

## DESFIGURAÇÃO OROFACIAL NA SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL: IMPLICAÇÕES DERMATOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS - UMA REVISÃO DA LITERATURA

OROFACIAL DISFIGUREMENT IN MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROME:  
DERMATOLOGICAL AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS - A LITERATURE REVIEW

DESFIGURACIÓN OROFACIAL EN EL SÍNDROME DE MELKERSSON-ROSENTHAL:  
IMPLICACIONES DERMATOLÓGICAS Y TERAPÉUTICAS: UNA REVISIÓN DE LA  
LITERATURA

Talita da Costa Santos<sup>1</sup>  
Fabrício de Sá Quintanilha<sup>2</sup>

**RESUMO:** A Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) é uma desordem inflamatória granulomatosa rara, sendo conhecida pela tríade de edema orofacial recorrente, paralisia facial periférica e língua fissurada. Entretanto, esse quadro completo é incomum, predominando formas monossintomáticas ou oligossintomáticas, o que frequentemente retarda o diagnóstico e favorece a progressão estrutural. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura que buscou analisar os aspectos clínicos, histopatológicos e terapêuticos associados à desfiguração orofacial na SMR. A busca foi realizada nas bases BVS, PubMed e Portal Capes, incluindo artigos publicados entre janeiro/2021 e janeiro/2026, resultando em 13 artigos selecionados. Os resultados apontam que o edema orofacial está associado ao remodelamento tecidual progressivo, relacionado à presença de granulomas não caseosos, infiltrado linfoplasmocitário crônico e, em fases avançadas, fibrose. A recorrência inflamatória somada à ausência de diagnóstico precoce, favorece o espessamento labial irreversível e menor resposta terapêutica. Os corticosteroides intralesionais apresentam maior eficácia em fases iniciais, enquanto terapias sistêmicas, emergem como possibilidades em quadros refratários. Apesar dos avanços, predominam relatos de casos e há heterogeneidade metodológica, limitando a padronização terapêutica. Portanto, o diagnóstico precoce ligado a intervenções imunomoduladoras torna-se fundamental para modificar o curso evolutivo da doença, sendo necessário estudos para fortalecer as evidências.

**Palavras-chave:** Dermatologia. Melkersson Rosenthal. Síndrome.

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina na Universidade de Vassouras.

<sup>2</sup>Professor orientador: Mestre em Ciências Aplicadas em Saúde, pela Universidade de Vassouras Professor Assistente II na Universidade de Vassouras.

**ABSTRACT:** Melkersson-Rosenthal Syndrome (MRS) is a rare granulomatous inflammatory disorder known for the triad of recurrent orofacial edema, peripheral facial paralysis, and fissured tongue. However, this complete picture is uncommon, with monosymptomatic or oligosymptomatic forms predominating, which often delays diagnosis and favors structural progression. This study is an integrative literature review that sought to analyze the clinical, histopathological, and therapeutic aspects associated with orofacial disfigurement in MRS. The search was conducted in the BVS, PubMed, and Portal Capes databases, including articles published between January 2021 and January 2026, resulting in 13 selected articles. The results indicate that orofacial edema is associated with progressive tissue remodeling, related to the presence of non-caseating granulomas, chronic lymphoplasmacytic infiltrate, and, in advanced stages, fibrosis. Inflammatory recurrence, coupled with the absence of early diagnosis, favors irreversible lip thickening and a reduced therapeutic response. Intralesional corticosteroids are more effective in early stages, while systemic therapies emerge as possibilities in refractory cases. Despite advances, case reports predominate, and methodological heterogeneity limits therapeutic standardization. Therefore, early diagnosis linked to immunomodulatory interventions becomes fundamental to modifying the evolutionary course of the disease, and further studies are needed to strengthen the evidence.

**Keywords:** Dermatology. Melkersson Rosenthal. Syndrome.

**RESUMEN:** El síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) es un trastorno inflamatorio granulomatoso poco frecuente, caracterizado por la tríada de edema orofacial recurrente, parálisis facial periférica y lengua fisurada. Sin embargo, este cuadro clínico completo es infrecuente, predominando las formas monosintomáticas u oligosintomáticas, lo que a menudo retrasa el diagnóstico y favorece la progresión estructural. Este estudio es una revisión bibliográfica integradora que analizó los aspectos clínicos, histopatológicos y terapéuticos asociados a la desfiguración orofacial en el SMR. La búsqueda se realizó en las bases de datos BVS, PubMed y Portal Capes, incluyendo artículos publicados entre enero de 2021 y enero de 2026, resultando en 13 artículos seleccionados. Los resultados indican que el edema orofacial se asocia con una remodelación tisular progresiva, relacionada con la presencia de granulomas no caseificantes, infiltrado linfoplasmocitario crónico y, en etapas avanzadas, fibrosis. La recurrencia inflamatoria, junto con la ausencia de un diagnóstico precoz, favorece el engrosamiento irreversible del labio y una respuesta terapéutica reducida. Los corticosteroides intralesionales son más eficaces en las etapas iniciales, mientras que las terapias sistémicas se perfilan como una opción en los casos refractarios. A pesar de los avances, predominan los informes de casos y la heterogeneidad metodológica limita la estandarización terapéutica. Por lo tanto, el diagnóstico precoz vinculado a las intervenciones inmunomoduladoras resulta fundamental para modificar la evolución de la enfermedad, y se necesitan más estudios para reforzar la evidencia.

