

## Asitretin ile tedavi edilen bir Mal de Meleda Olgusu

### *A case of Mal de Meleda treated with acitretin*

Ekrem Aktaş<sup>1</sup>, Pınar Kulluk<sup>1</sup>, Serap Utaş<sup>1</sup>, Servet Kesim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Kayseri

#### ÖZET

Mal de Meleda (MdM) nadir görülen otozomal resesif geçiş gösteren bir deri hastalığıdır. 'Eldiven ve çorap' tarzı dağılım gösteren palmoplantar keratoderma (PPK), keratotik cilt lezyonları, perioral eritem, brakidaktili ve tırnak bozuklukları ile karakterizedir. Oral retinoidlerin keratinizasyon bozukluklarındaki etkisi iyi bilinmektedir. Burada her iki el içi ve ayak tabanında kalınlaşma şikayeti olan ve sistemik asitretin ile tedavi edilen 69 yaşında bir MdM olgusu sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Mal de Meleda; Asitretin

#### ABSTRACT

Mal de Meleda is a rare autosomal recessive skin disorder characterized by palmoplantar keratoderma with 'glove and sock' distribution, keratotic skin lesions, perioral erythema, brachydactyly and nail abnormalities. The efficacy of the oral retinoids in disorders of keratinization is well established. Herein, we present a 69 years old patient complaining about thickening of the skin of his palms and soles and diagnosed as Mal de Meleda and treated with acitretin.

**Key words:** Mal de Meleda; Acitretin

#### GİRİŞ

Hereditör palmoplantar keratoderma (PPK)'lar, otozomal dominant ya da otozomal resesif geçiş gösteren, özellikle el içi ve ayak tabanlarında hiperkeratozla seyreden bir deri hastalığı gurubudur. Bazı PPK'lara kalp yetmezliği, kanser ve sağırılık gibi hastalıklar eşlik edebilir<sup>1</sup>. PPK'lerden biri olan Mal de Meleda (MdM), nadir görülen, otozomal resesif geçiş gösteren bir genodermatozdu<sup>2</sup>. MdM, el içi ve ayak tabanlarında hiperkeratoz, el üstü ve ayak sırtına doğru uzanan keratotik cilt lezyonları, perioral eritem, brakidaktili ve tırnak bozuklukları ile karakterizedir<sup>3,4</sup>.

#### OLGU

Altmış dokuz yaşında bir erkek hasta, her iki el içi ve ayak tabanında doğuştan itibaren olan kalınlaşma şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Tedavi için daha önce çeşitli nemlendirici kremler, vazelin ve topikal kortikosteroidli pomadlar kullandığını ifade etti. Özgeçmişinde yirmili yaşlardan itibaren dişlerinde dökülme olduğu öğrenildi. Soy geçmişinde anne ve babasının teyze çocukları oldukları,

hastanın iki kardeşinde de benzer şikayetlerin olduğu ve her ikisinin de bir yaşında öldüğü öğrenildi. Sistemik muayenede herhangi bir patolojik bulgu tespit edilemedi. Dermatolojik muayenesinde el içi ve ayak tabanlarında sarı-beyaz renkli yaygın, yoğun hiperkeratoz saptandı (Resim 1, 2). El üstü ve ayak sırtlarında eritemli, üzerleri kuru, kepekli lezyonlar mevcuttu. Ayak bileğinden tibia 1/3 alt sınırlarına kadar uzanan alanda da keskin sınırlı benzer lezyonlar vardı (Resim 3). El ve ayak tırnaklarında hiperkonveksite saptandı. Klinik ve radyografik olarak yapılan diş muayenesinde, ağızda az sayıda diş kalmasına rağmen dişlerde hafif şiddette periodontal harabiyet gözlemlendi. Diş Hekimliği Fakültesi ile konsülte edilen hastanın bu durumu yaşı ile uyumlu bulundu. Laboratuvar incelemesinde tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar tetkiki, sedimentasyon değerleri normaldi. Hastanın ayak tabanından alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde, epidermiste şiddetli hiperkeratoz ve psöriaziform akantoz, granüler tabakada ise kalınlaşma mevcuttu. Yüzeysel dermiste perivasküler alanda, nadir mononükleer hücreler izlendi. Retiküler dermis ve subkutan yağ dokusu normaldi. Epidermolizis yoktu. Bu histopatolojik bulgularla olgu palmoplantar

Tarihi / Received: 19.05.2009, Kabul Tarihi / Accepted: 29.07.2009

**Yazışma Adresi /Correspondence:** Dr. Pınar Kulluk, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 38039 Kayseri /TÜRKİYE. Email: pinarkulluk@mynet.com

keratoderma olarak değerlendirildi. Hastamıza 50 mg/gün oral asitretin tedavisi başlandı, bir aylık tedavi sonrasında hastanın el içi ve ayak tabanlarındaki eritem dışında tüm lezyonlarında gerileme gözlemlendi (Resim 4, 5, 6). Bir aydan itibaren doz iki haftada bir, 10 mg/gün düşürülerek kademeli olarak azaltıldı. Hastanın kan trigliserid, total kolesterol, VLDL-LDL-HDL kolesterol düzeyleri aylık kontrollerinde takip edildi. Topikal olarak da vazelin içerisinde % 10 salisilik asit el içi ve ayak tabanlarına günde iki defa, el ve ayaküstlerine ise topikal kortikosteroidli pomad uygulandı. Bundan sonra hastamız aylık kontrollere çağırılarak 6 ay süre ile takip edildi.



