

BİR MAL DE MELEDA OLGUSU KLİNİK, HISTOPATOLOJİK VE ULTRASTRÜKTÜREL İNCELEME

Öğ Gör. Dr. Deniz SEÇKİN(*), Yrd. Doç. Dr. Şükrü O. ÖZDAMAR(**), Dr. Fikret KAYA(*)
Yrd. Doç. Dr. Tangül ŞAN(***), Prof. Dr. Ahmet Y. TURANLI(*)

ÖZET: Mal de Meleda, palmoplantar keratodermalar grubunda yer alan otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. Hastalığa özgü "eldiven-çorap" tarzında keskin sınırlı, hiperkeratotik eritematöz lezyonları olan, diz ve dirseklerinde, perianal bölgede ve uyluk iç yüzlerinde keskin sınırlı psoriasis benzeri plaklar, palmoplantar hiperhidrozis, maserasyon ile malodor saptanan ve Mal de Meleda tanısı konan 8 yaşındaki bir kız çocuğu sunulmuş; olgu, histopatolojik ve ultrastrüktürel bulgular ışığında tartışılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Otozomal resesif palmoplantar keratozis, Mal de Meleda, hiperkeratoz, ultrastrüktür, calcipotriol

SUMMARY: A CASE OF MAL DE MELEDA: CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL STUDY SUMMARY Mal de Meleda, described in palmoplantar keratoses, is a rare disease and has an autosomal recessive mode of inheritance. An 8-year-old girl with the diagnosis of Mal de Meleda with characteristic sharply marginated erythematous, thick "glove-and-sock" hyperkeratosis of the hands and feet, palmoplantar hyperhidrosis with maceration and malodor, concomitant psoriasiform hyperkeratotic plaques on elbows, knees, perianal region groins and inner thighs is presented and discussed with the histopathological and ultrastructural findings.

KEY WORDS: Autosomal recessive palmoplantar keratosis Mal de Meleda, hyperkeratosis, ultrastructure, calcipotriol

GİRİŞ

Palmoplantar keratodermalar (PPK), avuç içi ve ayak tabanında aşırı keratin oluşumu ile karakterize, çoğu herediter geçiş gösteren heterojen bir grup hastalıktır. PPK, lezyonların morfolojisi ve dağılım şekline, eşlik eden diğer bulgular ve ilave organ tutulumlarına, genetik geçiş şekline, hastalığın başlangıç yaşı ve histopatolojik bulgulara göre sınıflandırılır(1-3).

Mal de Meleda, herediter palmoplantar keratodermalar grubunda yer alan bir hastalık olup, ilk kez 1826 da Stulli tarafından Adriyatik Denizi'ndeki aynı ismi taşıyan bir adada görülen bir olguda tanımlanmıştır(4,5). Mal de Meleda'nın çok ender görülün bir palmoplantar keratoderma olması nedeniyle klinik özelliklerinin yanısıra histopatolojik ve ultrastrüktürel bulgularıyla birlikte sunulması uygun görülmüştür. Olguda, ayrıca daha önce bu hastalıkta hiç kullanılmamış Calcipotriol tedavisi ile elde edilen yanıt değerlendirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Öykü:

9 yaşındaki kız çocuğu Şubat 1994'de Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne el içi ve ayak tabanlarında deri kalınlaşması ve soyulma yakınmaları nedeniyle getirildi. Doğumundan bir ay sonra vücut derisinin tümünde soyulma başlamış, birkaç hafta sonra deri normale dönmüş, ancak avuç içi ve ayak tabanlarında kırmızı, mercimek büyüklüğünde kabarıklıklar ortaya çıkmış ve daha sonra bunlar kötü kokulu akıntılı hale gelmiş. El içi ve ayak tabanlarında zamanla belirgin bir deri kalınlaşması olmuş, el ve ayak sırtına, el bileklerine doğru yayılmış. 5 yaşında iken benzer deri değişiklikleri kuyruk sokumunda, 6 yaşında iken de dizlerinde ortaya çıkmış(resim 1-2).