**Palabras clave:** Dermatología. Melkersson Rosenthal. Síndrome.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Melkersson-Rosenthal (SMR) está inserida nos desarranjos inflamatórios, granulomatosos raros, particularmente no âmbito conhecido como granulomatose orofacial, suas características clínicas e fisiopatologia demonstram a sua relevância dermatológica. Normalmente é descrita por sua tríade que é composta por edema orofacial, paralisia facial periférica e língua fissurada, contudo, a síndrome apresenta uma expressiva variabilidade clínica, sendo sua manifestação completa observada apenas em uma pequena parcela dos casos, predominando apenas as formas incompletas ou monossintomáticas, com destaque para a queilite granulomatosa. Nesse sentido, o edema labial crônico, é resultado de um processo inflamatório granulomatoso não caseoso, sendo a apresentação mais prevalente desse quadro, configurando-se o principal fator associado à desfiguração facial progressiva. (Wnuk-Kłosińska et al., 2021; Tummidi et al., 2023; Blochowiak et al., 2025).

Do ponto de vista dermatopatológico, a desfiguração orofacial na SMR não se resume apenas a um episódio edematoso transitório, mas sim é visualizado como uma manifestação de um processo imunoinflamatório crônico, estruturalmente progressivo e organizado. A literatura demonstra evidências histopatológicas que apresentam células gigantes multinucleadas, infiltrado linfoplasmocitário denso, dilatação linfática persistente e formação de granulomas não caseosos organizados, que em conjunto, configuram um microambiente pró-inflamatório com capacidade de desenvolver um remodelamento tecidual contínuo e progressão para fibrose dérmica progressiva. Desse modo, a recorrência do edema favorece a perda da definição anatômica da vermelhidão, a alteração do contorno facial e o espessamento labial permanente, resultando em uma configuração de macroqueilia estrutural. Em casos mais avançados, observa-se o envolvimento de planos musculares profundos, especificamente o músculo orbicular da boca, uma condição que indica que a deformidade ultrapassa o compartimento dérmico superficial, apresentando um caráter mais amplo. (Wnuk-Kłosińska et al., 2021; Gabriele et al., 2023).

Sob um olhar clínico, a evolução da SMR pode assumir caráter progressivo, deslocando-se de episódios edematosos autolimitados para casos com edema persistente e endurecido, o qual se manifesta como um marcador sugestivo de remodelamento estrutural crônico. Dessa maneira, a literatura relata que um atraso no diagnóstico favorece a perpetuação de ciclos

inflamatórios recorrentes, o qual contribui para o desenvolvimento de linfedema crônico, fibrose subclínica e alterações anatômicas irreversíveis. De um ponto de vista além do comprometimento estético, tal processo inflamatório afeta funções essenciais como a fonação, mastigação e oclusão oral, impactando a dinâmica funcional do sistema estomatognático. Além disso, as repercussões psicossociais devido a modificação da imagem facial, resultam em sofrimento emocional, prejuízo na qualidade de vida e estigmatização social. Assim, a macroqueilia vinculada à Síndrome de Melkersson-Rosenthal não pode ser entendida apenas como uma manifestação dermatológica isolada, mas como uma condição de caráter estrutural, funcional e psicossocial amplo. (Galaviz-Chaparro et al., 2025; Yap et al., 2021; Gabriele et al., 2023).

No âmbito terapêutico, essa desfiguração orofacial é complexa e desprovida de padronização, devido à sua heterogeneidade clínica e sua natureza crônica inflamatória. Dentre as estratégias de primeira linha, destacam-se os corticosteroides intralesionais que sua eficácia tende a ser mais expressiva quando utilizado de forma precoce e em concentrações adequadas, principalmente quando usado antes do desenvolvimento do componente fibrótico, devido a ser um momento em que suas alterações estruturais ainda são reversíveis. Adicionalmente, antibióticos com propriedades imunomoduladoras, como doxiciclina e minociclina, são usados como terapias adjuvantes, particularmente nas fases de atividade inflamatória mais pronunciada, colaborando para atenuação do infiltrado celular e da resposta citocínica associada. Entretanto, em quadros refratários ou em evolução persistente, são utilizadas intervenções sistêmicas, como agentes biológicos anti-TNF, antimaláricos e, mais recentemente, inibidores da via JAK-STAT, os quais vêm apresentando resultados variáveis, ainda estão no processo de consolidação científica. Desse modo, evidências apontam que a modulação precoce da sinalização citocínica poderá ser um redirecionamento no manejo terapêutico desta doença, principalmente nos casos com inflamação crônica ativa e componente granulomatoso persistente, apresentando-se como uma nova perspectiva de controle na progressão estrutural e funcional da síndrome. (De Greddf et al., 2024; Caccavale et al., 2024; Turpin et al., 2025).

