



Localizador: 17023

Mal de Meleda. Relato de dois casos numa família

Mal de Meleda. Report of two cases in one family

Paulo Morais,* Lígia Peralta,† Helena Garcia,‡ Manuela Oliveira*

Palavras-chave:

Mal de meleda,
queratodermia
palmoplantar,
queratodermia
palmoplantar difusa,
SLURP1.

Key words:

Mal de Meleda,
palmoplantar
keratoderma,
diffuse palmoplantar
keratoderma,
SLURP1.

RESUMO

O Mal de Meleda é uma genodermatose rara, com padrão de hereditariedade autossómico recessivo, caracterizada por hiperqueratose difusa e transgressiva das regiões palmoplantares. Neste artigo apresentamos o caso de dois irmãos afectados por esta forma de queratodermia palmoplantar em contexto de consanguinidade entre os progenitores.

ABSTRACT

Mal de Meleda is a rare autosomal recessive genodermatosis characterized by diffuse and transgressive hyperkeratosis of palms and soles. We herein report two patients born of consanguineous parents presenting this variant of palmoplantar keratoderma.

INTRODUÇÃO

O Mal de Meleda (MDM, OMIM #248300), também designado de queratose palmoplantar transgressiva de Siemens, queratodermia palmoplantar (QPP) transgressiva ou doença de Meleda, é uma genodermatose rara, com uma prevalência estimada na população geral de 1 em cada 100,000 habitantes.¹ Foi descrita pela primeira vez em 1826, por Luca Stulli, em habitantes da ilha adriática de Meleda (ou Mljet), actual Croácia,² onde a doença apresentava uma elevada prevalência devido ao isolamento genético, consanguinidade e endogamia. O padrão de hereditariedade autossómico recessivo foi descrito em 1938³ e, em 2001, confirmou-se que a doença se deve a mutações no gene SLURP1 (secreted Ly-6/uPAR-related protein 1),⁴ localizado no cromossoma 8q24.3.⁵ Este gene codifica uma proteína da família LY6/PLAUR, a qual é expressa no estrato granuloso da epiderme e influencia a diferenciação queratinocitária.⁶ Apresentamos o caso de dois irmãos afectados por esta genodermatose física e psicologicamente debilitante e que deve fazer parte do diagnóstico diferencial das QPP.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Uma doente de 14 anos de idade (caso índice), filha de pais consanguíneos (primos

em primeiro grau), nascida de termo e com história de diabetes mellitus tipo 1 desde os 3 anos, é seguida na nossa consulta desde os 4 anos de idade por hiperqueratose palmoplantar. Segundo a mãe, durante o primeiro ano de vida iniciou-se eritema e espessamento da pele nas palmas e nas plantas. O espessamento palmoplantar ter-se-á acentuado com a idade, progredindo para os bordos das mãos e dos pés e dorso dos dedos. Associadamente, havia referência a hiperidrose palmoplantar, maceração frequente e cheiro fétido, especialmente ao nível dos pés. O quadro clínico era fonte de significativo impacto físico, psicológico e social, com necessidade de acompanhamento em consulta de Pedopsiquiatria. Não havia história de queixas similares nos familiares. Ao longo dos anos a doente foi tratada com vários agentes tópicos, incluindo vaselina salicilada a 5%, cremes contendo ureia a 30-50% e ácido láctico, entre outros. Aos 12 anos de idade efectuou cerca de 5 meses de isotretinoína oral (20 mg/dia) com melhoria evidente da hiperqueratose, tendo no entanto interrompido o tratamento pelo desenvolvimento de queilite exuberante e receio de outros efeitos laterais. Aos 14 anos de idade, o exame objectivo revelava: hiperqueratose palmoplantar de tonalidade amarelo-esbranquiçada com extensão para a superfície dorsal das mãos e dos pés; fundo eritematoso, evidente nos locais

* Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal.

† Serviço de Pediatria, Centro Hospitalar Tondela-Viseu EPE, Viseu, Portugal.

‡ Cedap - Centro de Diagnóstico Anatómico-Patológico, Coimbra, Portugal.

Conflito de interesses:
Nenhum.