Soyağacı:

Hastaya ait soyağacı "şekil1"de gösterilmiştir. Hastamızı sağlıklı anne ve babası amca çocuklarıydı. 6 yaşında sağlıklı bir erkek kardeşi vardı. Ailede başka palmoplantar keratoderması olan kişinin bulunmadığı öğrenildi. Ailede hastamızın anne-babasından başka akraba evliliği yapan yoktu. Hastalığın kalıtım şekli otozomal resesif geçiş ile uyumluydu.

Fizik muayene:

Hastanın yapılan dermatolojik muayenesinde; her iki palmoplantar bölgelerde sınırları eritemli ve belirgin, sarı renkli, diffüz, ileri derecede hiperkeratoz, hiperhidrozis, maserasyon ve malodor saptandı. Eritem el bileklerinin fleksör yüzüne, el dorsumlarında metakarpofalangeal eklemler hizasına, ayaklarda medialde iç malleollere dek uzanıyordu. Her iki dizde 3x5 cm boyutlarda ayrıca koksiks üzerinden başlayıp perianal bölgeye ve femoral bölgelerin medialine uzanan eritemli, keskin sınırlı, hiperkeratotik psoriasiform plak tarzı lezyonlar saptandı (resim 3). Sol elde belirgin 5. parmak kısalığı, her iki el parmaklarında hiperkeratoza bağlı hareket kısıtlılığı mevcuttu. Saçlar, tırnaklar, dişler oral ve genital müköz membranlar normal görünümdeydi. Göz muayenesi ve diğer sistem bulgularında patolojik bulgu saptanmadı.

Laboratuvar bulguları:

Hastanın tam kan sayımı, idrar analizi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolitleri normal sınırlar içindeydi.

Her iki palmar ve plantar bölgelerden yüzeysel mantar enfeksiyonu yönünden yapılan nativ preparat ve kültür sonuçları negatifti. İnguinal bölgeden yapılan nativ preparat negatifti iken, kültürde epidermophyton floccosum üredi.

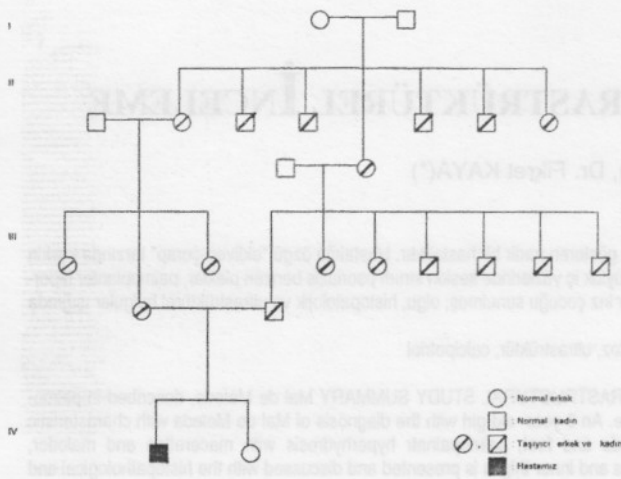
Histopatolojik ve Ultrastrüktürel inceleme:

Olgunun sol el ve sol ayak dorsalindeki eritemli ve hiperkeratotik derinin normal deri ile birleşim yerinden alınan punch biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde; epidermide ileri derecede orthohiperkeratoz ve irregüler akantoz, yer yer papillamatozis mevcuttu, granüler tabakada hafif belirginleşme gözlemlendi. Papiller dermide vasküler ya-

