌等部位^[7,32]。无症状的复发性口面部肿胀是最常见的MRS单症状表现,其中又以以上唇部肿胀最多见,即为肉芽肿性唇炎^[34-35]。其他较少见的临床表现包括眼睑部肿胀^[36]、牙龈炎、肉芽肿性牙周炎等^[9]。

4.1.2 复发性面瘫 面瘫通常是MRS患者最先出现的临床表现,一般为部分或全部面神经支配区域的麻痹症状,比口面部肿胀早几个月到几年出现。面瘫可能是单侧、双侧或复发性的,甚至可能因为面神经纤维化而持续存在^[1]。单侧面瘫最常见,约2/3最初表现为单侧面瘫的患者随后发展为双侧非同时性面瘫^[37]。有文献报道,约10%的MRS患者出现复发性面瘫,其中约10%的病例可累及三叉神经分支,导致相应神经支配区域的感觉异常^[38]。面瘫的发生通常伴有先兆症状,如偏头痛、耳鸣、单侧听力亢进或听力损失、头晕或恶心、耳前或听道神经痛发作,或由于从舌前2/3传入味觉的感觉神经元改变而产生的不适味觉^[1]。

4.1.3 裂纹舌 又称沟纹舌、脑回舌或皱褶舌,是最不常见的症状,表现为舌背表面有多条形态各异的凹槽和裂隙,形似脑回、叶脉或树枝样。一般无临床症状,舌头可增大^[27],但受到外界刺激(如食物残渣滞留、辛辣食物过敏等)时可诱发疼痛、感染等^[39]。

4.2 分型

目前临床上根据MRS三个典型症状的出现情况将其分为完全型、单症状型和不完全型^[27]。完全型为三联征均出现,三个典型症状可在数月或者数年内先后发生;单症状型为仅出现单个症状,以肉芽肿性唇炎多见;不完全型为出现3种症状中的2种。其中,完全型三联征的发生并不多见,其发生率在不同文献报道中有较大差异,单症状型和不完全型患者更常见^[6,31]。

5 诊断和鉴别诊断

目前,MRS尚无特殊诊断方法和确定的诊断标准,诊断主要基于患者临床特征^[19]。根据MRS的典型临床特征,结合病史、临床检查、组织病理学检查,排除克罗恩病、结节病、遗传性血管性水肿、特发性面神经麻痹(贝尔麻痹)等疾病,在绝大多数情况下都可以对MRS作出可靠的评估^[40]。以下简述MRS与克罗恩病、结节病、遗传性血管性水肿、特发性面神经麻痹等疾病鉴别诊断的要点。

5.1 MRS与克罗恩病

肉芽肿性唇炎是克罗恩病罕见的肠外表现,其进程独立于克罗恩病,甚至在克罗恩病之前发生^[41]。克罗恩病患者通常会出现典型的胃肠道症状和体征,包括腹部不适、腹泻、食欲不振、体重减轻和发烧,可能伴发肠梗阻和脓肿形成。可行直肠镜检查、胃肠上段系列检查和钡灌肠检查以评估克罗恩病,但也可能出现无症状病变^[42]。这种情况可能会持续多年,并有恶化和自发缓解的时期。

5.2 MRS与结节病

结节病是一种病因不明的慢性多系统疾病,可在肺脏、淋巴结、关节等一个或多个器官或组织中形成无瘤的结节样肉芽肿,皮肤病损常表现为散在的斑块、皮下结节或结节红斑,颈部淋巴结慢性肿大是结节病常见的症状。可通过异常升高的血管紧张素转换酶、典型的双侧肺门淋巴结病变伴或不伴肺纤维化胸部X线表现、红细胞沉降率加快、克韦姆试验阳性等加以鉴别^[43]。

5.3 MRS与遗传性血管性水肿

遗传性血管性水肿是一种常染色体显性遗传疾病^[44],常见受累部位为面部、四肢、躯干、生殖道、上呼吸道和胃肠道,以急性、反复发作的皮下和/或黏膜下组织水肿为特征,具有非凹陷性、自限性、局限性等特点^[45]。可行C1酯酶抑制物和补体C4直接血清检测或相关基因(*HAE-FXII*、*ANGPTI*、*PLG*)的检测以排除遗传性血管性水肿^[46-47]。

