

Meleda Hastalığı*

MELEDA DISEASE

Ahmet METİN*, Serdar UĞRAŞ**, Mevlüt GÜZELOĞLU*, İbrahim DELİCE***, Şule SUBAŞI

* Yrd. Doç. Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD,

** Yrd. Doç. Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD,

***Arş.Gör. Dr.Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ABD, VAN

ÖZET

Otozomal resesif geçişli bir eritrokeratoderma olarak da tarif edilen ve bir herediter palmoplantar keratoderma olan Keratoderma Palmoplantare Transgrediens (=Meleda hastalığı, =Mal de Meleda) doğumdan hemen sonra ya da yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan, ilerleyici seyir gösteren bir hastalıktır. Lezyonları ilk kez 11 yaşında ortaya çıkmaya başlayan, 21 yaşında bir erkek olguda rastladığımız bu hastalığın topikal Kalsipotriole cevap vermediğini ancak sistemik ve topikal retinoidlerle yapılan tedaviye kısmen cevap verdiğini gözledik. Literatürde bu kadar geç yaşta başlayan olguya rastlanmadı ve hastalığın daha geç yaşlarda da başlayabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Meleda hastalığı,
Herediter palmoplantar keratoderma,
Mal De Meleda, Kalsipotriol, Retinoidler

T Klin Dermatoloji 1997, 7:44-48

Herediter diffüz palmoplantar keratodermaların nadir görülen formu olan Meleda hastalığı ya da Mal de Meleda, otozomal resesif geçişli bir genodermatozdur. "Keratoderma palmoplantare transgrediens" olarak da bilinir (1,2). Adını Adriyatik Denizinde bulunan Meleda (yeni adı Mljet) adasından alan hastalığı 1826 yılında ilk kez Stulli tanımlamıştır (3).

Meleda hastalığının diğer palmoplantar keratodermalardan (PPK) ayırımı yapılırken hastalığın öyküsü, klinik görünümü, el ve ayak tabanı dışındaki deri belirtileri, diğer ektodermal ve sistemik anomaliler, başlangıç yaşı, şiddeti ve histopatolojik özellikleri göz önünde bulundurulmaktadır (4).

Geliş Tarihi: 13.11.1996

Yazışma Adresi: Dr.Ahmet METİN
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji ABD,
65300 VAN

*Not: 1-5 Ekim 1996 tarihinde XVI. Ulusal Dermatoloji kongresinde poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

Keratoderma Palmoplantare Transgrediens (=Meleda Disease = Mai de Meleda) is a very rare hereditary palmoplantar keratoderma and has also been described as an autosomal recessively inherited erythrokeratoderma that appears soon after birth or following first years of life showing a progressive course. We met this disease in a 21 year old male patient at whom this lesions had first appeared at 11 years of age. The disease was unresponsive to topical calcipotriol treatment, while it gave a partial response to systemic and topical treatment of retinoids. It has not been found another case in literature that its onset was late as this case and we suggested that the disease could have onset in late years of age too.

Keywords: Meleda disease,
Hereditary palmoplantar keratoderma,
Mai De Meleda, Calcipotriol, Retinoids.

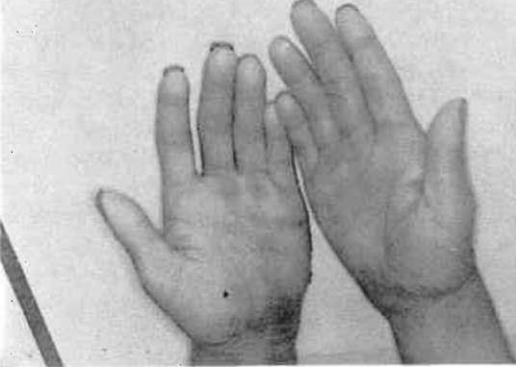
T Klin J Dermatol 1997, 7:44-48

Bu bildiriye geç yaşta başlayan, ailede hastalık öyküsü bulunmayan, el ve ayakta hiperhidroz gözlenmeyen bir Mal de Meleda olgusu sunulmuştur. Olgumuzla birlikte Türk literatüründe bildirilen hasta sayısı 16'ya ulaşmıştır.