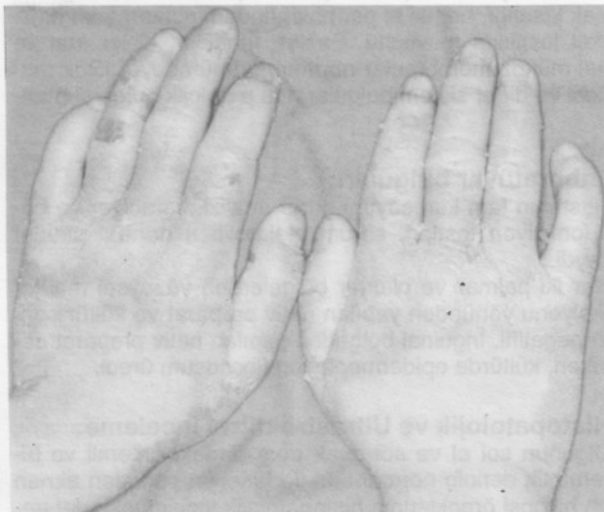
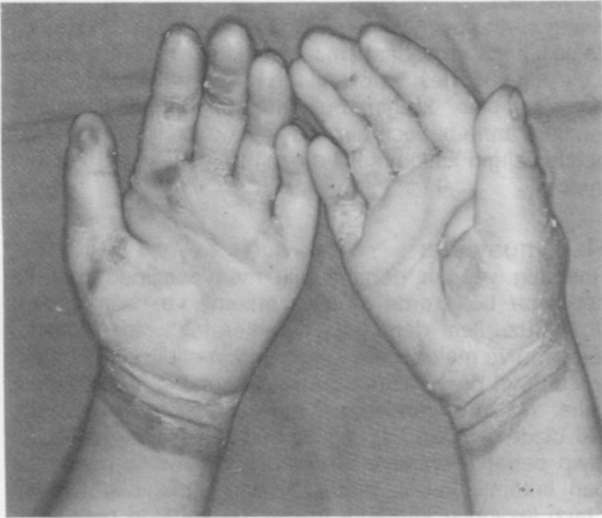
* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Samsun

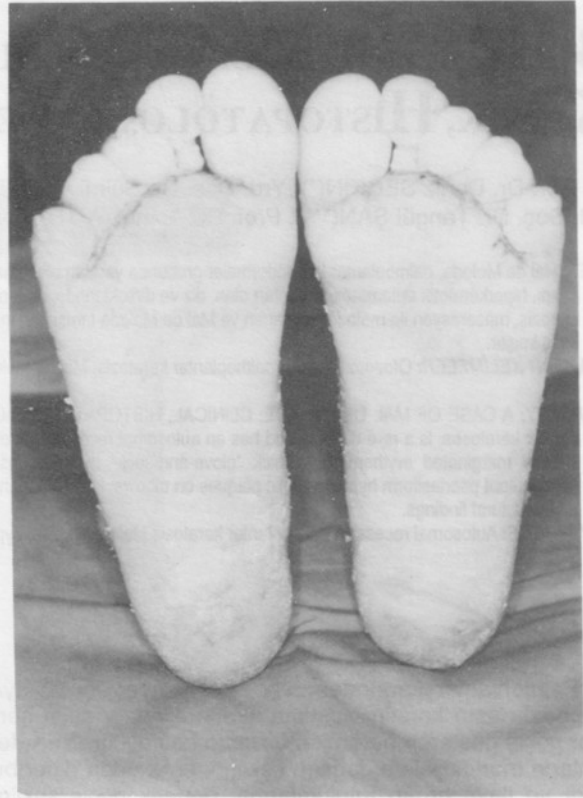
** Marmara Üniversitesi Fakültesi Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.



Şekil 1: Soyağacı



Resim 1: Olgumuzun el, iç (a), ve dorsal (b), yüzlerinde izlenen yaygın eritemli hiperkeratotik lezyonlar



Resim 2: Olgumuzun ayaklarında izlenen el lezyonları ile benzer karakterde hiperkeratoz ve deskuamasyon

pılar çevresinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu dik-katı çetki (resim 4).

Elektron mikroskopik incelemede ise; stratum spinosum ve granülozum keratinositlerinde normal epidermis alanlarındakilerden farklı karakterde yoğun tonofilament kitleleri ile karışmış, keratohyalin (KH) granülleri gözlemlendi. Bu keratinositlerde ayrıca perinükleer ve intersellüler yerleşimli lipid damlacıkları gözlemlendi. Bu bölgelerdeki bazı keratinositlerde destrüktif desmozomlar izlendi (resim 5).

