

## Caso clínico

## Isotretinoína a dosis bajas en el tratamiento de la enfermedad de Darier-White

Bonilla-López S. C. (1) Tarango-Martínez V. (2)

(1) Residente 4to año de dermatología del Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" Secretaría de Salud Jalisco.

(2) Dermatólogo y micólogo; Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" Secretaría de Salud Jalisco.

### Resumen

La enfermedad de Darier-White es un trastorno autosómico dominante, caracterizado por un defecto de la queratinización provocado por una alteración en el metabolismo del calcio. Por ser una enfermedad relativamente rara, no existen guías para su manejo. Se presenta el caso de un paciente masculino de 36 años con diagnóstico confirmado tratado con isotretinoína oral a 0.2 mg/kg/día, con mejoría del 90% a los 4 meses de tratamiento, proponiendo así, que la isotretinoína a bajas dosis es una opción terapéutica efectiva y que minimiza la incidencia de efectos adversos.

**Palabras clave:** enfermedad de Darier-White, terapéutica, retinoides orales, isotretinoína oral.

### Abstract

Darier White's disease is an autosomal dominant disorder, characterized by abnormal keratinization, that is caused by an alteration in the calcium metabolism, because it is a relatively rare disease, no guidelines for its treatment do exist. We present the case of a 36 year old male patient, with diagnosis of DWD treated with oral isotretinoin (0.2 mg/kg/day) who showed a 90% improvement after four months of treatment, we propose that low dose isotretinoin is an effective therapeutic option that minimizes the incidence of side effects.

**Key words:** Darier-White's disease, therapy, oral retinoids, oral isotretinoin.

### Introducción

La enfermedad de Darier-White (EDW) fue descrita por primera vez en 1889 por el dermatólogo francés Jean Darier en el hospital Saint-Louis en París y al mismo tiempo de forma independiente por el profesor

de dermatología en la Universidad de Harvard James C. White.<sup>1</sup> Actualmente también se le conoce como disqueratosis folicular o queratosis folicular.

Es un trastorno autosómico dominante caracterizado por pápulas foliculares que forman placas hiperqueratósicas que afectan áreas sebóricas de piel cabelluda, rostro, escote y región interescapular.<sup>2</sup>

Es una enfermedad rara, con prevalencia estimada de 1 por 55,000 a 100,000 habitantes, e incidencia de 4 por millón en 10 años; con distribución mundial.<sup>3,4</sup>

Debido a la relativa infrecuencia de esta enfermedad, no existen guías de tratamiento establecidas. Se considera que el manejo debe ser diseñado individualmente. Aunque los tratamientos tópicos tienen beneficio limitado, los emolientes tienen un papel importante en la terapéutica. Los retinoides orales son actualmente el tratamiento de elección en los casos graves, pero muchos pacientes prefieren vivir con la enfermedad, que presentar los efectos adversos de éstos.<sup>5</sup>

### Caso clínico

Paciente masculino de 43 años, originario y residente de Guadalajara, Jalisco, México; que consulta por la presencia de lesiones en el cuerpo desde los 8 años de edad, las cuales inician como "granos" duros y rojos que posteriormente se vuelven café. Durante su adolescencia las lesiones se exacerban y se vuelven pruriginosas, se aplicó múltiples tratamientos tópicos sin mejoría. 4 años previos a su consulta aumenta el número de lesiones con inflamación, salida de secreción amarillenta y fetidez. No refiere antecedentes familiares ni personales de importancia. A la exploración física se trata de una dermatosis generalizada que afecta cuello, tórax en su cara anterior (figura 1),



Figura 1



Figura 2



Figura 3

extremidades superiores e inferiores (figura 2), así como las primeras láminas ungueales de ambos pies (figura 3), constituida por múltiples pápulas poligonales, de color café que confluyen formando placas hiperqueratósicas de aspecto verrugoso, algunas con costras sero-hemáticas, onicolisis e hiperqueratosis subungueal; de evolución aparente crónica.

Se le realizó biopsia y estudio histopatológico que evidenció hiperqueratosis, acantosis, hendiduras epidérmicas con células acantolíticas y cuerpos redondos, con lo que se llega al diagnóstico de EDW.

La biométrica hemática completa, pruebas de función hepática y perfil lipídico con resultados normales.

Se inició manejo con polvos sulfatados para lesiones de miembros inferiores e isotretinoína oral a dosis de 0.20 mg/kg/día, con la cual se logró una mejoría del 30% en el primer mes y del 90% a los 4 meses de tratamiento. Se envía a consejería genética para seguimiento.