OLGU

21 yaşında, askerlik görevini yapan erkek hasta. El ve ayaklarında deri kalınlaşması, ayaklarında aşırı terleme ve kötü koku şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde 11 yaşından beri el ve ayaklarında kalınlaşma olduğunu, bunların önceleri geniş, kırmızı alanlar halinde başlayıp sonradan el ve ayak sırtına yayıldığını belirtti. Zamanla tırnaklarının da bozulduğunu bildirdi. Asker botu dışında ayakkabı giydiğinde terleme ve koku olmadığını söyleyen hasta zaman zaman her iki dudak kenarlarında (vermillion) kızarıklık ve kepeklenmelerin geliştiğini söyledi. Özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Soygeçmişinde anne ve babası arasında bir akrabalık bağı bulunmadığını, akrabaları arasında da kendi gibi bir hastanın olmadığını bildirdi.

Dermatolojik muayenesinde hastanın el ve ayak tabanlarından dorsal yüzeylere yayılan eritemli ve keskin



Şekil 1A. Ellerde transgradyen palmar hiperkeratoz.

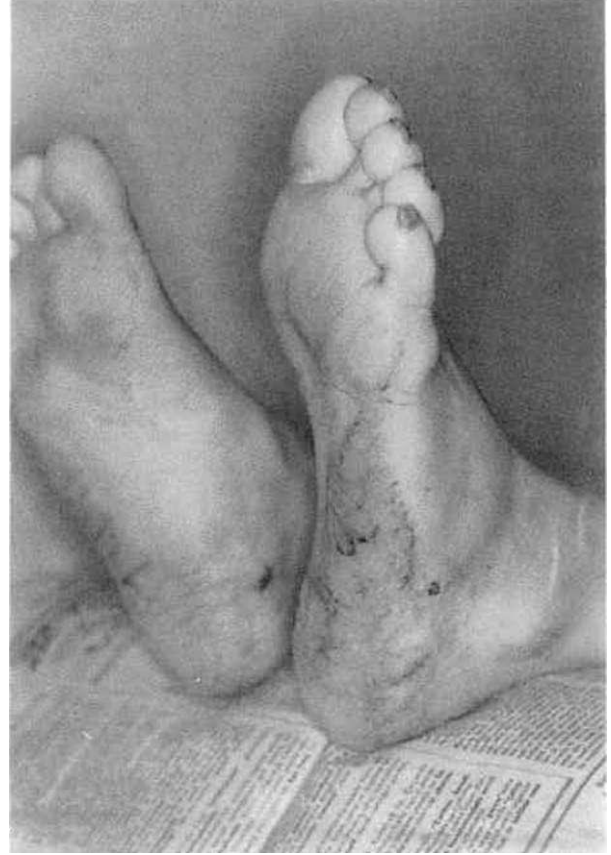


Şekil 1B. Ellerin dorsaiincele knuckle pad benzeri lezyonlar, tırnak bozuklukları!