5.4 MRS与特发性面神经麻痹

特发性面神经麻痹是孤立性面瘫的常见病因^[48]。但MRS面瘫不是特发性面神经麻痹。MRS面瘫有更多的遗传因素和复发倾向,其面神经的炎症部位为膝状神经节及其远端;而特发性面神经麻痹的炎症部位可能位于膝状神经节近端^[49]。在临床上两者往往难以区分,可通过询问

患者发生面瘫的病史及家族史做出预判。

6 治 疗

由于病因不明,MRS目前尚无确切有效的治疗方法,临床上主要是针对MRS典型三联征中的复发性口面部肿胀和复发性面瘫进行治疗和处理。

6.1 针对复发性口面部肿胀的治疗

复发性口面部肿胀的治疗通常侧重于缓解症状和修复外观^[49],其治疗主要有糖皮质激素等药物疗法和其他疗法。Wehl等^[50]通过检索57份文献,总结了119例肉芽肿性唇炎患者接受的不同类型的治疗方法,其中最常见的治疗方法是局部外用、病损内注射或全身使用糖皮质激素,但存在病情反复、全身不良反应明显等情况。Bacci等^[51]研究发现,在MRS患者口面部肿胀病损局部注射曲安奈德注射液40 mg,每周1次,连续3周,随访1年未出现复发。口服醋酸泼尼松片治疗唇部肿胀的用量用法尚未确定,起始剂量为 $1\sim 2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 时的疗效可能最佳^[13,52]。Dummer等^[53]使用起始剂量为60 mg/d的甲泼尼龙片治疗MRS患者的口面部肿胀,病情好转后渐减药至隔日服用8 mg,病情稳定无复发。除单独使用糖皮质激素治疗口面部肿胀有较好的疗效外,糖皮质激素与平阳霉素或米诺环素等药物的联合应用也有效^[54-55]。除糖皮质激素治疗外,氯法齐明^[13]、米诺环素、罗红霉素、甲硝唑^[56]、沙利度胺^[57]、英夫利昔单抗^[58]等药物也被用于MRS患者口面部肿胀的治疗,但上述疗法均为个案报道,尚无临床随机对照研究。药物治疗无效、唇部肿胀严重者,可进行唇成形手术^[59]或氦氖激光放射治疗^[56]以改善唇部外观。

6.2 针对复发性面瘫的治疗

早期面瘫可使用糖皮质激素治疗。对于难治性复发性面瘫,面神经减压术有效^[29]。复发性面瘫在保守治疗或自我恢复后有频繁复发的倾向^[33],全面神经减压术和次全面神经减压术虽不能直接促进面神经的恢复,却能成功阻止面瘫的进一步发作^[60-61]。总体而言,MRS复发性面瘫的预后比特发性面神经麻痹差^[38]。