Recebido:
01/Maio/2017.
Aceito:
09/Agosto/2017.



poupados pela hiperqueratose, e progressão do eritema para a superfície dorsal dos dedos; bordo eritemato-acastanhado bem definido e descamativo; pápulas hiperqueratósicas («almofadas» ou *knuckle pads*) sobre a articulação metacarpofalângica do terceiro dedo de ambas as mãos; aspecto cónico/afunilado da extremidade distal dos dedos das mãos; hiperconvexidade ungueal (*Figuras 1A-F*). A superfície plantar, e em menor grau a palmar, apresentava sinais de hiperidrose e aspecto macerado, não se objectivando bromidrose na presente avaliação. O cabelo e as mucosas eram normais e não se observavam lesões periorais, nos joelhos ou nos cotovelos, nem alterações noutras sistemas orgânicos. Foi efectuada biópsia cutânea lesionada na palma da mão esquerda que mostrou marcada hiperqueratose paraqueratósica, moderada hipergranulose e discreta acantose, na ausência de alterações do tipo epidermolítico. Na derme papilar observou-se um discreto infiltrado linfomononuclear pericapilar (*Figuras 1G e H*).

O irmão da doente, com 10 anos de idade, é seguido na consulta de Dermatologia desde o primeiro ano devida por quadro clínico similar. A eritroqueratose palmoplantar iniciou-se poucos meses após o nascimento e teve agravamento progressivo, associando-se a hiperidrose e

bromidrose, mais exuberantes nas superfícies plantares. Foi tratado apenas com agentes tópicos, incluindo queratolíticos (ácido salicílico e ureia a 30-50%) e vários emolientes. Aparentemente, a doença justifica menor impacto físico, psicológico e social do que no caso da irmã. Ao exame físico (10 anos de idade), pudemos constatar aspectos clínicos sobreponíveis aos do caso índice destacando-se, pela maior exuberância no irmão, as placas hiperqueratósicas («almofadas») sobre as articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais, a hiperqueratose subungueal nas unhas dos háluxes, na presença de exame micológico negativo, a hiperconvexidade longitudinal das unhas e a hiperidrose, bromidrose e maceração cutânea nas plantas (*Figuras 2A-E*). O restante tegumento, cabelo e mucosas não evidenciavam alterações de relevo e não se observavam alterações patológicas extracutâneas. O exame histológico da pele da palma da mão direita mostrou aspectos semelhantes aos da irmã (*Figuras 2F e G*).

Os achados clínicos, a idade de início, a evolução do quadro e o padrão de transmissão evidenciados nos doentes supracitados sugerem o diagnóstico de QPP hereditária do tipo Mal de Meleda. Os aspectos histológicos são compatíveis com o diagnóstico clínico.



Figura 1. Aspecto clínico da doente (caso índice) aos 14 anos de idade (A-E). Melhoria da hiperqueratose após 4 meses de tratamento com creme contendo ureia a 50% (F). Notar a maceração, associada a hiperidrose palmoplantar (B,F). Aspecto histológico (H&E): marcada hiperqueratose paraqueratósica, moderada hipergranulose, discreta acantose, ausência de sinais de epidermolise e discreto infiltrado linfomononuclear pericapilar na derme papilar (G-100x, H-200x).

Por decisão parental optou-se por protelar o tratamento dos doentes com retinóide oral, tendo-se adoptado as seguintes opções terapêuticas: lavagem regular das mãos e dos pés com permanganato de potássio e secagem adequada daquelas regiões, utilização de meias de algodão e calçado arejado, aplicação de creme contendo cloreto de alumínio hexahidratado a 20% pela manhã e creme com ureia a 50% à noite nas regiões palmoplantares e aplicação de gel contendo ureia a 40% nas unhas espessadas. Além disso, e uma vez que o exame micológico directo (hidróxido de potássio a 20%) da pele das plantas de ambos os doentes foi positivo, recomendou-se a aplicação de sertaconazol em pó nas superfícies plantares durante 3 semanas. Por vontade dos pais não foi efectuado tratamento oral. Na reavaliação, um mês após a instituição destas medidas, observou-se uma redução marcada da hiperidrose e da bromidrose e uma melhoria ligeira da hiperqueratose palmoplantar. Ambos os irmãos mantêm actualmente seguimento em consulta de Dermatologia.