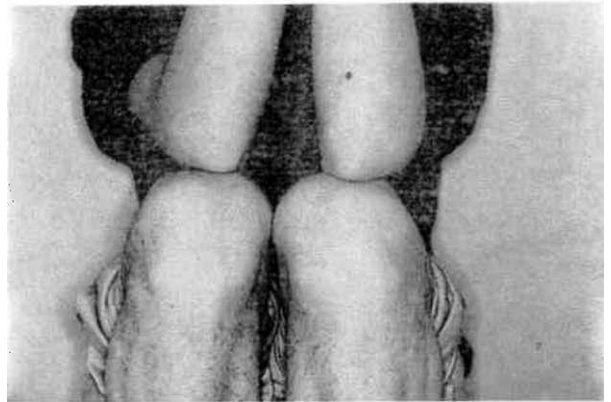
sınırlı, yaygın sarı-kahve renkli keratoderma, el parmakları dorsalinde bazı proksimal interfalanjiya ve distal interfalanjiyal eklemler üzerinde ise knuckle pad benzeri hafif hiperkeratotik plak lezyonları vardı. El ve ayak tırnaklarının tümünde subungui keratoz, bazı el tırnaklarında konveksite artışı, longitudinal çizgilenmeler görüldü (Şekil 1A,1B,2). Her iki gluteal, diz, dirsek ve sakral bölgelerde likemiyi ve yer yer psoriazise benzeyen plaklar bulunuyordu (Şekil 3,4). Ağız muayenesinde damağının yüksek yerleşimli, diş ve diş etlerinin normal olduğu gözlemlendi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Lezyonlardan alınan materyalin direkt mikroskopik incelemesinde mantar elemanlarına rastlanmadı ve antibiyotik! sabouraud besisi yerinde üreme olmadı. Tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimyasal değerler, EKG, akciğer ile e! ve ayak grafileri normal olarak değerlendirildi. Bilgisayarlı beyin tomografisi ve özofagogastroduodenoskopiyle yapılan incelemelerde patolojik bulguya rastlanmadı. Bu bulguların ışığı altında hastaya psörlazis ve Meleda hastalığı öntanısı konularak tezyon olan bölgelerden punch biyopsi yapıldı, Palmar ve dirsek bölgesinden alınan punch biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, hiperkeratoz, hafif ve fokal parakeratoz içeren epidermide akantozun bulunduğu dikkati çekiyordu. Özellikle papiller dermişte ve damarlar çevresinde ol-

mak üzere seyrek mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunun bulunduğu izleniyordu. Materyal, histopatolojik olarak Meleda hastalığı ile uyumlu tanısı aldı (Şekil 5,6).

Histopatolojik tanı konulana kadar lezyonlara, 15 gün boyunca günde 2 kez topikal kalsipotriol uygulanarak



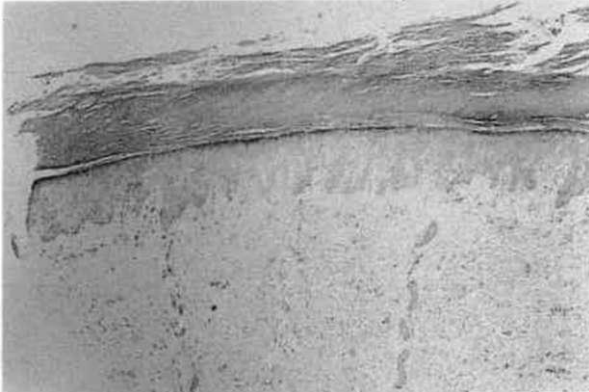
Şekil 2. Ayak tabanlarında transgradyen özellik gösteren kenarları eritemli plantar keratoz ve ayak tırnaklarında subungui keratoz.



Şekil 3. Diz ve dirsek bölgelerinde bulunan iikenoid, psoriazise benzeri plaklar.



Şekil 4. Coxsigeal ve her iki gluteal bölgede bulunan psoriasis benzeri, likenoid plaklar.



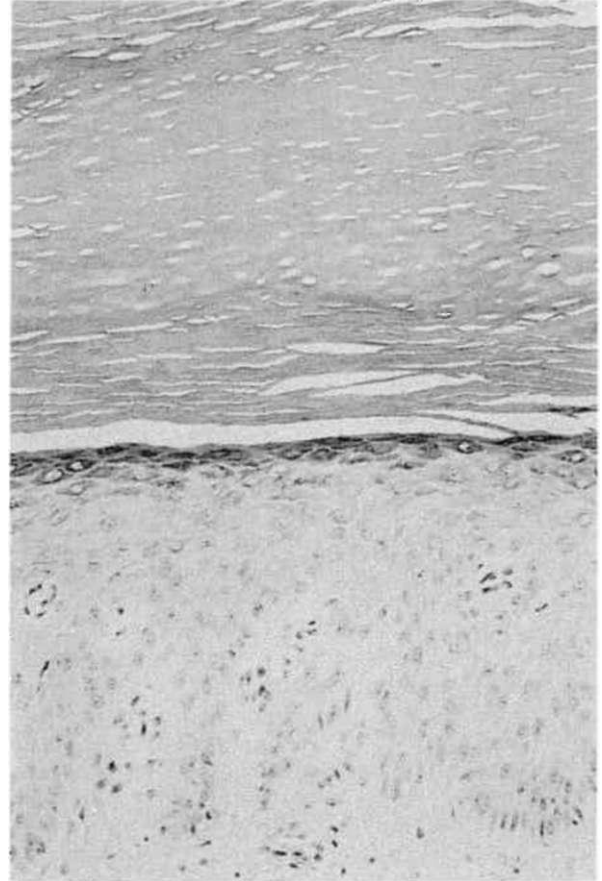
Şekil 5. Belirgin hiperkeratoz ve irregüler akantoz gösteren epidermis altında düzenli yapıda dermiş izlenmektedir. (H.E . boya X10)