6.3 针对裂纹舌的治疗

裂纹舌若不出现临床症状,无须治疗,注意日常清洁即可;若出现疼痛发炎症状,可用软毛牙刷轻刷舌背^[62],注意清淡饮食。

7 结 语

MRS是一种罕见的口面部肉芽肿性疾病,其典型的三联征为复发性口面部肿胀、复发性面瘫、裂纹舌。值得注意的是,该病的诊断须在排除克罗恩病、结节病、遗传性血管性水肿、特发性面神经麻痹等疾病后方可确立,患者出现的复发性口面部肿胀可能为克罗恩病或结节病的首发症状,应告知定期随访,并在出现胃肠道症状、肺部病变或多器官病变时及时就诊。现有研究表明,MRS的发病可能与微生物因素、免疫因素、遗传因素等多种因素有关,但病因仍不明确,这也是导致治疗棘手的原因。虽然糖皮质激素治疗复发性口面部肿胀有效,但糖皮质激素用法用量、治疗复发性面瘫及裂纹舌的疗效尚无定论。综上,关于MRS的病因、发病机制和治疗均需更多深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] HORNSTEIN O P. Melkersson-Rosenthal syndrome-a challenge for dermatologists to participate in the field of oral medicine[J]. *J Dermatol*, 1997, 24(5): 281-296.
- [2] GONÇALVES D U, DE CASTRO M M, GALVÃO C P, et al. Cheilitis granulomatosa associated with Melkersson-Rosenthal syndrome[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2007, 73(1): 132-133.
- [3] WIESENFELD D, FERGUSON M M, MITCHELL D N, et al. Oro-facial granulomatosis—a clinical and pathological analysis[J]. *Q J Med*, 1985, 54(213): 101-113.
- [4] 中华口腔医学会口腔遗传病与罕见病专业委员会. 口腔罕见病名录(第一版)[J]. *中华口腔医学杂志*, 2020, 55(7): 494-500.
Society of Oral Genetic Diseases and Rare Diseases, Chinese Stomatological Association. The first edition of oral rare diseases list[J]. *Chinese Journal of Stomatology*, 2020, 55(7): 494-500. (in Chinese)
- [5] HORNSTEIN O P. Melkersson-Rosenthal syndrome. A neuro-muco-cutaneous disease of complex origin[J]. *Curr Probl Dermatol*, 1973, 5: 117-156.
- [6] FENG S, YIN J, LI J, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a retrospective study of 44 patients[J]. *Acta Oto-Laryngol*, 2014, 134(9): 977-981.
- [7] WORSAAE N, CHRISTENSEN K C, SCHIPDT M, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome and cheilitis granulomatosa[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1982, 54(4): 404-413.