Portanto, o presente estudo propôs-se a analisar criticamente a Síndrome de Melkersson-Rosenthal no quadro das desordens granulomatosas orofaciais raras, evidenciando sua heterogeneidade fenotípica, os processos imunoinflamatórios subjacentes e as implicações

estruturais crônicas oriundos da inflamação persistente. Ao identificar suas manifestações clínicas predominantes, particularmente a macroqueilia como um resultado estrutural cumulativo, como também os achados dermatopatológicos característicos e suas repercussões funcionais e psicossociais, busca-se exceder a classificação da tríade e direcionar a doença como uma entidade de impacto sistêmico e relevância clínica ampliada.

## MÉTODOS

A abordagem metodológica do presente trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica por meio de uma revisão integrativa da literatura. Para tal, foram utilizadas as bases de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde (MS), Pubmed e Portal de Periódicos Capes.

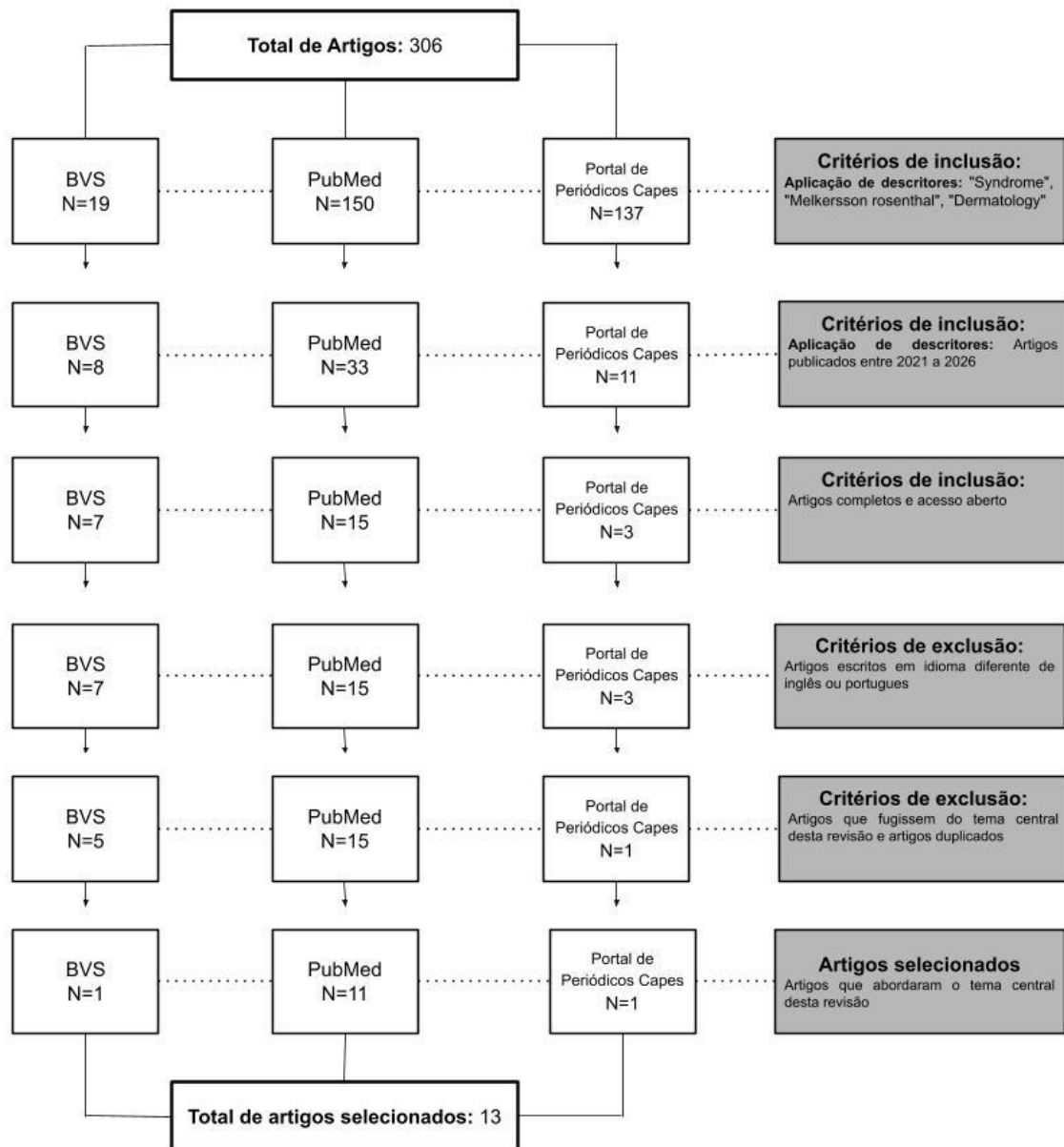
As palavras-chave utilizadas foram selecionadas para refletir o tema de interesse, dessa forma a busca pelos artigos foi realizada por meio dos seguintes descritores: "*syndrome*", "*melkersson rosenthal*" e "*dermatology*", utilizando o operador booleano "AND" para unir os termos. Os descritores usados foram apenas em inglês.