tedavisi yapıldı. Lezyonlarda bir değişiklik olmaması ve biyopsi sonucunun Meleda hastalığı ile uyumlu gelmesi üzerine topikal kalsipotriol tedavisi kesildi. Yumuşatıcı, keratolitik (vazelin-salisilik asit %15) tedavi ve dermabrazyon uygulandı. Lezyonlarında kısmi düzelme olan

hasta taburcu edilerek kontrole çağrıldı. Asker olan ve hastalığından faydalanmak istediği düşünülen olguda bu tedavi yöntemi hastane dışında etkili olmadı ve 20 günlük bir süre sonunda ilk kontrolüne gelen hastada lezyonların eski halini aldığı görüldü. Bunun üzerine hastada sistemik Acitretin tedavisi planlandı ve ilaç temin edilene kadar geçen 15 günlük süre içinde öncelikle skuamlar yumuşatıcı-keratolitik tedavi ve dermabrazyon yöntemi ile kaldırıldı, tretinoin %0.05 krem (Acnelyse) uygulandı. Topikal tretinoinin eritem ve skuamasyonun azalmasında etkin olduğu gözlemlendi. Etkili olduğu halde hasta tarafından uygulanmayacağı düşünülen topikal Tretinoin tedavisi kesilerek, Acitretin 30mg/gün başlandı ve günlük dozun komutanları tarafından verilmesi rapor edilerek taburcu işlemi yapıldı. Hastanın 1, ve 2. aylarda yapılan kontrollerinde iyileşmenin tama yakın olduğu görüldü üzerine sistemik retinoid tedavisi de kesildi. 3 ay sonra kontrole gelen hastada lezyonların tekrarladığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalık olduğu kabul edilen Mal de Meleda, doğumla ya da yaşamın ilk yıllarında el ve ayak tabanlarında eritemle başlar, bunu sarı-kahve renkli diffüz keratozun gelişmesi takip eder



Şekil 6. Belirgin hiperkeratoz, seyrek fokal parakeratoz (Ok) ve irregüler akantoz gösteren epidermis izlenmektedir. (H.E. boya X50)

(1,3-6). Lezyonlardaki eritem genellikle kakçıdır. Salamon ve arkadaşları bu özelliği ile Meleda hastalığını bir akroeritrokeratoderma olarak yorumlamıştır (7). Genellikle ailede ya da akrabalarda başka hasta kişilere rastlanır (3,4). El ve ayak tabanındaki lezyonlar zamanla dorsal yüzeyle yayılır (transgrediens), eritemli keskin bir sınır vardır (1,2,5,6). El ve ayakların yoğun keratozuria bağı olarak kontraksiyonlar ve fonksiyon kısıtlamaları görülebilir (1,5). Olgumuzda da transgradyen özellik gösteren, kenarları eritemli, keskin sınırlı palmoplantar keratoz vardı ve her iki el parmaklarında hafif kontraksiyon gözleniyordu. Lezyonlar hastamızda ilk kez 11 yaşında ortaya çıkmaya başlamıştı. Literatürde bu kadar geç yaşta ortaya çıkan başka bir olguya rastlanmadı ve hastalığın geç yaşlarda da ortaya çıkabileceği kanaatine varıldı. Hastamız aile ve akrabalarında benzer hastalık tanımlamadı. Alman ve arkadaşının (5) ve Seçkin ve arkadaşlarının (8) olguları da hastamız gibi yakınlarında hastalık tanımlamamıştır.