Tedavi:

Hastaya her iki el ve ayak lezyonlu bölge sınırını aşmayacak şekilde, ayrıca dizlerdeki lezyonlara Calcipotriol pomad (50µg/gr) günde iki kez olmak üzere uygulandı. Tedaviye başlandıktan bir ay sonra, özellikle ellerde belirgin olmak üzere hiperkeratozda fokal azalma gözlemlendi. Calcipotriol pomad'ın irritasyon etkisinden korunmak amacıyla bu süre sonunda ilacın uygulama sıklığı, günde bir kez olmak üzere haftada 3 kez azaltıldı. 3. ayın sonunda hiperkeratozda belirgin, eritemde ise orta derecede gerileme saptandı. Hiperkeratoza bağlı eklem hareketlerindeki ileri derecedeki kısıtlanmada normale yakın düzelme, el ve ayaklarda maserasyona bağlı kötü kokuda azalma oldu. Tedavi süresince hastanın serum ve idrar Ca++ düzeyleri normal sınırlar içinde kaldı. Tedaviye bağlı olarak, taktil duyusunda orta derecede artış dışında herhangi bir yan etki gözlemlenmedi. Hastaya Calcipotriol tedavisine halen devam edilmektedir.

Hastaya inguinal bölgeden alınan kültürde epidermofyton floccosum üremesi üzerine ketokonazol ve naftifin içeren topikal antifungal preparatlar başlandı. Dördüncü



Resim 3: Perianal bölgede, femoral bölgelerin medialine kadar uzanan eritemli, keskin sınırlı, hiperkeratotik psoriasiform lezyonlar

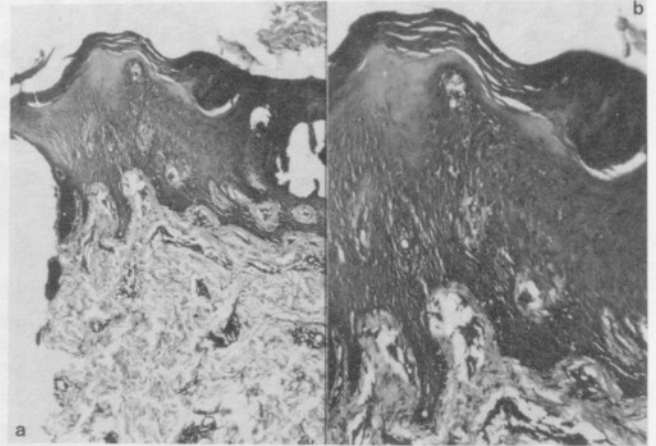
haftanın sonunda tekrarlanan kültürde üreme olmaması üzerine antifungal tedavi kesildi.

TARTIŞMA

Mal de Meleda (Keratosis extremitatum hereditaria transgradiens et progrediens) PPK grubunda yer alan nadir bir dermatozdur. Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalık doğumda veya erken infant döneminde başlar, belirgin bir eritematöz sınırı olan diffüz palmoplantar keratoderma ile karakterizedir. Hastalık, hiperkeratozun zamanla el ve ayak dorsumlarına, diz ve dirseklere yayılmasıyla "transgradien" özellik gösterir. Hiperkeratoza hiperhidrozis, maserasyon ve malodor eşlik eder. Tırnak değişiklikleri (tırnakta kalınlaşma, subungual hiperkeratoz ve koilonisia) ve falanks kısalığı da bu hastalıkta sok görülmektedir (1,3-6). Pseudoainhum ise hastalığın nadir bir komplikasyonudur(6).

Hastamızın ailesinde daha önce benzer yakınması olan kimsenin bulunmaması, ancak anne-babasının amca çocukları olması nedeniyle kalıtım şekli otozomal resesif geçiş ile uyumluydu. Hastalığın doğumdan hemen sonra başlamış olması, palmoplantar yerleşimli hiperkeratozun ilerlemesi ve transgradien özellik göstermesi, eşlik eden başka organ anomalisinin olmaması nedeniyle de hastaya Mal de Meleda tanısı konuldu.