DISCUSSÃO

As queratodermias palmoplantares hereditárias são um grupo clinicamente heterogéneo de doenças da queratinização caracterizadas pelo espessamento da pele das regiões palmoplantares.⁷⁻⁹ Do ponto de vista histórico, cada uma destas entidades define-se com base nas descrições clínicas e na morfologia das lesões, no padrão de hereditariedade, na idade de início da doença, na presença de lesões em locais que não as palmas e as plantas e na existência de doenças ou malformações associadas.⁷⁻⁹ Na prática clínica diária o diagnóstico baseado nesta abordagem mantém elevado índice de precisão desde que se efectue uma avaliação clínica minuciosa.⁷ Após estabelecimento do diagnóstico clínico é por vezes necessária a confirmação da forma de QPP, através dos achados histológicos (se bem que por vezes inespecíficos), documentação dos defeitos bioquímicos ou determinação das mutações subjacentes. Na verdade, e uma vez que pode existir sobreposição clínica entre diferentes formas de QPP, as técnicas de biologia molecular assumem um papel



Figura 2. Irmão do caso índice aos 10 anos de idade, sendo o aspecto clínico (A-E) e os achados histológicos em biópsia lesionai (F-40x, G-100x, H&E) similares aos da irmã. Notar as «almofadas» (knuckle pads) sobre as articulações metacarpofalângicas e interfalângicas proximais e a hiperqueratose subungueal nas unhas dos háluxes, na presença de exame micológico negativo (D).

de destaque crescente no diagnóstico e na classificação das QPP.⁷

O MDM, uma das formas autossómicas recessivas de QPP, caracteriza-se pelos seguintes aspectos clínicos: eritema e hiperqueratose difusa das palmas e das plantas (acroeritroqueratodermia);¹⁰ presença de um bordo eritemato-acastanhado proeminente; instalação da queratodermia antes dos 5 meses de idade, geralmente precedida pelo aparecimento do eritema; eritema e hiperqueratose com carácter transgressivo, i.e., com extensão para as superfícies dorsais das mãos e dos pés (distribuição em luva e meia), com início habitualmente antes dos 2 anos de idade; eritema perioral com ou sem hiperqueratose; hiperidrose, que pode ser acompanhada de sobreinfecção fúngica e/ou bacteriana, bromidrose, maceração e fissuras dolorosas.¹¹⁻¹⁴ De notar que a sobreinfecção pode agravar o espessamento cutâneo e contribuir para o odor desagradável (bromidrose). Foram ainda descritos os seguintes aspectos clínicos: braquidactilia, sindactilia, contractura dos dedos, falanges distais cónicas, anomalias ungueais como coiloníquia, hiperqueratose subungueal e hiperconvexidade, língua fissurada, placas psoriasiformes ou liquenóides bem definidas nos joelhos e cotovelos, «almofadas» (*knuckle pads*) metacarpal ou interfalângicas, presença de pelo nas regiões palmoplantares e palato ogivado.¹¹⁻¹⁴ A progressão da queratodermia pode levar a compromisso funcional pela redução da mobilidade das mãos e dos pés. Raramente, podem surgir lesões do tipo pseudoainhum com mutilação digital.^{12,15} Tais lesões surgem habitualmente tardivamente no curso da doença.¹⁵

O MDM deve ser diferenciado das outras formas de QPP, tarefa por vezes difícil do ponto de vista clínico. O diagnóstico deve basear-se no aspecto morfológico da queratodermia (difusa, focal ou punctata), na distribuição da hiperqueratose (transgressiva ou não transgressiva), no padrão de hereditariedade, na presença ou ausência de anomalias cutâneas ou extracutâneas associadas, na idade de início e na gravidade e evolução da doença.⁷⁻⁹ Os achados histológicos incluem hiperqueratose, focos de parakeratose, hipergranulose, acantose, ausência de epidermólise e infiltrado inflamatório perivascular moderado.^{1,16} Tendo em conta a consanguinidade dos pais e a presença de dois filhos afectados, o padrão de

hereditariedade provável no nosso estudo é o autossómico recessivo. Acrescidamente, e dado que se trata de uma queratodermia difusa, transgressiva, não mutilante, com bordo abrupto, com início durante o primeiro ano de vida e sem alterações extracutâneas associadas, nomeadamente gengivais, oculares, auditivas, cardíacas ou esqueléticas, efectuou-se o diagnóstico de MDM.

As opções terapêuticas utilizadas no MDM incluem os emolientes e os queratolíticos, como o ácido salicílico e a ureia em elevadas concentrações, embora a doença seja habitualmente resistente ao tratamento tópico.¹ Actualmente, o tratamento mais eficaz é a acitretina, a qual resulta em melhoria principalmente da hiperqueratose, com pouco benefício no eritema.^{1,10,17,18} A sobreinfecção por fungos e/ou bactérias deve ser tratada de forma adequada, se necessário com tratamento sistémico.