Nas três plataformas de busca utilizadas (Pubmed, BVS e Portal de Periódicos Capes), foram incluídos todos os artigos originais, com recorte temporal de publicação de janeiro/2021 a janeiro/2026. Os critérios de exclusão foram artigos escritos em outro idioma que não português ou inglês, artigos com fuga ao tema central desta revisão de literatura, artigos duplicados nas bases de dados selecionadas e pesquisas narrativas.

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 306 trabalhos sobre desfiguração orofacial na síndrome de melkersson-rosenthal: implicações dermatológicas e terapêuticas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 13 artigos, sendo 1 da base de dados Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) do Ministério da Saúde (MS), 11 do PubMed e 1 do Portal de Periódicos Capes, conforme mostra a figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados BVS, Pubmed e Portal de Periódicos Capes.



**Fonte:** Autores (2026).

Na tabela 1 podemos ver as principais considerações dos 13 estudos selecionados e, na sequência, serão apresentadas as principais considerações observadas nas buscas.

Autor	Ano	Principais Conclusões
Wnuk-Kłosińska et al.	2021	O edema recorrente evolui para infiltração granulomatosa crônica com risco de fibrose e deformidade estrutural. Anti-TNF mostrou eficácia limitada na reversão de dano estabelecido. Antimaláricos podem modular resposta imune adaptativa. Cirurgia pode ser necessária em casos avançados
De Greef et al.	2024	Upadacitinibe (JAK <sub>1</sub> ) demonstrou 80% de resposta completa em CG refratária, sugerindo papel central da via JAK-STAT na manutenção da inflamação granulomatosa e possível reversibilidade do fenótipo desfigurante.
Caccavale et al.	2022	Hidroxicloroquina promoveu reversão sustentada do edema após 1 ano de doença, sugerindo eficácia na modulação da imunidade adaptativa antes da consolidação fibrótica. Dermatoscopia pode monitorar alterações estruturais.
Turpin et al.	2025	Upadacitinibe induziu remissão completa sustentada da SMR com tríade completa. Evidencia dependência terapêutica da via JAK para manutenção morfológica.
Galaviz-Chaparro et al.	2025	Triancinolona intralesional + doxiciclina reduziu significativamente macroqueilia em fase inflamatória, reforçando importância da intervenção precoce para prevenir remodelamento irreversível.
Yap et al.	2021	Cronificação prolongada levou a alteração anatômica funcional significativa. Tratamento tardio resultou apenas em melhora parcial, sugerindo dano estrutural consolidado.
Tummidi et al.	2023	Queilite granulomatosa isolada pode evoluir para desfiguração permanente. Inflamação granulomatosa persistente é principal mecanismo estrutural. Alta taxa de recorrência.
Błochowiak et al.	2025	Corticosteroides intralesionais em alta concentração reduziram edema de forma sustentada. Atraso diagnóstico aumenta risco de deformidade permanente. Necessidade de abordagem multidisciplinar.
Gabriele et al.	2023	Macroqueilia pode envolver planos musculares profundos (RM), indicando remodelamento estrutural além da derme. Pode preceder Doença de Crohn. Diagnóstico diferencial é essencial para prevenir desfiguração irreversível.
Kern et al.	2023	Evitação de alérgenos (canela, benzoato) demonstrou melhora clínica significativa. Defende triagem combinada para hipersensibilidade tipo I e IV como estratégia preventiva no manejo da QG.
Adya et al.	2022	Dermatoscopia identifica infiltração granulomatosa ativa (áreas amarelo-alaranjadas) e pode detectar remissão inflamatória antes da resolução clínica completa, auxiliando na prevenção de overtreatment e fibrose progressiva
Jain et al.	2023	As lesões da mucosa oral apresentam elevada diversidade clínico-patológica, com predomínio do líquen plano oral como condição mais frequente e alta prevalência de carcinoma espinocelular, sendo a correlação clínico-histopatológica essencial para diagnóstico preciso e detecção precoce de lesões potencialmente malignas.

Pavuluri et al.	2021	A síndrome de Melkersson-Rosenthal é frequentemente subdiagnosticada, principalmente em crianças, por se apresentar de forma incompleta. O reconhecimento precoce é essencial para garantir acompanhamento adequado e melhor manejo dos casos recorrentes.
-----------------	------	--

**Fonte:** Autores (2026).

A partir da análise dos estudos, destaca-se como um aspecto central a predominância das formas incompletas da Síndrome de Melkersson-Rosenthal, identificando uma maior frequência de quadros monossintomáticos ao comparar com a apresentação da tríade clássica completa. Tal evidência reforça a compreensão de que a projeção clínica da síndrome é heterogênea, sendo a expressão integral dos três elementos clássicos evento relativamente incomum na prática clínica. A literatura aponta que o edema orofacial recorrente se caracteriza como uma manifestação inicial prevalente, assumindo o papel determinante na evolução para macroqueilia estrutural permanente, principalmente quando não há intervenção terapêutica, como é descrito por Wnuk-Kłosińska et al. (2021) e Tummidi et al. (2023). Ademais, a relevante heterogeneidade fenotípica encontrada entre os pacientes apresenta um desafio no diagnóstico, sobretudo em fases precoce, de acordo com Galaviz-Chaparro et al. (2021).