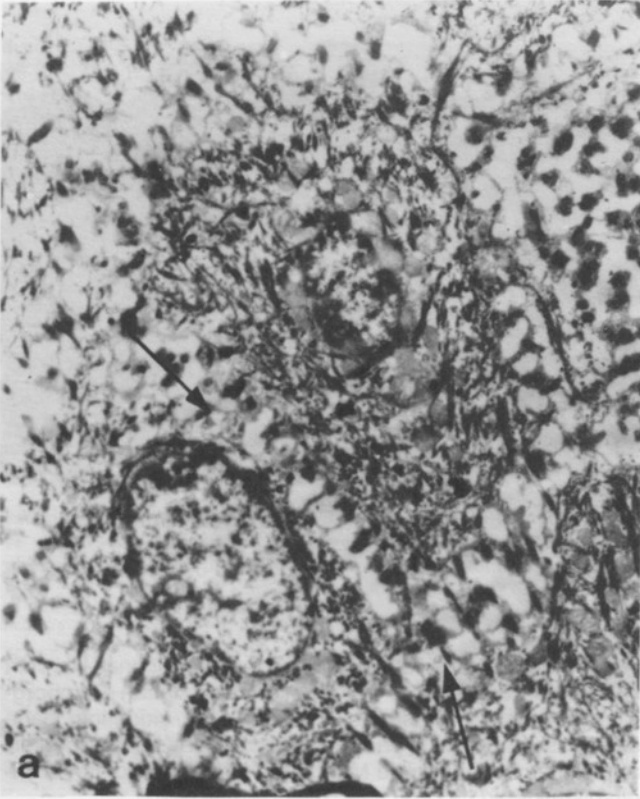
Diğer herediter PPK'lardan Unna-Thost hastalığı, Howel-Evans sendromu, Olmsted sendromu, Greither, Vörner, Vohwinkel ve Sybert hastalığı tanılarından olgumuzdaki kalıtım şeklinin otozomal resesif geçiş ile uyumlu olması nedeniyle (1,3-6) uzaklaşıldı. Olgumuzda periodontit ve diş kaybının olmaması nedeniyle otozomal resesif geçiş gösteren PPK olan Papillon-Lefèvre sendromu, mental retardasyon



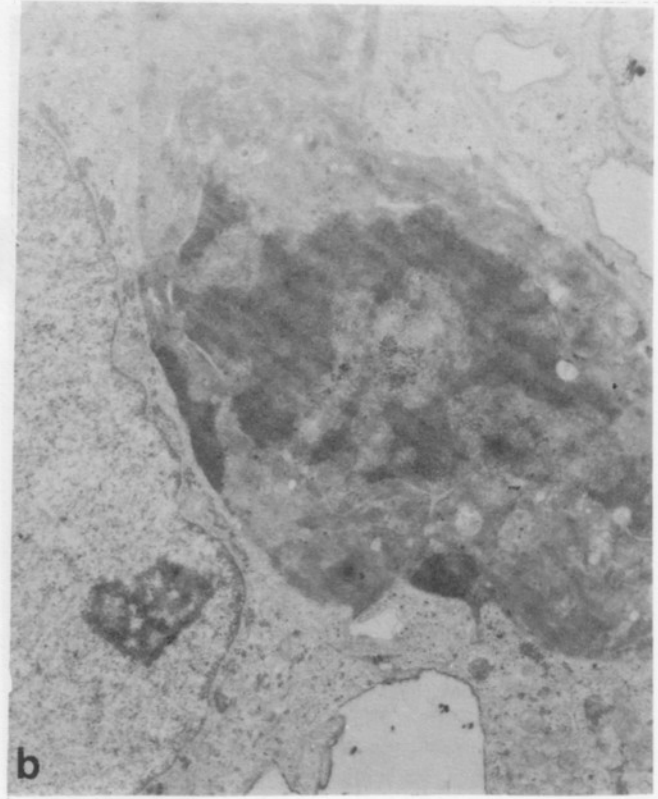
Resim 4: Epidermiste irregüler akantozis, papillamatozis ve hiperkeratozis gözleniyor. Subepidermal kapillerlerde dilatasyon ve çevrelerinde mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmektedir (a:x100, b:x200; H&E.)

ve cornea distrofisi olmaması nedeniyle Richner-Hanhart sendromu düşünülmedi (1,3-6). Yeni tanımlanan Gamborg-Nielsen keratodermasında hiperkeratozun şiddetinin daha az olması ve "knuckle pad" dışında uzak yerleşimli hiperkeratoz olmaması nedeniyle Mal de Meleda ile ayırıcı tanısı yapılabilmektedir(1,7).