CONCLUSÕES

Embora o MDM não seja uma doença fatal nem reduza a esperança de vida, o aspecto desfigurante das lesões, o odor desagradável associado e a cronicidade da doença podem ter impacto significativo na qualidade de vida do doente, acarretando compromisso físico, psicológico, profissional e social. Uma vez que o desenvolvimento e a progressão das lesões no MDM parecem relacionar-se com a idade¹⁹ (o que poderá justificar, nos nossos doentes, a ausência de placas hiperqueratósicas nos cotovelos e joelhos, lesões periorais e maior extensão da transgressão), juntamente com o risco de mutilação digital, justifica-se o seguimento dos doentes com MDM durante anos.^{15,19}

Correspondência:

Paulo Morais

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar Tondela-Viseu, EPE
Av. Rei D. Duarte, 3509-504 Viseu, Portugal.
E-mail: paulomoraiscardoso@gmail.com

BIBLIOGRAFIA

1. Bouadjar B, Benmazouzia S, Prud'homme JF, Cure S, Fischer J. Clinical and genetic studies of 3 large, consanguineous, Algerian families with Mal de Meleda. *Arch Dermatol.* 2000; 136: 1247-1252.
2. Muzur A. Milestones in the history of Croatian dermatology and venereology: an outsider's insight. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010; 18: 229-233.
3. Bosnjakovic S. Vererbungsverhältnisse bei der sog. Krankheit von Mljet (mal de Meleda). *Acta Derm Venereol.* 1938; 19: 88-122.
4. Fischer J, Bouadjar B, Heilig R, Huber M, Lefèvre C, Jobard F et al. Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. *Hum Mol Genet.* 2001; 10: 875-880.
5. Fischer J, Bouadjar B, Heilig R, Fizames C, Prud'homme JF, Weissbach J. Genetic linkage of Meleda disease to chromosome 8qter. *Eur J Hum Genet.* 1998; 6: 542-547.
6. Favre B, Plantard L, Aeschbach L, Brakch N, Christen-Zaeck S, de Viragh PA et al. SLURP1 is a late marker of epidermal differentiation and is absent in Mal de Meleda. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 301-308.
7. Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratodermas. *Clin Dermatol.* 2005; 23: 15-22.
8. Lucke GP, Van de Kerkhof PC, Steijlen PM. The hereditary palmoplantar keratoses: an updated review and classification. *Br J Dermatol.* 1994; 131: 1-14.
9. Ratnavel RC, Griffiths WA. The inherited palmoplantar keratodermas. *Br J Dermatol.* 1997; 137: 485-490.
10. Salamon T, Cezarovic B, Nardelli-Movacici M, Schnyder UW. Die Meleda-Krankheit-eine Akroerythrokeratodermie. *Z Hautkr.* 1982; 57: 580-586.
11. Ayman T, Yerebakan O, Yilmaz E. Mal de Meleda: a review of Turkish reports. *J Dermatol.* 2000; 27: 664-668.
12. Lestringant GG, Hadi SM, Qayed KI, Blayney BJ. Mal de Meleda: recessive transgressive palmoplantar keratoderma with three unusual facultative features. *Dermatology.* 1992; 184: 78-82.
13. Schnyder UW, Franceschetti AT, Ceszarovic B, Segedin J. La maladie de Meleda autochtone. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris).* 1969; 96: 517-530.
14. Morais e Silva FA, Cunha TV, Boeno Edos S, Steiner D. Mal de Meleda: a report of two cases of familial occurrence. *An Bras Dermatol.* 2011; 86 (4 Suppl 1): S100-103.
15. Rajashekhar N, Moideen R. Palmoplantar keratoderma—Mal de Meleda syndrome. *Int J Dermatol.* 1997; 36: 854-856.
16. Frenk E, Guggisberg D, Mevorah B, Hohl D. Meleda disease: report of two cases investigated by electron microscopy. *Dermatology.* 1996; 193: 358-361.
17. Happel R, van de Kerkhof PC, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. *Dermatologica.* 1987; 175 (Suppl 1): 107-124.
18. Reed ML, Stanley J, Stengel F, Shupack JL, Benjamin DM. Mal de Meleda treated with 13-cis retinoic acid. *Arch Dermatol.* 1979; 115 (5): 605-608.
19. Lestringant GG, Frossard PM, Adeghate E, Qayed KI. Mal de Meleda: a report of four cases from the United Arab Emirates. *Pediatr Dermatol.* 1997; 14: 186-191.