8

Nesse contexto, pesquisas que focaram nas características clínicas e na evolução da Síndrome de Melkersson-Rosenthal indicam que quadros repetidos de edema orofacial tendem a progredir para o espessamento labial persistente, principalmente quando o diagnóstico é tardio, conforme Yap et al. (2021) e Gabriele et al. (2023). Tal achado sinaliza o entendimento de que a repetição de eventos inflamatórios assume o papel central no remodelamento estrutural progressivo observado na doença. No que se refere às demais manifestações da tríade clássica, a paralisia facial, embora passível de recorrência, acusa comportamento predominantemente autolimitado, com resolução espontânea na maioria dos casos descritos. A língua fissurada, por sua vez, revelou caráter variável e frequentemente incidental, não sendo encontrado em muitos pacientes, como elemento determinante da progressão clínica, diante a pesquisa de Galaviz-Chaparro et al. (2021). Além disso, Gabriele et al. (2023) evidencia que a evolução para fibrose estrutural está ligada à repetição de ciclos inflamatórios, sugerindo uma correlação direta entre a duração da doença, a intensidade da atividade inflamatória e o grau de desfiguração permanente.

A avaliação histopatológica é o eixo interpretativo relevante na compreensão da Síndrome de Melkersson-Rosenthal, sendo amplamente destacada nas evidências de Wnuk-Kłosińska et al. (2021). As análises microscópicas reúnem um infiltrado linfoplasmocitário crônico interligado aos granulomas não caseosos organizados, além da dilatação linfática e edema intersticial em fases inflamatórias mais avançadas. Em quadros avançados conforme Gabriele et al. (2023), analisa-se a deposição colagênica e espessamento dérmico, alterações compatíveis com remodelamento fibrótico estrutural, as quais se correlacionam, com endurecimento labial persistente e redução da responsividade às intervenções terapêuticas.

Paralelamente a isso, é encontrada uma resposta terapêutica diferente em fases evolutivas da enfermidade. Pesquisas feitas por De Greef et al. (2024) e Blochowiak et al. (2025) reforçam que os corticoides intralesionais possuem uma maior eficácia quando usados em fases mais precoces, principalmente antes da estabilização do componente fibrótico, momento em que os processos estruturais ainda se mostram potencialmente reversíveis. Além disso, a literatura de Caccavale et al. (2022), aborda que os antibióticos que possuem propriedades imunomoduladoras apontam benefício adjuvante, particularmente na diminuição da periodicidade de recidivas inflamatórias, contribuindo para uma maior estabilidade clínica em determinados pacientes. Entretanto, em casos relatados por Galaviz-Chaparro et al. (2025) que já se encontrava fibrose observou uma resposta limitada às terapias convencionais, sugerindo que a cronificação do processo inflamatório afeta a reversibilidade clínica e gera desafios terapêuticos.

Desafios terapêuticos adicionais são sinalizados em casos refratários ou de evolução prolongada da doença, particularmente quando há atividade inflamatória granulomatosa ao longo do tempo. Investigações feitas por Turpin et al. (2025) e Blochowiak et al. (2025) apontam o emprego de terapias sistêmicas, incluindo agentes anti-TNF e inibidores da via JAK-STAT, indicaram resultados considerados promissores em grupos específicos de pacientes, notório os que possuem componente granulomatoso persistente e refratariedade às abordagens convencionais. Desse modo, a heterogeneidade metodológica das amostras analisadas e os números reduzidos de casos impõem limitações à consolidação de recomendações terapêuticas generalizáveis.

A cirurgia como alternativa terapêutica em quadros em que se apresenta macroqueilia estabilizada e fibrose estrutural irreversível não se mostraram suficientes para restaurar o contorno anatômico e funcionalidade adequadas. As evidências sinalizadas por Yap et al. (2021) e Gabriele et al. (2023) melhora na estética e no funcionamento após procedimentos redutores labiais, enfatizando, contudo, a imprescindibilidade do controle prévio da atividade inflamatória, a fim de reduzir o risco de recorrências no período pós-operatório. Nesse sentido, o procedimento cirúrgico não deve ser utilizado como estratégia substitutiva ao manejo imunomodulador, mas sim como uma intervenção complementar, acusada em fases de estabilização clínica e direcionada à correção de sequelas estruturais consolidadas.