Hastalar genellikle palmoplantar bölgede hiperhidrosis, maserasyon ve kötü kokudan şikayet ederler (1-6,8). Hiperkeratoz bazen dizlerde, dirseklerde, perioral bölgede, bacaklarda ve omuzlarda iyi sınırlı psoriasis benzeri veya likenoid plaklar şeklinde kendini gösterir (1,2,4,5,8). Olgumuzda aşırı ter, maserasyon ve kötü koku şikayeti sadece asker botu giydiğinde oluyordu. Diz, dirsek, gluteal ve sakral bölgelerde psoriasis benzeri ve likenoid plak lezyonları vardı. Önceleri dudak kenarında kızarıklık ve kepeklenme olduğunu da belirtti.

Hastalığa eşlik ettiği bildirilen diğer özellikler pitted keratoderma, tırnak bozuklukları (koilonişya, subungal keratoz, longitudinal çizgilenme), parmak uçlarının fuziform değişiklikleri, knuckle pads, yüksek damak, skrotal dil, falanksalarda kısalma, sindaktili, palmoplantar bölgede kıllanmadır. Bu hastalıkta dişlerin ve kılların etkilenmediği kabul edilmektedir (1-7). Bu bulgulardan subungal hiperkeratoz, longitudinal çizgilenme, hafif çukurlaşma (koilonişya) gibi tırnak değişiklikleri, knuckle pad benzeri lezyonlar, yüksek yerleşimli sert damak hastamızda da vardı. Olgunun dişlerinde ve kıllanmasında bir bozukluk saptanamadı. Meleda hastalığında nadir olarak görülen pseudoalınhum komplikasyonuna (5) da olgumuzda rastlanmadı.

Hastalığın tanısı için yukarıda sayılan özellikler zorunlu ve fakültatif olmak üzere iki grupta ele alınır, ancak hangi özelliğin hangi grupta yer aldığı konusunda görüş birliği yoktur (2,3,7). Hastalığın genellikle doğumla veya doğumdan hemen sonra başladığının kabul edilmesi ve bu durumun Baysal ve arkadaşlarınca (3) zorunlu özellik olarak ele alınmasına rağmen olgumuzda keratodermanın 11 yaşında başlaması ilgi çekicidir.

Meleda hastalığındaki histopatolojik bulgular non-spesifiktir. Genellikle epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz, dermoepidermal sınırdaki düzgün ondülasyon, dermişte ise damarlar çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonları gözlenir (3,8).

Ulaşabildiğimiz Türk literatüründe Benlioğlu ve arkadaşlarının üç (9), Baysal ve arkadaşlarının üç (3),

Mayısoğlu ve arkadaşlarının üç (4), Alman ve arkadaşı (5) ile Seçkin ve arkadaşlarının (8) birer; kişisel görüşmeye dayalı bir bilgi olarak Sayın Prof.Dr.Cemal Gezen'in de 1970 yılında Ulusal Dermatoloji kongresinde bildirdiği dört olgusu olmak üzere toplam 15 olgu vardır.

Meleda hastalığının ayırıcı tanısında Akra! keratoderma, Sybert, Thost-Unna ve Gamborg-Nielsen keratoderması, Charcot Marie-Tooth hastalığı, Howel-Evans, Greither, Papillon - Lefevre, Olmsted, Richner-Hanhart ve Bureau-Barriere-Thomas sendromları dikkate alınmalıdır (3-5,8). Hastamızda klinik olarak striyal hiperkeratoz ve lineer hiperkeratotik lezyonların olmaması, histopatolojik olarak epidermolitik hiperkeratoz olmasının görülmesi gereken diskeratotik değişikliklerin bulunmaması üzerine Akral keratoderma tanısından uzaklaşıldı. Ayrıca aile öyküsünün olmaması ile Sybert keratodermasından, aile öyküsünün olmaması ve keratodermanın transgradyen özellik göstermesi ile Thost-Unna keratodermasından, özofagus karsinomunun olmaması ile Howel-Evans sendromundan, periferik nöropatinin olmaması ile Charcot-Marie-Tooth hastalığından, periodontal değişiklikler ve intrakranlal kalsifikasyonların olmaması ile Papillon-Lefevre sendromundan, korneal ülser, fotofobi, tirozinemi, ilerleyici mental retardasyonun olmaması ile Richner-Hanhart sendromundan, parmaklarda çomaklaşma ve iskelet deformitelerinin bulunmaması ile Bureau-Barriere-Thomas sendromu tanısından uzaklaşıldı. Olgu, ağız ve burun etrafında hiperkeratotik plaklar olmaması, palmoplantar bölgede ağırlı fissürlerin bulunmaması ve soygeçmişinde ailesinde otozomal dominant geçiş görülmemesi nedeni ile Olmsted sendromuna, tırnak değişikliklerinin ve uzak keratotik plakların varlığı ile Gamborg-Nielsen tip keratodermaya da uymuyordu. Hastada korneal opasite, dominant geçiş, total alopesi, diş kaybı olmadığı için Greither tip palmoplantar keratoderma tanısı da düşünülmedi.