Bu olgularda histopatolojik bulgular nonspesifiktir. İncelemelerde epidermiste belirgin derecede hiperkeratoz ve psoriasiform akantoz izlenir. Papiller dermiste sayıca artmış vasküler yapılar çevresinde mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu dikkati çeker (2,5-7). Granüler tabaka ile korniye tabaka arasındaki geçiş keskinliği kaybolmuş olup, lipid vakuolleri ile birlikte keratin birikimi saptanır. Bütün PPK olgularında olduğu gibi, granüler tabaka ile keratin tabakası arasında çok sayıda hücre tabakası (5-8 adet) bulunur (5,6). Komposit KH granülleri granüler tabaka keratinositlerinde değişen sayıda, yer yer odaklar oluşturur tarzda dağılırlar. Heterojen karakterdeki bu yapılar biri daha az elektron yoğun diğeri ise bunu çevreleyen yuvarlak granüler komponent olmak üzere iki komponentten oluşur. Bu yuvarlak granüler komponent özellikle fetal deri granüler tabaka keratinositlerinde saptanan KH granüllerine benzer niteliktedir. Olgularda saptanan bu granüller, tonofilaman (TF) demetleri ile çok yakın ilişki gösterirler. Bu demetler arasında ve KH granülleri çevresinde de ribozom yığınları gözlenir (2,7,14). Mal de Meleda olgularında, TF yapıları oldukça kalın demetler halindedir. Thost-Unna hastalığında ise TF ile KH granül yapıları ödematöz karakter almış sitoplazma içerisinde izlenirler; TF demetlerini daha şeffaf görünümde ve normal deri korneositlerinde izlenen keratin karakterinde ancak kaba ve düzensiz granüler filamentöz kitleler çevreler. Epidermolitik PPK'larda ise, granüler hücrelerin geniş berrak sitoplazmaları içerisinde küçük KH granülleri izlenir. Ayrıca yuvarlak globuler komposit KH granülleri ve dağınık TF'lar gözlenir. Gerek Gamborg-Nielsen gerekse Meleda tip PPK'da gen mütasyonu sonucu olan hiperkeratozis'in dercede farklılıkları gösterdiği bildirilmekte; Mal de Meleda'da çok daha yoğun KH granülleri birikimi olduğundan sözedilmektedir (2,5-7,14). Olgumuzda gözlenen KH granülleri elektron dens tonofilament kitleleri ile karışmış nitelikteydi. Granüler tabaka keratinositlerinde daha belirgin olmak üzere ayrıca intra ve intersellüler yerleşimli lipid damlacıkları



Resim 5: a: Granüler tabaka keratinositlerinde intersellüler heterojen lipid damlacıkları (ok'lar) ile desmozomal plate'lerin kaybolmuş olduğu görülüyor (x12500, Uranyl acetate-lead citrate).



Resim 5: b: Granüler tabaka hücrelerinde, biri daha az elektron yoğun, diğeri bunu çevreleyen yuvarlak granüler yapılardan oluşan KII yapıları izleniyor (x 55000, Uranyl acetate-lead citrate).

gözlendi. PPK olgularında saptanan KH granüllerindeki daha az elektron yoğun partiküllerin histidin-rich protein/stratum corneum basic protein/filaggrin olduğu anlaşılmıştır (14). Kökenleri henüz açıklığa kavuşmamakla birlikte normal deride intraepidermal ter bezi duktus epitel hücrelerinde bulunurlar ve bir diferansiyasyon göstergesi olarak kabul edilirler. PPK'larda varlıkları ve dağılım patternleri bu olgularda izlenen KH içeren hücrelerin; ter bezi duktus epitel hücrelerinden epidermis hücrelerine doğru diferansiyasyon olan farklı aşamalarındaki interduktal epidermis granüler tabaka hücreleri olduklarını düşündürmektedir (2,14). Diğer hereditör PPK olgularında, stratum corneumda üst granüler tabakada tanımlanan lipid damlaları ile; olgumuzda saptanan madde birimi yapısal özellikleri benzerliği dikkat çekicidir (2,6,15). Bu bulgu doğrultusunda biz de, Mal de Meleda olgularındaki abnormalitenin, lipid metabolizmasında bir defekt ile de ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Palmoplantar keratodermalı hastaların %60'ında hipekeratotik alanlarda yüzeysel mantar enfeksiyonunun olduğu gösterilmiştir (8,9). Olgumuzda palmoplantar bölgelerde olmasa da inguinal bölgedeki hiperkeratotik alanda epidermofyton floccosum'a bağlı yüzeysel mantar enfeksiyonu saptanmıştır.

