

Hiperkeratose epidermolítica: um seguimento de 23 anos de uso de retinoides orais*

Epidermolytic Hyperkeratosis: a follow-up of 23 years of use of systemic retinoids

Priscila Wolf Nassif¹

Letícia Fogagnolo³

Cinthia Janine Meira Alves⁵

Sadamitsu Nakandakari²

Letícia Arsie Contin⁴

Resumo: A hiperkeratose epidermolítica é uma forma de ictiose geralmente resistente a tratamentos tópicos. Relata-se um caso de paciente feminina, em acompanhamento na dermatologia desde 1978, com diagnóstico de hiperkeratose epidermolítica. Foi tratada inicialmente com queratolíticos, vitamina A oral, ácido tartárico e emolientes tópicos, porém sem melhora no quadro clínico, já que não haviam disponíveis outros tratamentos na época. Em 1986, com o advento dos retinóides orais, foi introduzido o etretinato, e em 1998, foi substituído pelo acitretin, apresentando excelente resposta terapêutica. No momento a paciente está em uso de acitretin 25 mg/dia, completando 23 anos de uso de retinóides orais, com mínimos efeitos adversos e melhora significativa na qualidade de vida.

Palavras-chave: Acitretina; Hiperkeratose epidermolítica; Retinóides

Abstract: Epidermolytic hyperkeratosis is a form of ichthyosis normally resistant to topical treatments. Female patient monitored since 1978 diagnosed with epidermolytic hyperkeratosis. Clinical examination showed generalized hyperkeratosis and scaling. Given that no other treatments were available at the time, the patient was initially treated with keratolytic, systemic vitamin A and moisturizers, with no improvement. In 1986, with the development of oral retinoids, etretinate was introduced. In 1998 this was replaced by acitretin. The patient is receiving 25 mg/day after 23 years of using oral retinoids. Significant improvement of the condition and patient's quality of life has been noted.

Keywords: Acitretin; Hyperkeratosis, epidermolytic; Retinoids

INTRODUÇÃO

Ictiose compreende um grupo heterogêneo de doenças de pele, cuja manifestação cutânea mais comum é a descamação.¹ A hiperkeratose epidermolítica, de transmissão autossômica dominante, tem prevalência de 1/200.000 indivíduos e em 50% dos casos ocorre mutação espontânea.²

É caracterizada por alteração na ceratinização, causada por uma falha na rede de queratinas 1 e/ou 10, conferindo fragilidade aos ceratinócitos, particularmente os da epiderme superior.²

Formas graves de ictiose são resistentes a trata-

mentos tópicos, mas os retinoides orais têm se mostrado uma modalidade de tratamento efetiva.¹

RELATO DO CASO

Paciente feminina, 48 anos, em acompanhamento na Dermatologia desde 1978, referia manchas eritematosas difusas e pele espessada ao nascimento, que evoluíram para bolhas e exulcerações. Ao exame físico inicial, apresentava hiperkeratose acentuada e descamação fina, generalizadas, mais proeminentes em joelhos, tornozelos e cotovelos (Figuras 1A e 1B). Não

Recebido em 26.10.2010.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 21.12.2010.

* Trabalho realizado no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Médica dermatologista titular SBD/AMB- Professora assistente de dermatologia do curso de medicina da Faculdade Uningá- Maringá (PR), Brasil.

² Médico dermatologista titular SBD/AMB- Preceptor da residência médica de dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) – Bauru (SP), Brasil.

³ Médica dermatologista titular da SBD/AMB. Pós-graduanda em dermatopatologia na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)- Campinas (SP), Brasil.

⁴ Médica dermatologista titular SBD/AMB. Pós-graduanda em cirurgia dermatológica na Faculdade de Medicina do ABC (FMABC).