- [8] LIU R, YU S. Melkersson-Rosenthal syndrome: a review of seven patients[J]. **J Clin Neurosci**, 2013, 20(7): 993-995.
- [9] GAVIOLI C F B, NICO M M S, FLOREZI G P, et al. The histopathological spectrum of Melkersson-Rosenthal syndrome: analysis of 47 cases[J]. **J Cutan Pathol**, 2020, 47(11): 1010-1017.
- [10] ROGERS III R S. Granulomatous cheilitis, Melkersson-Rosenthal syndrome, and orofacial granulomatosis [J]. **Arch Dermatol**, 2000, 136(12): 1557-1558.
- [11] MUELLEGGER R R, WEGER W, ZOECHLING N, et al. Granulomatous cheilitis and *Borrelia burgdorferi*: polymerase chain reaction and serologic studies in a retrospective case series of 12 patients[J]. **Arch Dermatol**, 2000, 136(12): 1502-1506.
- [12] APAYDIN R, BILEN N, BAYRAMGÜRLER D, et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a patient with Melkersson-Rosenthal syndrome using polymerase chain reaction[J]. **Br J Dermatol**, 2000, 142(6): 1251-1252.
- [13] ZIEM P E, PFROMMER C, GOERDT S, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment[J]. **Br J Dermatol**, 2000, 143(4): 860-863.
- [14] STEIN J, PAULKE A, SCHACHER B, et al. An extraordinary form of the Melkersson-Rosenthal syndrome successfully treated with the tumour necrosis factor-blocker adalimumab[J]. **BMJ Case Rep**, 2014, 2014: bcr2014204674.
- [15] DURELLI L, COCITO D, DELSEDIME M. The melersson-rosenthal syndrome: a case with increased cns igg synthesis[J]. **Ann Neurol**, 1985, 18(5): 623.
- [16] RIGAMONTI A, BONCORAGLIO G, CARRIERO M R, et al. A case of Melkersson-Rosenthal syndrome with features suggesting immune etiology[J]. **Eur Neurol**, 2004, 51(1): 42-43.
- [17] LYGIDAKIS C, TSAKANIKAS C, ILIAS A, et al. Melkersson- Rosenthal's syndrome in four generations [J]. **Clin Genet**, 2008, 15(2): 189-192.
- [18] SMEETS E, FRYNS J P, VAN DEN BERGHE H. Melkersson-Rosenthal syndrome and *de novo* autosomal t(9;21)(p11;p11) translocation[J]. **Clin Genet**, 2008, 45(6): 323-324.
- [19] MANSOUR M, MAHMOUD M B, KACEM A, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: about a Tunisian family and review of the literature[J]. **Clin Neurol Neurosurg**, 2019, 185: 105457.
- [20] SCHMUTH M, ORTEGON A M, MAO-QIANG M, et al. Differential expression of fatty acid transport proteins in epidermis and skin appendages[J]. **J Invest Dermatol**, 2005, 125(6): 1174-1181.
- [21] XU X G, GUAN L P, LV Y, et al. Exome sequencing identifies *FATP1* mutation in Melkersson-Rosenthal syndrome[J/OL]. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, 2017, 31(5): e230-e232.
- [22] CAILLAT-ZUCMAN S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases[J]. **Tissue Antigens**, 2009, 73(1): 1-8.
- [23] GAVIOLI C F B, NICO M M S, PANAJOTOPOULOS N, et al. A case-control study of HLA alleles in Brazilian patients with Melkersson-Rosenthal syndrome[J]. **Eur J Med Genet**, 2020, 63(7): 103879.
- [24] SUN B, ZHOU C, HAN Z. Facial palsy in Melkersson-Rosenthal syndrome and Bell's palsy[J]. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, 2015, 124(2): 107-109.
- [25] GUTTMAN-YASSKY E, WELTFRIEND S, BERGMAN R. Resolution of orofacial granulomatosis with amalgam removal[J]. **J Eur Acad Dermatol Venerol**, 2003, 17(3): 344-347.
- [26] MCKENNA K E, WALSH M Y, BURROWS D. The Melkersson-Rosenthal syndrome and food additive hypersensitivity[J]. **Br J Dermatol**, 1994, 131(6): 921-922.
- [27] ROGERS III R S. Melkersson-Rosenthal syndrome and orofacial granulomatosis[J]. **Dermatologic Clin**, 1996, 14(2): 371-379.
- [28] AFSAR F S, DURAN H D, YILMAZ G, et al. Clinicopathological diagnosis of orofacial granulomatosis[J]. **Indian Dermatol Online J**, 2017, 8(1): 32.
- [29] DHAWAN S R, SAINI A G, SINGHI P D. Management strategies of melkersson-rosenthal syndrome: a review [J]. **Int J Gen Med**, 2020, 13: 61-65.
- [30] KANERVA M, MOILANEN K, VIROLAINEN S, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome[J]. **Otolaryngol Head Neck Surg**, 2008, 138(2): 246-251.
- [31] SCIUBBA J J, SAID-AL-NAIEF N. Orofacial granulomatosis: presentation, pathology and management of 13 cases[J]. **J Oral Pathol Med**, 2003, 32(10): 576-585.
- [32] ZIMMER W M, ROGERS III R S, REEVE C M, et al. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome[J]. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, 1992, 74(5): 610-619.
- [33] TAN Z, ZHANG Y, CHEN W, et al. Recurrent facial palsy in Melkersson Rosenthal syndrome: total facial nerve decompression is effective to prevent further recurrence[J]. **Am J Otolaryngol**, 2015, 36(3): 334-337.
- [34] LALOSEVIC J, GAJIC-VELJIC M, NIKOLIC M. Orofacial granulomatosis in a 12-year-old girl successfully treated with intravenous pulse corticosteroid therapy and chloroquine[J/OL]. **Pediatr Dermatol**, 2017, 34(6): e324-e327.
- [35] BOHRA S, KARIYA P B, BARGALE S D, et al. Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome[J]. **BMJ Case Rep**, 2015, 2015:

