

# Mal de Meleda: relato de 2 casos de ocorrência familiar\*

## Mal de Meleda: a report of two cases of familial occurrence

Fernanda Ayres de Moraes e Silva<sup>1</sup>  
Elisângela dos Santos Boeno<sup>1</sup>

Thiago Vinicius Ribeiro da Cunha<sup>1</sup>  
Denise Steiner<sup>2</sup>

**Resumo:** Mal de Meleda é uma ceratodermia palmoplantar transgressiva rara, com prevalência estimada de 1:100.000 habitantes, descrita em 1826 por Stulli, na Ilha de Meleda. A herança autossômica recessiva foi descrita em 1938 e a alteração gênica no locus 8qter, documentada em 1998. As principais manifestações clínicas decorrem da alteração da ceratinização palmoplantar. Há intensa hiperqueratose transgressiva com eritema também no dorso das mãos e pés com distribuição em luvas e botas. O aconselhamento genético faz-se necessário, sobretudo nos casos de consanguinidade. Nosso objetivo é relatar 2 casos de ocorrência familiar de pais consanguíneos.

**Palavras-chave:** Ceratodermia palmar e plantar; Ceratodermia palmar e plantar difusa; Unhas

**Abstract:** Mal de Meleda is a rare transgressive palmoplantar keratoderma with an estimated prevalence of 1 in 100,000 individuals. It was first described in 1826 by Stulli on the island of Mljet. Its autosomal recessive inheritance was described in 1938, and the defective gene was localized to chromosome 8qter in 1998. Clinical features are the result of abnormal palmoplantar keratinization and include severe symmetrical transgressive hyperkeratosis and erythema of the feet and hands in a glove-and-sock pattern. Genetic counseling is mandatory in cases of consanguinity. We report two cases of familial occurrence in the offspring of consanguineous parents.

**Keywords:** Keratoderma, palmoplantar; Keratoderma, palmoplantar, diffuse; Nails

### INTRODUÇÃO

Mal de Meleda é uma doença de pele rara autossômica recessiva, caracterizada por hiperqueratose palmoplantar transgressiva. Podem ocorrer ainda lesões liquenoides, braquidactilia e alterações tróficas das unhas. Trata-se de doença com grande morbidade e comprometimento da qualidade de vida. Este artigo relata o caso de 2 pacientes da mesma família com quadro típico, história de consanguinidade entre os pais e visa a ilustrar genodermatose rara que deve fazer parte do diagnóstico diferencial das ceratodermias palmoplantares.

### RELATO DO CASO

**CASO 1:** Paciente do sexo feminino, 62 anos, branca, filha de pais primos de primeiro grau saudá-

veis, natural e procedente de Mogi das Cruzes relatou descamação e espessamento da pele em palmas e plantas desde o nascimento. Houve piora do quadro com acometimento também dos dorsos dos pés e das mãos. Referia ainda intensa sudorese com odor fétido e dor nas lesões. Negou comorbidades ou outras alterações sistêmicas. Informou que os pais tiveram 6 filhos, 3 saudáveis e 3 afetados pela doença (ela, a paciente do caso 2 e outro que já havia falecido por outra causa). O exame dermatológico revelou intensa hiperqueratose palmoplantar amarelo-esbranquiçada transgressiva com maceração e eritema que transcende para o dorso das mãos e dos pés. Havia ainda hiperqueratose ungueal de todos os podóctilos e quirodáctilos (Figuras 1 e 2). Os exames laboratoriais solici-

Recebido em 16.10.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 14.12.2010.

\* Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia – Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

<sup>1</sup> Residentes de Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) – Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora – Chefe do Serviço de Residência Médica em Dermatologia da Universidade de Mogi das Cruzes (UMC) – Mogi das Cruzes (SP), Brasil.

©2011 by Anais Brasileiros de Dermatologia



FIGURA 1: Intensa hiperqueratose conferindo cor amarelada, entremeada por borda eritematosa em região palmar da paciente 1



FIGURA 3: Hiperqueratose palmar da paciente 2 com o mesmo aspecto da paciente 1



FIGURA 2: Transgressão da hiperqueratose plantar com intensa hiperqueratose amarelada sob base eritematosa em região dorsal da paciente 1, além de hiperqueratoses ungueais



FIGURA 4: Intensa hiperqueratose de aspecto amarelado em região interdigital com transgressão sob base eritematosa na região dorsal, distrofia e hiperqueratose ungueal de todos os pododáctilos da paciente 2

tados foram normais. Foi feito diagnóstico clínico de Mal de Meleda, porém, a paciente recusou qualquer tratamento específico (retinoide sistêmico) e optou por tratamento apenas com emolientes.