**Resim 3.** Hastamızın ayak üzerlerindeki lezyonların tedavi öncesi resmi



**Resim 1.** Hastamızın el içlerindeki lezyonun tedavi öncesi resmi



**Resim 4.** Hastamızın el içlerindeki lezyonun tedavi sonrası resmi



**Resim 2.** Hastamızın ayak tabanlarındaki lezyonların tedavi öncesi resmi



**Resim 5.** Hastamızın ayak tabanlarındaki lezyonların tedavi sonrası resmi



**Resim 6.** Hastamızın el ve ayak üzerlerindeki lezyonların tedavi sonrası resmi

## TARTIŞMA

Mal de Meleda ilk kez 1826 yılında Dalmaçya'daki Meleda adasında tanımlanmış bir hastalıktır. Palmoplantar keratodermaların nadir görülen otozomal resesif geçiş gösteren bir formudur. Genel popülasyondaki prevalansı 1/100.000'dir<sup>2,3</sup>. MdM'li ailelerin ARS genlerinde homozigot mutasyon tanımlanmıştır<sup>3,4</sup>. Türkiye'den geniş bir seriyi de içeren çeşitli vakalar bildirilmiştir<sup>4,5</sup>. Nadir görülen bu hastalık el içi ve ayak tabanlarından el üstü ve ayak sırtlarına doğru uzanan yaygın keratoderma (eldiven çorap tarzı dağılım) ile karakterizedir. Perioral eritem, brakidaktili, tırnak bozuklukları, keratotik cilt lezyonları, hiperhidroz, maserasyon genellikle palmoplantar hiperkeratoza eşlik eder<sup>2-4,6</sup>. Bizim olgumuzda palmoplantar hiperkeratoza, el üstü ve ayak sırtlarında olan kuru kepekli lezyonlar ile el ve ayak tırnaklarındaki hiperkonveksite eşlik ediyordu.

Hereditör PPK'lerden Papillon-Léfevre Sendromu (PLS), MdM'ye benzer görünüme yol açar<sup>7</sup>. Ancak PLS'da 4-5 yaşlarında primer dişlerin kaybı başlar ve 14-15 yaşlarına kadar dişlerin büyük bir çoğunluğu kaybolur. Belirgin bir alveoler kemik yıkımı ve hızlı gelişen periodontal harabiyet gözlenir<sup>8</sup>. Bizim olgumuzda diş kaybı 20'li yaşlardan itibaren başlamıştı. Klinik ve radyografik olarak yapılan diş muayenesinde yaşı ile uyumlu hafif şiddette periodontal harabiyet gözlemlendi.

Histopatolojik olarak MdM'de belirgin akantoz, korneum tabakasında ve granüler tabakada kalınlaşma bildirilmektedir<sup>2</sup>. Olgumuzdan alınan punch biyopsinin histopatolojik incelemesinde, epidermiste şiddetli hiperkeratoz ve psöriasisiform

akantoz, granüler tabakada ise kalınlaşma mevcuttu. Epidermolizis yoktu. Bu bulgular MdM'yi desteklemekteydi. Epidermolitik PPK' da patolojik bulgu olarak epidermolizis, klinik olarak da büllöz lezyonlar görülür<sup>9</sup>. Bizim olgumuzda klinik ve patolojik olarak bu bulgular yoktu.

Hereditör PPK'lerden Vohwinkel Sendromu'nda bal peteği görünümünü oluşturan belirgin çukurcuklar, el üstü ve ayak sırtlarında lineer hiperkeratoz, parmaklarda psödoainhum ya da oto amputasyon olur ve hastaların çoğunda sensorinöral sağırlık görülür<sup>9</sup>. Bizim hastamızda bu klinik bulgular da yoktu.

Howel-Evans Sendromu, kanserlerle birlikte gösteren genodermatoz (özellikle özafagus kanseri) olarak bilinir<sup>9</sup>. Hastamızda malignensi düşündürülecek klinik ve laboratuvar bulgusu tespit edilmedi.

Schöpf Sendromu'nda keratodermaya ek olarak hipodonti, hipotrikozis, tırnak bozuklukları ve göz kapaklarında kistler olur. Geç dönemde ise apokrin hidrokistomalar, akrall bölgelerde çok sayıda ekkrin sringofibroadenoma ve skuamöz hücreli kanserler görülür<sup>9</sup>. Hastamız 69 yaşındaydı ve klinik olarak tırnak bozukluğu dışında bu bulgulardan hiçbiri yoktu.