⁵ Médica dermatologista titular da SBD/AMB. Clínica particular -Montes Claros – MG.

havia acometimento facial ou palmoplantar. O exame histopatológico foi compatível com o diagnóstico de eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa (Figura 2). Diversos tratamentos foram instituídos à época, como ácido salicílico tópico, corticosteroide tópico, hidratantes e vitamina A 50.000U/dia oral, porém, com resultados insatisfatórios. Em 1985, mudou-se o tratamento para ácido tartárico 5-7% tópico oclusivo em todo o corpo, com melhora parcial do quadro, porém, com irritação local. Em 1986, com o advento dos retinoides, foi introduzido o etretinato, na dose inicial de 50 mg/dia, que foi posteriormente reduzida a 10mg/dia. Em 1998, o etretinato foi substituído pelo acitretin, na dosagem 20mg/dia, com melhora importante da descamação e da hiperkeratose. Os exames laboratoriais de função hepática apresentaram discretas alterações durante todo o tratamento (TGO 21 e TGP 26 - setembro 2009), e os níveis lipídicos, pouco elevados (colesterol total 195 e triglicéridos 193 - setembro 2009), foram controlados com dieta. Em relação a efeitos colaterais clínicos, a paciente queixou-se apenas de queda de cabelo. Quanto ao risco de gestação e teratogenicidade, a paciente faz uso contínuo de anticoncepcional oral como forma de prevenção. Cintilografia óssea realizada em 2003 mostrou-se normal e Raio-x de coluna em 2009 não evidenciou alterações. No momento, a paciente está em uso de acitretin 25 mg/dia, completando 23 anos de uso de retinoides orais, com melhora importante do quadro clínico e da qualidade de vida.

DISCUSSÃO

A hiperkeratose epidermolítica é doença genética da ceratinização e, inicialmente, foi descrita sob a sinonímia de eritrodermia ictiosiforme congênita bolhosa.² Caracteriza-se por apresentar herança autossômica dominante, podendo ocorrer mutação espontânea em 50% dos casos. A falha na rede de queratinas 1 e/ou 10 confere fragilidade aos ceratinócitos, particularmente os da epiderme superior, caracterizando a

hiperkeratose epidermolítica.² Usualmente, apresenta-se ao nascimento com bolhas, eritema e descamação, evoluindo para hiperkeratose com ou sem eritrodermia associada.² A histopatologia é típica, destacando-se camada córnea intensamente espessada, com degeneração vacuolar na porção superior da epiderme.²

A maioria dos tipos de ictiose que apresenta descamação importante não melhora com cremes hidratantes ou queratolíticos.³ A qualidade de vida dos pacientes é gravemente afetada e o tratamento deve ser feito por toda a vida.³ O tratamento pode ser feito com retinoides, que controlam o crescimento e a diferenciação do tecido epitelial.^{3,4} É sabido que os retinoides afetam a expressão das ceratinas na epiderme humana, levando ao aumento de algumas ceratinas (K4, K6, K13 e K19), enquanto outras são diminuídas (K2e, K1 e K10) ou mostram pequena ou nenhuma resposta ao tratamento.⁵

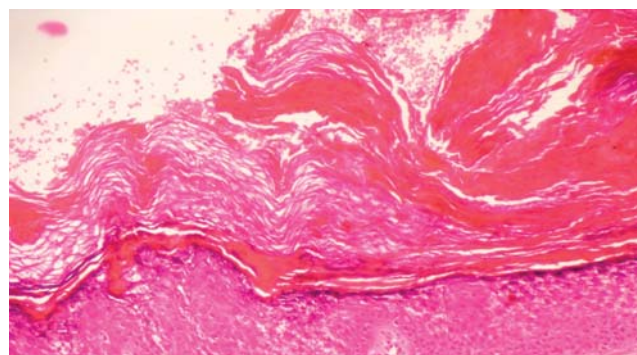
Nos dias atuais, o acitretin é o tratamento sistêmico mais efetivo para a maioria dos casos de ictiose grave.³ Entretanto, seus efeitos colaterais estão bem discutidos na literatura: alterações mucocutâneas (queilite, xerose, anormalidades das unhas, queda de cabelos - são dose-dependentes), toxicidade hepática (elevação reversível das transaminases e fosfatase alcalina), anormalidades dos lipídios séricos (triglicéridos e colesterol), e risco de teratogenicidade.^{3,4}

Os retinoides tópicos podem representar uma boa alternativa para evitar o tratamento sistêmico, apesar de não serem tão eficazes e apresentarem alto potencial de irritação local.³