Estudos realizados por Kern et al. (2023) possuem seu direcionamento na atenção de abordagens complementares no manejo da Síndrome de Melkersson-Rosenthal, compreendendo a investigação de possíveis fatores desencadeantes externos, tais como exposição a alérgenos de contato e hipersensibilidades alimentares. Em indivíduos que possuíam seus testes positivos para sensibilizações, observou-se diminuição na frequência de recidivas após intervenções direcionadas, revelando que componentes ambientais podem atuar como moduladores da atividade inflamatória. Adicionalmente, ferramentas diagnósticas não invasivas, como dermatoscopia, mostrou-se um dispositivo de potência, visto que consegue fazer a distinção entre edema inflamatório ativo e espessamento residual pós-inflamatório, colaborando para uma maior acurácia na avaliação do estágio evolutivo da doença e, conseqüentemente, para decisões terapêuticas mais individualizadas e precisas.

Por fim, a Síndrome de Melkersson-Rosenthal caracteriza-se com uma apresentação clínica incompleta e um curso progressivo devido a recorrência inflamatória, na qual o edema orofacial assume papel central na progressão para fibrose estrutural permanente quando não reconhecido e manejado de maneira precoce. A análise das pesquisas destaca que periodicidade de inflamações é um fator determinante no remodelamento tecidual progressivo, de modo que os achados histopatológicos confirmam tal dinâmica, demonstrando a presença de granulomas não caseosos organizados e deposição colagênica acentuada nas fases mais avançadas da doença. De maneira convergente, observa-se uma maior aplicabilidade nas terapias imunomoduladoras quando são instituídas precocemente, antes da fixação do componente fibrótico, enquanto em

quadros refratários ou de evolução duradoura podem necessitar de intervenções sistêmicas ou estratégias cirúrgicas complementares

## DISCUSSÃO

O presente estudo evidencia que a Síndrome de Melkersson-Rosenthal persiste com delimitações em seu diagnóstico e em sua terapêutica, não apenas em razão de uma baixa prevalência, mas sobretudo, devido à escassez na literatura sistemática e na predominância de pesquisas sustentadas por delineamentos metodológicos de menor robustez. Observa-se que as principais publicações consistem em relatos de casos, uma circunstância que restringe a capacidade de generalização dos achados e dificulta a consolidação de protocolos terapêuticos fundamentados em evidências de maior nível hierárquico. Além disso, pouco estudos de ensaios clínicos e de coortes se tornam uma lacuna no entendimento acerca da história natural da doença, de seus determinantes prognósticos e da efetividade comparativa das intervenções terapêuticas atualmente empregadas. Desse modo, essa circunstância impõe limites na formulação de recomendações clínicas padronizadas, reforçando a fundamental investigação em futuras evidências com maior rigor científico.

11

Os estudos analisados por Wnuk-Kłosińska et al. (2021) e Tummidi et al. (2023), reforçam a predominância de clínicas monossintomáticas, aspecto central e ainda pouco explorado. Tal achado sinaliza uma possibilidade de um subdiagnóstico da síndrome em suas fases iniciais, uma vez que sua expressiva heterogeneidade fenotípica dificulta não apenas o reconhecimento precoce, mas também a identificação do caráter progressivo da inflamação granulomatosa subjacente. Ao interpretar o edema orofacial com uma manifestação episódica isolada, desprovida de uma investigação etiopatogênica, pode-se perder a janela terapêutica para uma intervenção imunomoduladora precoce. Tal atraso contribui na prolongação nos ciclos inflamatórios crônicos, o qual culmina em um remodelamento tecidual fibrótico e perda de reversibilidade estrutural, como é abordado por Yap et al. (2021) e Gabriele et al. (2023). Dessa maneira, a macroqueilia estrutural não pode ser entendida como um desdobramento inevitável da progressão natural da doença, mas como um resultado de um atraso no diagnóstico.

Em uma perspectiva fisiopatológica, a Síndrome de Melkersson-Rosenthal não deve se restringir em uma descrição isolada da presença de granulomas não caseosos, ainda que estes

constituam um achado histórico característico. A persistência de infiltrado linfoplasmocitário crônico ligado a crescente deposição de colágeno indica uma permanência de uma inflamação local, cujo comportamento se relaciona com outras desordens granulomatosas crônicas, nas quais a existência de estímulo antigênico ou disfunção na regulação imune mantém a ativação celular mediada por linfócitos como é enfatizado por Wnuk-Kłosińska et al. (2021). Nesse contexto, tal processo inflamatório deve ser interpretado como um processo cumulativo que favorece a consolidação de microambiente persistentemente pró-inflamatório e pró-fibrótico. O prosseguimento desses ciclos, ainda que intermitentes, produzem um impacto estrutural progressivo, gerando um remodelamento tecidual e perda de elasticidade. A ligação entre a duração da doença e a intensidade do grau de desfiguração orofacial sinaliza que o dano estrutural aponta diretamente ao tempo de atividade inflamatória não adequadamente controlada, como é descrito por Gabriele et al. (2023).