Hereditör PPK'da hastalık yaşam boyu sürdüğü ve etiyoloji bilinmediği için tedavi zordur. Mal de Meleda tedavisinde aromatik retinoidlerden etretinate ve acitretin ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (5,6,10-13). Yeni bir tedavi yaklaşımı olarak Luckner ve ark. tarafından Vörner PPK'sının tedavisinde topikal Calcipotriol kullanmış ve hiperkeratozda belirgin gerileme saptanmıştır (16). Hastamıza yaşının küçük olması, aromatik retinoidlerin önemli yan etkileri (iskelet

toksitesisi gibi) nedeniyle topikal Calcipotriol tedavisi başlandı. Bu tedavi ile hiperkeratozda gerileme, eklem hareketlerinde düzelleme saptandı. Palmoplantar bölgelerde tedaviye bağlı ortaya çıkan duyarlılığın uygulama sıklığının azaltılması ile düzeldiği gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Luckner GPH, Van de Kerkhof PCM, Steijlen PM. The hereditary palpoplantar keratoses: An updated review and classification. Br J Dermatol 1994;131:1-14
2. Sybert V, Dale BA, Holbrook KA. Palmar-plantar keratoderma: a clinical, ultrastructural and biochemical study. J Am Acad Dermatol 1988, 18:75-86
3. Schnyder UW. Inherited keratodermas of palms and soles. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al, eds. Dermatology in general medicine. New York: Mc Grav-Hill, 1993:557-64
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK, eds. Dermatology. Berlin: Springer-Verlag, 1991:511-32
5. Brambilla L, Pigatto PD, Boneschi V, et al. Unusual cases of Meleda keratoderma treated with aromatic retinoid etretinate. Dermatologica 1984;168:283-6
6. Bergman R, Bitterman-Deutsch O, Fartasch M, et al. Mal de Meleda keratoderma with pseudoainhum. Br J Dermatol 1993;128:207-12
7. Kastl I, Anton-Lamprecht I, Gamborg Nielsen P. Hereditary palmoplantar keratosis of the Gamborg Nielsen type: clinical and ultrastructural characteristics of a new type of autosomal recessive palpoplantar keratosis. Arch Dermatol Res 1990;282:363-70
8. Gamborg Nielsen P. Hereditary palmoplantar keratoderma in the northernmost county of Sweden. Acta Derm Venereol (Stockh) 1985;65:224-9
9. Gamborg Nielsen P. Hereditary palmoplantar keratoderma and dermatophytosis. Int J Dermatol 1988;27:223-31
10. Van de Kerkhof PCM, Van Dooren-Greebe RJ, Steijlen PM. Acitretin treatment of Mal de Meleda. Br J Dermatol 1992;127:191-2
11. Iio T, Shiraishi S, Sayama K, et al. Mal de Meleda-like palmoplantar ke-

- ratoderma. J Dermatol 1991;18:43-6
12. Happle R, Van de Kerkhof PCM, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. Dermatologica 1987;175 (suppl 1):107-24
 13. Traupe H, Happle R. Etrétinate therapy in children with severe keratinization defects. Eur J Pediatr 1985;143:166-9
 14. Laurent R, Prost O, Nicollier M, Marquet SC, Balzer MM, Adessi G. Composite Keratohyaline Granules in Palmoplantar Keratoderma: An Ultrastructural Study. Arch Dermatol Res 1985;277:384-394.
 15. Baden HP, Mooker PA, Kubilus J, Tarascio A. Sulphatase activity of keratinizing tissues in X-linked ichthosis. Pediatr Res 1980;14:1347-1348
 16. Lucker GPH, Van de Kerkhof PCM, Steijlen PM. Topical calcipotriol in the treatment of epidermolytic palmoplantar keratoderma of Vörner. Br J Dermatol 1994;130:543-5