**CASO 2:** BDC, 72 anos, sexo feminino, irmã da paciente 1, natural e procedente de Mogi das Cruzes relatou descamação nos pés e nas mãos desde o nascimento, com formação de fissuras que provocavam dor local. Queixou-se ainda de sudorese excessiva com odor fétido nas lesões. Negou lesões em outras partes do corpo. Tem diabetes mellitus (em uso de glibenclamida 5mg 3x/dia) e hipotireoidismo (uso de Puran T4 50mcg/dia). Ao exame, apresentava hiperqueratose palmoplantar transgressiva amarelada com aspecto de parafina (Figuras 3 e 4). Havia formação de fissuras e maceração interdigital com odor fétido. Todas as unhas apresentavam distrofia. Exames laboratoriais normais. Foi feito o diagnóstico de Mal de Meleda e iniciado tratamento com acitretina, além de emolientes.

## DISCUSSÃO

Mal de Meleda é classificado como hiperqueratose palmoplantar transgressiva rara com prevalência estimada de 1 para cada 100.000 habitantes. Também conhecida como ceratose palmoplantar transgressiva de Siemens, foi observada inicialmente por Luca Stulli, em 1826, na Ilha de Meleda, Dalmácia, que era rota de comércio do Mediterrâneo na Idade Média.<sup>1,2</sup> Quase todos os casos descritos são de descendentes de indivíduos dessa região, mas a doença também já foi observada na América e na África.<sup>3,4,5</sup> Por mais de 50 anos acreditou-se tratar de uma forma de hanseníase. Porém, Hovorka e Ehlers perceberam que não se tratava de doença infecciosa e usaram o termo “Mal de Meleda”. O primeiro estudo epidemiológico foi feito por Kogoj.<sup>6-8</sup> A herança autossômica recessiva foi descrita em 1938 e, em 1998, mutações no gene B ARS foram identificadas no cromossomo 8q24.3, que codifica SLURP-1 (proteína secretada Ly-6/uPAR relacionada a mamíferos).<sup>1,9-11</sup> SLURP1 é um marcador tardio da

diferenciação epidérmica e sua localização na camada granulosa da pele correlaciona-se com o receptor acetilcolina nicotínica  $\alpha 7$ .<sup>9-12</sup> Além disso, estes receptores estão presentes nos ductos e glândulas sudoríparas écrinas, cujas secreções são reguladas pelo sistema colinérgico. Curiosamente, os pacientes com Mal de Meleda geralmente sofrem de hiper-hidrose e têm glândulas sudoríparas hipertróficas.<sup>12-13</sup> Assim, mutações da SLURP1 parecem resultar em alterações destes processos.<sup>10</sup> Atualmente 14 diferentes mutações foram descritas.<sup>9-12,14</sup> Todas são homocigotas, exceto um paciente que teve componente heterocigoto.<sup>9</sup>

As principais manifestações clínicas decorrem da alteração da ceratinização, caracterizada por diferenciação dos ceratinócitos na camada granulosa que formam um envelope hiperkeratótico palmoplantar. Há intensa hiperkeratose transgressiva com eritema que se estende ao dorso das mãos e pés com distribuição em luvas e botas. Há ainda hiper-hidrose que pode estar acompanhada de bromidrose e fissuras dolorosas. Outros achados incluem distrofia ungueal de todos os dedos, braquidactilia, erupção liquenóide e contratura dos dedos com perda funcional.<sup>2,8,15</sup>

O Mal de Meleda deve ser diferenciado de outras síndromes que cursam com ceratodermia palmoplantar difusa. Isto pode ser difícil, dado o amplo espectro de manifestações clínicas. Lesões associadas e tipo de herança podem auxiliar na diferenciação. A ceratodermia palmoplantar transgressiva e progressiva de Greither pode assemelhar-se ao Mal de Meleda, porém, é de herança autossômica dominante, tem evolução progressiva e apresenta epidermólise. O sítio da mutação é controverso. A síndrome de Papillon-Lefèvre, de herança autossômica recessiva, decorre da mutação no gene da catepsina C, localizado no cromossomo 11q14, e caracteriza-se pela ceratodermia difusa associada à gengivite, perda precoce de dentes, alterações do periosteio e calcificações intracranianas.<sup>15</sup> A síndrome de Richner Hanhart é caracterizada por ceratodermia, retardo mental, níveis

elevados de tiosina e metabólitos.<sup>6</sup> A mutação no primeiro domínio extracelular da conexina 26 determina a síndrome de Vohwinkel, de herança autossômica dominante, caracterizada por ceratodermia palmoplantar mutilante, podendo evoluir com amputação espontânea, alopecia, ictiose e surdez.<sup>6</sup> A síndrome de Unna-Thost caracteriza-se por ceratodermia palmoplantar difusa não transgressiva, com herança autossômica dominante e mutação na queratina 9.<sup>8</sup> O mal de Naxos é consequência da deleção no gene da plakoglobulina no locus 17q21, tem herança autossômica dominante e a ceratodermia não transgressiva está associada à cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito e a cabelos lanosos. A síndrome de Huriez, de herança autossômica dominante, decorre da mutação no gene 4q23 e apresenta ceratodermia palmoplantar difusa associada à esclerodactilia, atrofia e colôniquia. Surdez, leuconíquia e ceratodermia com “knuckle pads” caracterizam a síndrome de Bart-Pumphrey, de herança autossômica dominante e mutação no gene da conexina 26. Outros tipos e variantes são descritos e devem ser considerados no diagnóstico diferencial.<sup>2,9</sup>