Punktat PPK el içi ve ayak tabanlarında birkaç milimetreden bir santimetreye kadar değişen boyutlarda küçük hiperkeratozik papüllerle karakterizedir<sup>9</sup>. Bizim hastamızın el içi ve ayak tabanlarında ise yaygın, yoğun hiperkeratozik lezyonlar vardı. Striate PPK'da el içi ve ayak tabanlarından başlayan ve parmak üstlerine doğru uzanan kümeler halinde yuvarlak-oval hiperkeratozik papüllerin oluşturduğu lineer lezyonlar görülür<sup>9</sup>. Hastamızda bu tür lineer lezyonlar da görülmedi.

Klinik lezyonlar, histopatolojik değerlendirme, diş muayenesi, anne-baba akrabalığı ve her iki kardeşte de benzer lezyonların olması üzerine bu olgu MdM olarak kabul edildi.

PPK'ların tedavisinde genel olarak topikal keratolitik ajanlar kullanılır<sup>9</sup>. Sistemik retinoidler, 5 fluorourasil infüzyonu, banyo PUVA tedavilerinin de oldukça etkili olduğu bildirilmiştir<sup>6,10-17</sup>. Retinoidlerin ve asitretinin keratinizasyon bozukluklarındaki etkisi iyi bilinmektedir<sup>6,10,11,13,15-17</sup>. Bir çalışmada günde 25-50 mg asitretin tedavisi alan 42 hasta ile topikal betamethazon / salisilik asit karışımı uygulanan kontrol grubu karşılaştırılmış ve 30 günlük asitretin tedavisi sonunda lezyonlarda

daha hızlı ve belirgin bir iyileşme gözlenmiş, yan etki gözlenmemiş ve asitretinin hiperkeratozik PPK tedavisinde ilk seçenek olarak düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir<sup>10</sup>.

Kalıcı ve kesin çözüm sağlayan bir tedavi seçeneği olmayan herediter PPK'lardan biri olan MdM'de biz olgumuzda bir aylık asitretin tedavisi ile başarılı bir sonuç elde ettik. Dudaklarda kuruluk dışında, klinik ve laboratuvar bulgusu olarak herhangi bir yan etki gözlenmedi. Hastamızda altı aylık takip süresinde nüks görülmedi.

#### KAYNAKLAR

- Patel H, Nardelli M, Fenn T, et al. Homozigoty at chromosome 8qter in individuals affected by Mal de Meleda (Meleda disease) originating from the island of Meleda. *Br J Dermatol* 2001; 144: 731-734
- Bouadjar B, Benmazouzia S, Prud'homme JF. Clinical and genetic studies of 3 large, consanguineous, Algerian families with Mal de Meleda. *Arc Dermatol* 2000; 136: 1247-1252.
- Fischer J, Boudjar B, Heilig R, et al. Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 875-880.
- Yerebakan O, Hu G, Yılmaz E, Çelebi JT. A novel mutation in the ARS (component b) gene encoding SLURP-1 in a family with Mal de Meleda. *Clin and Exp Dermatol* 2003; 28: 542-544.
- Ergin Ş, Şanlı Erdoğan B, Aktan Ş. Mal de Meleda: a new geographical localization in Anatolia. *Dermatology* 2003; 206: 124-130.
- van de Kerkhof PCM, van Dooren-Greebe RJ, Steijlen PM. Acitretin in the treatment of Mal de Meleda. *Br J Dermatol* 1992; 127: 191-192.
- Tüzün Y. Genodermatozlar. *Dermatoloji*. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1994; 582.
- Patel S, Davidson LE. Papillon- Lefèvre Syndrome: a report of two cases. *Int J Pediatr Dent* 2004; 14: 288-294.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2th ed. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 727-729.
- Capella GL, Fracchiolla C, Frigerio E, Altomare G. A controlled study of comparative efficacy of oral retinoids and topikal betametasone / salisylic acid for chronic hyperkeratotic palmoplantar dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 88-93.
- Reed ML, Stanley J, Stengel F, Shupack JL, Benjamin DM. Mal de Meleda treated with 13-cis retinoic acid. *Arc Dermatol* 2000; 136: 1247-1252.
- Kaskel P, Leiter U, Krähn G, Schiner R, et al. PUVA-bath photochemotherapy for congenital palmoplantar keratoderma in an 11-year-old girl. *Br J Dermatol* 2000; 143: 464-465.
- Brambilla L, Pigatto PD, Boneschi V, Altomare GF, Finzi AF. Unusual cases of Meleda keratoderma treated with aromatic retinoid etretinate. *Dermatologica* 1984; 168: 283-286.
- Lienemann AO, Colucci VJ, Jones MS, Trauscht JM. Treatment of palmoplantar keratoderma with continuous infusion 5-fluorouracil. *Cutis* 2004; 73: 303-308
- Happle R, van de Kerkhof PC, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. *Dermatologica* 1987; 175 Suppl 1: 107-124.
- Thestrup-Pedersen K, Andersen KE, Menne T, Veien NK. Treatment of hyperkeratotic dermatitis of the palms (eczema keratoticum) with oral acitretin. A single-blind placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 353-355.
- Lee MR, F Wong LC, Fischer GO. Papillon-Lefèvre syndrome treated with acitretin. *Aust J Dermatol* 2005; 46: 199-201.