Ao concentrar no âmbito terapêutico, as pesquisas de De Greef et al. (2024) e Blochowiack et al. (2025), fazem uma reflexão crítica acerca da temporalidade da intervenção e de sua ligação direta com a evolução da doença. É encontrado uma maior eficácia dos corticosteroides intralesionais quando instituídos em fases precoces, comprovando a existência de uma janela terapêutica em que a inflamação ainda é reversível, visto que não ocorreram as alterações estruturais permanentes. Entretanto, o Galaviz-Chaparro et al. (2025) encontra uma resposta limitada em casos já marcados por fibrose estabelecida, sugerindo que uma mediação tardia tende a atuar essencialmente sobre a inflamação ativa residual, desempenhando uma influência restrita sobre a arquitetura tecidual previamente remodelada. Nesses casos, o espessamento dérmico e a deposição colagênica tornam-se um substrato estrutural menos suscetível à modulação farmacológica convencional. Tal constatação acusa que a falha terapêutica não ocorre por ineficácia intrínseca do agente farmacológico, mas devido a fase de evolução da doença no momento da intervenção. A estratificação temporal responsabiliza-se por um papel de condução clínica, enfatiza a necessidade de diagnóstico precoce e uma abordagem individualizada considerando não apenas a atividade inflamatória presente, mas também o grau de remodelamento já consolidado.

O uso de terapias sistêmicas como os inibidores da via JAK-STAT e os agentes anti-TNF são usados principalmente em quadros refratários ou de atividade inflamatória

persistente. Ao conduzir mediadores centrais da cascata imunológica, essas abordagens ampliam o espectro de intervenção para além do controle local da inflamação, atingindo níveis mais dispersos da sinalização citocínica envolvida na formação e manutenção do granuloma, como é descrito por Turpin et al. (2025) e Blochowiack et al. (2025). Entretanto, os dados atuais são derivados de amostras heterogêneas, reduzidas e metodologicamente limitadas, que carecem de padronização diante aos desfechos clínicos e aos critérios de resposta terapêutica. Tal cenário prejudica a comparação entre as pesquisas e compromete a extração de dados para a prática clínica de maneira generalizada. A estimativa de que a modulação ampliada da sinalização inflamatória consegue interferir na cascata granulomatosa apresenta plausibilidade biológica principalmente pelo papel central das citocinas pró-inflamatórias, porém ainda não existem estudos robustos que permitam afirmar, com segurança, que essas mediações são capazes de evitar a progressão do remodelamento fibrótico estrutural. Dessa maneira, o uso dessas terapias deve ser observado com uma cautela metodológica e avaliação criteriosa de risco-benefício, a fim de evitar que a expectativa terapêutica preceda a consolidação de evidências científicas consistentes.

Outro ponto de fundamental relevância são os fatores ambientais e alérgicos como possíveis moduladores do processo inflamatório subjacente abordado por Kern et al. (2023). Apesar de intervenções com exclusão do alérgeno ou a mudança na exposição ambiental mostrarem uma diminuição na frequência de recidivas em determinados subgrupos, ainda permanece incerto se esses fatores podem atuar como gatilhos primários na gênese da resposta granulomatosa ou se desempenham função secundária, aumentando o processo imunológico previamente estabelecido. Tal distinção não é apenas conceitual, mas contém implicações terapêuticas diretas, uma vez que pode definir a abordagem ambiental como uma estratégia etiológica ou adjuvante. Assim, a ausência de biomarcadores específicos capazes de identificar atividade inflamatória ou risco aumentado de progressão estrutural torna-se um obstáculo na estratificação prognóstica. Tal limitação afeta a individualização terapêutica e mostra a necessidade de uma investigação que interliga os achados clínicos, histopatológicos e imunológicos.

Por fim, a desfiguração orofacial notada na SMR deve ser interpretada como um fenômeno estrutural multifatorial, decorrente da interação entre inflamação constante, atraso

no diagnóstico, heterogeneidade de resposta terapêutica e possível influência de moduladores ambientais. As evidências demonstram que a evolução para macroqueilia estrutural ainda carece de ferramentas padronizadas para sua avaliação volumétrica e escalas validadas de mensuração de desfiguração. Desse modo, encontra-se um desafio científico não apenas no controle do edema recorrente, mas também na identificação precoce de indivíduos com maior risco de remodelamento irreversível. Tal panorama ocasiona na redefinição da SMR não apenas como uma condição episódica de manifestações intermitentes, mas como doença inflamatória crônica progressiva, cuja evolução pode gerar transtornos funcionais e psicossociais quando não diagnosticadas precocemente.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise dos resultados e da discussão revela que a Síndrome de Melkersson-Rosenthal é uma condição inflamatória granulomatosa com uma progressão clínica influenciada pelo momento exato do diagnóstico e da intervenção terapêutica. Os achados destacam que o reconhecimento precoce de quadros monossintomáticas, principalmente em fases iniciais da atividade inflamatória, associada a terapia imunomoduladora, pode modificar a evolução da doença, diminuindo a probabilidade de progressão para macroqueilia fibrótica permanente. Tal evidência sinaliza que a desfiguração estrutural não é um desfecho inevitável, mas um resultado prevenível quando há suspeita adequada e estratificação terapêutica individualizada.