Antes da introdução dos retinoides, o tratamento era feito apenas com emolientes e queratolíticos. Atualmente, o tratamento com maior benefício é feito com a acitretina, que resulta em melhora principalmente da hiperkeratose, com pouco benefício no eritema. O tempo de tratamento não é definido, sendo indicado o uso contínuo. O paciente deve ser submetido à avaliação laboratorial periódica trimestral.<sup>7</sup> O aconselhamento genético faz-se necessário, sobretudo nos casos de consanguinidade.<sup>5,7</sup>

O Mal de Meleda é uma dermatose genética rara e permanece com grande dificuldade terapêutica. A introdução dos retinoides como tratamento resultou em melhora parcial do quadro e deve ser indicada, salvo contra-indicações. Este artigo tem como objetivo ilustrar genodermatose rara que deve fazer parte do diagnóstico diferencial das ceratodermias palmoplantares. □

## REFERÊNCIAS

1. Fischer J, Bouadjar B, Heilig R, Fizames C, Prud'homme J-F, Weissenbach J. Genetic linkage of Meleda disease to chromosome 8qter. *Eur J Hum Genet.* 1998;6:542-7.
2. Pecher AS. Mal de meleda - Novas localizações e pan-anoniquia. *An Bras Dermatol.* 1980;55:101-4.
3. Lestringant GG, Frossard PM, Adeghate E, Qayed KI. Mal de Meleda: a report of four cases from the United Arab Emirates. *Pediatr Dermatol.* 1997;14:186-91.
4. Prohic A, Kasumagic-Halilovic E, Kantor M. Mal de meleda: a report of two cases in one family. *Medicinski glasnik.* 2006;3:73-6.
5. Bosnjakovic S. Vererbungverhältnisse bei der sog Krankheit von Mljet (mal de Meleda). *Acta Derm Venereol.* 1938;19:88-122.
6. Cavalcante LIS, Holanda EM, Almeida TLP, Accioly-Filho JW. Ceratoderma mutilante de Vohwinkel: relato de três casos em uma família. *An Bras Dermatol.* 2003;78:311-8.
7. 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;136:1247-52.
8. Cesarini LVM, Pegas JRP, Reis VMS, Müller H, Oliveira MA, Pires MC. Ceratoderma palmoplantar de Unna-Thost associada a pseudo-ainhum - Relato de um caso. *An Bras Dermatol.* 2004;79:61-7.
9. Nellen RG, van Geel M, Steijlen PM, van Steensel MA. Compound heterozygosity for ARS component B mutations in a Dutch patient with mal de Meleda. *Br J Dermatol.* 2009;160:878-80.
10. Wajid M, Kurban M, Shimomura Y, Christiano AM. Mutations in the SLURP-1 gene underlie Mal de Meleda in three Pakistani families. *J Dermatol Sci.* 2009;56:27-32.
11. Muslumanoglu MH, Saracoglu N, Cilingir O, Basmaci T, Urer S, Sabuncu I, et al. A novel mutation in the ARS (component B) gene encoding SLURP-1 in a Turkish family with mal de Meleda. *Br J Dermatol.* 2006;155:467-9.
12. Favre B, Plantard L, Aeschbach L, Brakch N, Christen-Zaech 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;127:301-8.
13. Chimienti F, Hogg RC, Plantard L, Lehmann C, Brakch N, Fischer J, et al. Identification of SLURP-1 as an epidermal neuromodulator explains the clinical phenotype of Mal de Meleda. *Hum Mol Genet.* 2003;12:3017-24.
14. Charfeddine C, Mokni M, Ben Mousli R, Elkares R, Bouchlaka C, Boubaker S, et al. A novel missense mutation in the gene encoding SLURP-1 in patients with Mal de Meleda from northern Tunisia. *Br J Dermatol.* 2003;149:1108-15.
15. Proença N, Rotberg A, Todescan JH. Queratose palmoplantar com periodontopatia (papillon-lefevre). *An Bras Dermatol.* 1970;45:249-54.

---

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:**

**Fernanda Ayres de Moraes e Silva**  
**Av. Jockey Clube, 2662 / apto. 400 - Jockey**  
**Teresina PI Brasil**  
**Tel./fax: 11 8752 6189/3825 9968**  
**E-mail: fernandaayres@gmail.com**

Como citar este artigo/How to cite this article: Silva FAM, Cunha TVR, Boeno ES, Steiner D. Mal de Meleda: relato de 2 casos de ocorrência familiar. *An Bras Dermatol.* 2011;86(nº Supl 1):S100-3.