Há muitos relatos sobre as alterações esqueléticas induzidas por retinoides.⁶ Em adultos, as anormalidades são idênticas à Hiperostose Esquelética Idiopática Difusa (DISH), que consiste em hiperostose espinhal e extraespinhal e calcificação dos tendões e ligamentos. Outras alterações incluem afinamento dos ossos longos e osteoporose.^{6,7} Em crianças, pode haver espessamento do periosteio, reabsorção óssea, estreitamento discal e fechamento prematuro das epí-



Figuras 1: A- Foto da esquerda: hiperkeratose e descamação fina, generalizadas, em 1985, com tratamento tópico. B- Foto da direita: melhora do quadro, em 2009, com uso de retinoide oral



Figuras 2: H.E. 10x. Hiperkeratose, papilomatose e discreta hiperplasia epitelial, com dissociação das células da camada espinhosa

fises.^{6,7} Entretanto, nenhum consenso foi estabelecido sobre a frequência e magnitude destes efeitos.^{6,7} Em um estudo recente, não houve relação entre a duração do tratamento com retinoides orais, ou a dose cumulativa e a prevalência e severidade da DISH, e alterações degenerativas e osteoporose.⁶ Portanto, não é recomendada uma rotina anual de radiografias da coluna vertebral durante o tratamento com retinoides.^{6,7} Deve-se apenas questionar o paciente sobre dor esquelética e restrição de mobilidade articular.⁶

Outros efeitos colaterais sistêmicos dos retinoides são dependentes da dose e do tempo de trata-

mento, como observado no quadro 1. Segundo Zhang e cols., num estudo com 28 pacientes de 1 a 13 anos tratados com acitretin na dose média de 0,86mg/kg/dia durante 2 a 36 meses, as alterações mais frequentes observadas foram: queilite, fragilidade cutânea, boca seca, alterações lipídicas e de função hepática e nenhum efeito ósseo ou no crescimento.⁸ Em contrapartida, uma pesquisa realizada por Mork e cols. com 3 pacientes, usando a medicação na dose de 0,5-0,75mg/kg dia por 22, 28 e 14 anos, observou-se hiperostose espinhal nos 3 casos.⁹ Estes achados são condizentes com os de Bondson e cols. que, em rela-

QUADRO 1: Pacientes com desordens de ceratinização tratados com acitretin e seus efeitos colaterais

Pacientes com desordens de ceratinização tratados com acitretin	Autores	Resultados	Efeitos colaterais
Estudo com 28 pacientes de 1 a 13 anos, tratados com acitretin na dose média de 0,86mg/kg/dia durante 2 a 36 meses	Xi-Bao Zhang, Quan Luo, Chang-Xing Li, Yu-Qing He e Xiao Xu (8)	- 23 casos cura - 5 casos de melhora do quadro	- Queilite 46,3% - Fragilidade cutânea 35,7% - Boca seca 21,4% - Alt.* lipídica 17,9% - Alt*. FA** 25% - Alt.* função hepática 21% - Nenhum efeito ósseo ou no crescimento
Estudo com 3 pacientes com 5, 6 e 15 anos, que usaram acitretin na dose de 0,75 a 0,8 mg/kg/dia por 9 a 28 meses	Xibao Zhang, Yuqing He, Hua Zhou, Quan Luo e Chang-Xing Li (1)	- Melhora significativa dos 3 casos	- Alt.* mucocutâneas nos 3 casos - Leves alterações hepáticas - Nenhum efeito ósseo ou no crescimento
Estudo com 3 pacientes, de 60, 69 e 45 anos, usando acitretin na dose de 0,5-0,75mg/kg/dia por 22, 28, 14 anos, respectivamente	Mork,NJ, Austad,J, Kolbenstvedt, A. (9)	- Melhora do quadro	- Hiperostose espinhal (coluna em bambu) nos 3 casos
Estudo com 2 pacientes: Caso 1- 75 anos, tratado com acitretin 25 mg/dia há 20 anos Caso 2- 26 anos, tratado com acitretin 25 mg/dia por 5 meses	Bondson, ML, Nystrom,AM, Gunnarson,U, Vahlquist,A (10)	- Caso 1: melhora parcial da ictiose e queratodermia - Caso 2: melhora da hiperkeratose	- Caso 1: hiperlipidemia controlada com Gemfibrozil e alt.* transitórias transaminases - Caso 2: Irritação cutânea
Paciente de 3 anos tratado com acitretin na dose de 1 mg/kg/dia por 6 meses	S Khandpur, R Bhat, M Ramam (11)	- Melhora das alt.* cutâneas e erosões corneanas	- Ausência de resposta na fotofobia e alopecia
Paciente de 10 dias (bebê arlequin), tratado com acitretin 1mg/kg/dia por 2 anos	Singh S, Bhura M, Maheshwari A, Kumar A, Singh CP, Pandey SS (12)	- Melhora da descação, do ectrópio e das contraturas após 1 mês de tratamento	- Exames laboratoriais e esqueléticos sem alterações