Nesse contexto, a ampliação da conscientização diagnóstica entre profissionais da saúde e a adoção de abordagem clínica sistematizada assumem papel estratégico no impacto funcional e psicossocial desenvolvido pela doença. Todavia, ainda encontram-se desafios no manejo da síndrome, como a ausência de critérios diagnósticos universalmente padronizados, limitação de terapias com comprovado potencial modificador de doença e expressiva heterogeneidade fenotípica. Ademais, esse cenário possui uma predominância de pesquisas originadas de relatos de caso e pequenas séries retrospectivas, o que restringe a consolidação de protocolos terapêuticos

Diante a essas limitações, se faz necessário estratégias para padronização diagnóstica, acompanhamento longitudinal e avaliação criteriosa da atividade inflamatória antes da definição de condutas terapêuticas definitivas. Paralelamente, o aumento de investigações

voltadas para a compreensão dos mecanismos imunopatogênicos envolvidos na formação e manutenção dos granulomas não caseosos característicos da doença.

Em suma, a Síndrome de Melkersson-Rosenthal ainda é subexplorada no arranjo das doenças granulomatosas crônicas, necessitando de novos estudos científicos. Deve ocorrer uma transição no manejo empírico para uma abordagem estruturada, individualizada e sustentada por evidências, o qual depende da interação entre diagnóstico precoce, intervenção terapêutica direcionada e investigação aprofundada. Com esse avanço, espera-se não apenas diminuir a ocorrência de sequelas estruturais permanentes, mas também promover melhora substancial na qualidade de vida dos pacientes, além de favorecer a consolidação de diretrizes clínicas mais seguras, consistentes e eficazes.

## REFERÊNCIAS

1. ADYA KA, Inamadar A. Dermoscopy in the diagnosis and assessment of treatment response in granulomatous cheilitis. *BMJ Case Rep.* 2022. DOI: 10.1136/bcr-2022-251200
2. BŁOCHOWIAK K, Kraiz A, Bowszyc-Dmochowska M, Paszyńska E, Jenerowicz D. Miescher's Cheilitis as a Diagnostic and Therapeutic Challenge-A Case Report. *Medicina (Kaunas)*, 2025. DOI: 10.3390/medicina61020299
3. CACCAVALE S, Vitiello P, Tancredi V, Sica A, Ronchi A, Franco R, Badolato S, Argenziano G. A case of Melkersson-Rosenthal syndrome successfully treated with hydroxychloroquine. *Dermatol Ther*, 2022. DOI: 10.1111/dth.15409
4. De Greef A, Peeters C, Dewit O, de Montjoye L, Baeck M. Upadacitinib for Treatment of Granulomatous Cheilitis. *JAMA Dermatol*, 2024. DOI: 10.1001/jamadermatol.2024.2378
5. GABRIELE G, Cascino F, Funaioli F, Gennaro P. Granulomatous cheilitis: differential diagnosis in patients with macrocheilia. *BMJ Case Rep*, 2023. DOI: 10.1136/bcr-2022-251829
6. GALAVIZ-Chaparro OG, Soto-Ortiz JA, Velázquez-Rodríguez C, Sierra-Franco A, Limón-Limón MF. From Clinical Suspicion to Therapeutic Resolution: A Case of Melkersson-Rosenthal Syndrome. *Cureus*, 2025. DOI: 10.7759/cureus.90763.
7. JAIN, Varun R. et al. Oral mucosal lesions – A study of 369 cases. *Indian Dermatology Online Journal*, 2023. DOI: [https://doi.org/10.4103/idoj.idoj\\_203\\_22](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_203_22)
8. KERN JA, Amanullah AA, Sahni DR, Mathis JG, Hull CM, Powell DL, Secrest AM. Granulomatous cheilitis - is there a role for allergen screening and avoidance? *J Dermatolog Treat*, 2023. DOI: 10.1080/09546634.2023.2171707

9. PAVULURI A, Smith S, Narsinghani U. Rare diagnosis of Melkersson-Rosenthal syndrome in a paediatric patient. *BMJ Case Rep.* 2021. doi: 10.1136/bcr-2020-238431
10. TUMMIDI S, Nagendran P, Anthony ML, Ramani RJ, Shankaralingappa A, Gopinath H. Granulomatous cheilitis of Miescher: a rare entity. *BMC Womens Health*, 2023. DOI: 10.1186/s12905-023-02280-9
11. TURPIN DB, Grafton LH. Melkersson-Rosenthal syndrome and upadacitinib: A case report. *JAAD Case Rep*, 2025 DOI: 10.1016/j.jdcr.2025.12.002
12. WNUK-Kłosińska A, Jenerowicz D, Bowszyc-Dmochowska M, Pietrzak-Kaczmarek H, Adamski Z. Melkersson-Rosenthal syndrome - a therapeutically challenging disease. *Postepy Dermatol Alergol*, 2021. DOI: 10.5114/ada.2020.92569
13. YAP EYW. An interesting case of lip swelling! *Malays Fam Physician*, 2021. DOI: 10.51866/cr1130