Kalıcı ve kesin çözüm sağlayan bir tedavi seçeneği olmayan Meleda hastalığında topikal keratolitikler, yumuşatıcılar, kortikosteroidler, yüzeysel X-ışınlan, tretinoin, dermabrazyon, sistemik olarak retinoidler kullanılmaktadır (3,4). Biyopsi yapılmadan önce palmoplantar psoriasis öntanısı alan hastamızın el, ayak ve diğer vücut bölgesi lezyonlarına onbeş gün süre ile günde iki kez Kalsipotriol 0.05 mg pomad uygulanmasına rağmen herhangi bir iyileşme belirtisi görülmedi. Meleda hastalığında palmoplantar ve plak tip lezyonlara Kalsipotriol tedavisi uygulayan Seçkin ve arkadaşları tedavinin 1. ayında özellikle ellerdeki hiperkeratozda belirgin azalma görüldüğünü, 3. ayın sonunda ise hiperkeratozda belirgin, eritemde ise orta dereceli bir gerileme saptadıklarını bildirmişlerdir (8). Biz, hastamızda etkili olmadığı için, kısa süreli olsa dahi Kalsipotriol uygulamasının, Meleda hastalığının tedavisinde yeri olmayacağı görüşündeyiz.

Meleda hastalığının tedavisinde, sıklıkla keratolitik ve yumuşatıcı etkili vazelin-salisilik asit topikal uygulaması tercih edilmektedir (3-5). Biz de olguda %15 vazelin-salisilik asit, dermabrazyon, topikal ve sistemik retinoid tedavileri uyguladık ve kısmi iyileşme olduğunu gözledik.

KAYNAKLAR

1. Schynder UW. Inherited Keratoderma of Palms and Soles. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in General Medicine*. 4th ed. New York: McGraw Hill İne, 1993, 557-564.
2. Mallory SB, Leal-Khourı S. An illustrated dictionary of Dermatologic Syndromes. New York: The Parthenon Publishing Group Inc. 1994, 135-6.
3. Baysal V, Erdem C, Alan H. Mal de Melada. XII. Prof.Dr.Lütfü Tad Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler Simpozyumu. Posterler. Ed. Erdem C. Ankara: Ayrıntı Ofset, 1995: 15-18.
4. Mayısöđlu H, Gülcen P, Gürbüz Ö, Atmanođlu N. Bir Mal de Meleda Olgusu. *Turk J Dermatol* 1993, 3:136-8.
5. Alpan O, Apaydın R. Bir Mal de Meleda Olgusu. *Türkderm* 1995, 29:117-9.
6. Goldsmith LA, Thomas NE. Disorder of cornification. In: Moschella SL, Hurley HJ eds. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 1992: 1410-11
7. Salamon T Hairgrowth over the Thenar and sole in Mal de Meleda (Mjet disease). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1985, 65:352-53.
8. Seçkin D, Özdamar ŞO, Kaya F ve ark. Bir Mal De Meleda olgusu klinik, histopatolojik ve ultrastrüktürel İnceleme. *The Turkish Journal of Pathology* 1995, 11(1):43-7.
9. Benlioğlu N, Erboz Kapdağlı H, Aydın B. Maladie de Meleda. VII. Ulusal Dermatoloji Kongresi Kitabı. 1978:219-222.