* Alt. = alteração

** FA= fosfatase alcalina

to de caso do uso do retinoide 25 mg/dia por 20 anos, observaram alterações lipídicas e de transaminases.¹⁰ Já em trabalhos com uso da medicação por período mais curto, de 6 meses a 2 anos, mesmo em dosagem mais elevada (1mg/kg/dia), não houve eventos adversos sistêmicos importantes.¹¹⁻¹²

A despeito de todos os possíveis efeitos colaterais dos retinoides descritos na literatura, a paciente relatada neste caso apresentou apenas leves alterações nos níveis lipídicos e de transaminases, além de queda de cabelo, reversíveis com dieta e redução da dose. Isto reforça a ideia de que, apesar de ser necessário o contínuo monitoramento, o uso de retinoides orais a longo prazo parece ser seguro e melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes. □

REFERÊNCIAS

1. Zhang X, He Y, Zhou H, Luo Q, Li C. Severe ichthyosis-related disorders in children: response to acitretin. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:118-22.
2. Sousa PF, Salas IR, Crisóstomo MCC, Oliveira EF, Azulay RD, Kac BK. Hiperkeratose epidermolítica em mosaico. *An Bras Dermatol.* 2003;78:477-81.
3. Verfaillie CJ, Vanhoutte FP, Blanchet-Bardon C, van Steensel MA, Steijlen PM. Oral liarozole vs. acitretin in the treatment of ichthyosis: a phase II/III multicentre, double-blind, randomized, active-controlled study. *Br J Dermatol.* 2007;156:965-73.
4. Tey HL, Theng TS. Acitretin induced bipedal edema. *J Dermatol.* 2006;33:372-4.
5. Virtanen M, Gedde-Dahl T Jr, Mörk NJ, Leigh I, Bowden PE, Vahlquist A. Phenotypic/genotypic correlations in patients with epidermolytic hyperkeratosis and the effects of retinoid therapy on keratin expression. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:161-70.
6. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, De Boo T, Hangx NM, Kuijpers AL, Van de Kerkhof PC. Prolonged treatment with oral retinoids in adults: no influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *Br J Dermatol.* 1996;134:71-6.
7. McMullen EA, McCarron P, Irvine AD, Dolan OM, Allen GE. Association between long-term acitretin therapy and osteoporosis: no evidence of increased risk. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:307-9.
8. Zhang XB, Luo Q, Li CX, He YQ, Xu X. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:221-8.
9. Mork NJ, Austad J, Kolbenstvedt A. Bamboo spine mimicking Bekhterev's disease caused by long-term acitretin treatment. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:452-3.
10. Bondeson ML, Nyström AM, Gunnarsson U, Vahlquist A. Connexin 26 (GJB2) mutations in two Swedish patients with atypical Vohwinkel (mutilating keratoderma plus deafness) and KID syndrome both extensively treated with acitretin. *Acta Derm Venereol.* 2006;86:503-8.
11. Khandpur S, Bhat R, Ramam M. Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome treated with acitretin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:759-62.
12. Singh S, Bhura M, Maheshwari A, Kumar A, Singh CP, Pandey SS. Successful treatment of harlequin ichthyosis with acitretin. *Int J Dermatol.* 2001;40:472-3.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Priscila Wolf Nassif

Rua Piratininga, 159 – Ap. 122 – Zona 1

Maringá PR Brasil

87013 100

E-mail: priwolf@gmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Nassif PW, Nakandakari S, Fogagnolo L, Contin LA, Alves CJM. Hiperkeratose epidermolítica: um seguimento de 23 anos de uso de retinoides orais. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4 Supl 1):S72-5.