- bcr2015210138.
- [36] RAWLINGS N G, VALENZUELA A A, ALLEN L H, et al. Isolated eyelid edema in Melkersson-Rosenthal syndrome: a case series[J]. *Eye(Lond)*, 2012, 26(1): 163-166.
 - [37] RIVERA-SERRANO C M, MAN L X, KLEIN S, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome: a facial nerve center perspective[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014, 67(8): 1050-1054.
 - [38] WANG J, LI P, JIN X, et al. Outcomes of recurrent facial palsy in Melkersson Rosenthal syndrome[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2015, 124(3): 232-234.
 - [39] YAROM N, CANTONY U, GORSKY M. Prevalence of fissured tongue, geographic tongue and median rhomboid glossitis among Israeli adults of different ethnic origins[J]. *Dermatology*, 2004, 209(2): 88-94.
 - [40] SEGHERS A K, GROSBER M, URBAIN D, et al. Cheilitis granulomatosa and Crohn's disease : a case report[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2019, 82(2): 326-328.
 - [41] BOGENRIEDER T, ROGLER G, VOGT T, et al. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent[J]. *Dermatology*, 2003, 206(3): 273-278.
 - [42] BROOK I M, KING D J, MILLER I D. Chronic granulomatous cheilitis and its relationship to Crohn's disease[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1983, 56(4): 405-408.
 - [43] REES T D. Orofacial granulomatosis and related conditions[J]. *Periodontol* 2000, 1999, 21(1): 145-157.
 - [44] VELASCO-MEDINA A A, CORTÉS-MORALES G, BARRETO-SOSA A, et al. Pathophysiology and advances in the treatment of hereditary angioedema[J]. *Rev Alerg Mex*, 2011, 58(2): 112-119.
 - [45] CSUKA D, VESZELI N, VARGA L, et al. The role of the complement system in hereditary angioedema[J]. *Mol Immunol*, 2017, 89: 59-68.
 - [46] DEGROOTE D F, SMITH G L, HUTTULA G S. Acute airway obstruction following tooth extraction in hereditary angioedema[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1985, 43(1): 52-54.
 - [47] MAURER M, MAGERL M, ANSOTEGUI I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-the 2017 revision and update[J]. *Allergy*, 2018, 73(8): 1575-1596.
 - [48] BACORN C, FONG N S T, LIN L K. Misdiagnosis of Bell's palsy: case series and literature review[J]. *Clin Case Rep*, 2020, 8(7): 1185-1191.
 - [49] WANG J Y, RIEGER K E. Persistent upper lip swelling in a young woman: answer[J]. *Am J Dermatopathol*, 2019, 41(5): 386-387.
 - [50] WEHL G, RAUCHENZAUNER M. A systematic review of the literature of the three related disease entities cheilitis granulomatosa, orofacial granulomatosis and Melkersson-Rosenthal syndrome[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018, 14(3): 196-203.
 - [51] BACCI C, VALENTE M L. Successful treatment of cheilitis granulomatosa with intralesional injection of triamcinolone[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(3): 363-364.
 - [52] BOURGEOIS-DROIN C, HAVARD S, GRANIER F, et al. Granulomatous cheilitis in two children with sarcoidosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1993, 29(5): 822-824.
 - [53] DUMMER W, LURZ C, JESCHKE R, et al. Granulomatous cheilitis and crohn's disease in a 3-year-old boy[J]. *Pediatr Dermatol*, 1999, 16(1): 39-42.
 - [54] GU L, HUANG D Y, FU C J, et al. Intralesional injection of Pingyangmycin plus corticosteroids may be an effective treatment for cheilitis granulomatosa[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(4): 729-730.
 - [55] STEIN S L, MANCINI A J. Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: successful management with combination steroid and minocycline therapy[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41(5): 746-748.
 - [56] BANKS T, GADA S. A comprehensive review of current treatments for granulomatous cheilitis[J]. *Br J Dermatol*, 2012, 166(5): 934-937.
 - [57] HEGARTY A, HODGSON T, PORTER S. Thalidomide for the treatment of recalcitrant oral Crohn's disease and orofacial granulomatosis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2003, 95(5): 576-585.
 - [58] BARRY O, BARRY J, LANGAN S, et al. Treatment of granulomatous cheilitis with infliximab[J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(9): 1080.
 - [59] INNOCENTI A, INNOCENTI M, TAVERNA C, et al. Miescher's cheilitis: surgical management and long term outcome of an extremely severe case[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 31: 241-244.
 - [60] DAI C, LI J, YANG S, et al. Subtotal facial nerve decompression for recurrent facial palsy in Melkersson Rosenthal syndrome[J]. *Acta Oto-Laryngol*, 2014, 134(4): 425-428.
 - [61] DOSHI J, IRVING R. Recurrent facial nerve palsy: the role of surgery[J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(11): 1202-1204.
 - [62] REAMY B V, DERBY R, BUNT C W. Common tongue conditions in primary care[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 81(5): 627-634.

[本文编辑 沈 敏 余 方]