### Discusión

La enfermedad de Darier-White (EDW) es un trastorno autosómico dominante; se caracteriza por alteraciones de la queratinización de la epidermis, uñas y mucosas. Por lo general, sigue un curso crónico con exacerbaciones y remisiones. Los signos aparecen a partir de los 11 años, aunque la mayoría de los pacientes presenta lesiones en la tercera y cuarta décadas de la vida, con similar incidencia en ambos sexos.<sup>6</sup>

Dependiendo de los estudios la prevalencia puede variar de 1 en 100,000 en Dinamarca, 1 en 55,000 o 1 en 36,000 en Inglaterra.<sup>1,7</sup> Afecta a hombres y mujeres por igual. Aunque es un trastorno autosómico dominante de expresión completa, pueden darse casos esporádicos, sin antecedentes familiares de la enfermedad.<sup>7</sup>



En 1993 el gen de la enfermedad de Darier se vinculó al cromosoma 12q23-24.1, pero investigaciones en 1999 identificaron como causante de la enfermedad al gen ATP2A2; este gen codifica la isoforma 2 de la enzima adenosintrifosfata (ATPasa) de calcio del retículo sarcoplásmico/endoplásmico (SERCA2), el cual constituye una bomba de calcio que transporta a éste desde el citosol hacia la luz del retículo endoplásmico (RE).<sup>7,8,9</sup>

La bomba SERCA desempeña un papel clave en la señalización del calcio; ya que se encarga de llenar nuevamente al RE de este elemento; este último, es considerado como el principal depósito intracelular de calcio. Este ion desencadena la alternancia entre la proliferación y diferenciación de queratinocitos y es necesario para el ensamblaje de los desmosomas y las uniones adherentes.<sup>7,8,9</sup>

La acantolisis en la enfermedad de Darier se asocia con diferentes grados de disqueratosis. La pérdida de los desmosomas lleva a una apoptosis caracterizada por desprendimiento celular de los queratinocitos. Existe una hipótesis en la cual esta apoptosis puede ser secundaria a una alteración en la actividad del transporte de calcio, que se apoya en que con la inhibición de la bomba de SERCA se induce la apoptosis en células epiteliales.<sup>4,10</sup>

Se han reportado numerosas variantes clínicas de la enfermedad entre las cuales se incluyen a la variedad unilateral caracterizada por lesiones ipsilaterales en el cuerpo;<sup>11</sup> una variedad localizada en la cual se ve afectada una región limitada del cuerpo<sup>12</sup> y una variedad segmentaria que exhibe un patrón zosteriforme<sup>13</sup> además se ha reconocido una forma más reciente en un patrón de mosaicismo con afectación periférica de la enfermedad en la cual la radiación ultravioleta B (UVB) podría jugar un rol adicional en su patogenia.<sup>14</sup> La forma generalizada es la más común y las variedades localizadas representan aproximadamente el 10% de los casos.<sup>4</sup>

En el tratamiento, *-aunque no existe un consenso-*, en la mayoría de la literatura se menciona que la asignación de la modalidad terapéutica dependerá según se considere su gravedad como: leve, moderada o severa, reservándose el tratamiento sistémico para la última. Según las variedades clínicas antes mencionadas es el médico el que debe de considerar en qué grupo entra el paciente según el grado de afectación. El cual según los autores proponemos se haga tomando en cuenta la superficie corporal afectada, pero también el grado de afectación en la calidad de vida los pacientes.

En el tratamiento se incluyen medidas generales tales como el uso de ropa de algodón, fresca y delgada, no ajustada, evitar la exposición al sol y el uso de fotoprotectores inadecuados; además se recomiendan sustitutos del jabón y emolientes que contengan urea, ácido láctico que reducen la descamación e irritación.<sup>5,7</sup>

No existen estudios que respalden la corticoterapia tópica; sin embargo, al parecer son ampliamente usados, pero pocos pacientes responden bien; pueden utilizarse como una alternativa para aliviar la inflamación o irritación producida por retinoides tópicos que se usan como otra modalidad de tratamiento.<sup>7</sup>

El primer caso de EDW tratada con retinoides tópicos fue reportado por Fulton y col., en 1968, usando vitamina A tópica (ácido retinoico).<sup>15</sup>

Los retinoides tópicos utilizados son: isotretinoína, tretinoína, tazaroteno y adapalene. Burge y col., en 1995, reportaron que el gel de isotretinoína al 0.05% fue efectivo en 6 de 11 pacientes cuando se trató en una porción de piel de prueba por 3 meses, observaron mejoría de la hiperqueratosis y de las pápulas; la piel tratada mostraba eritema de leve a moderado en la mayoría de los pacientes. La irritación fue severa en 3 de los pacientes. Sin embargo concluyen que la isotretinoína tópica puede ser una alternativa eficaz en pacientes con enfermedad leve.<sup>16</sup>

En general, los retinoides tópicos son útiles en algunos casos leves, moderados o localizados de la enfermedad. La isotretinoína y el ácido retinoico son probablemente los más efectivos pero causan más irritación. Los retinoides más nuevos y selectivos causan menos efectos adversos pero pueden ser menos efectivos; sin embargo la evidencia se basa sólo en anécdotas.<sup>7</sup>

Los retinoides orales (etretinato, acitretina e isotretinoína) son el tratamiento de elección para enfermedad de Darier generalizada o severa. Los retinoides sistémicos tienen una acción antiproliferativa y normalizan la diferenciación en epidermis, modulan e inducen la expresión de factores de crecimiento y actúan hacia la normalización del epitelio hiperproliferante. La estimulación de la proliferación de los queratinocitos se expresa por la inducción de la adenosina monofosfato cíclica (AMPC), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), proteína quinasa C y factor transformador de crecimiento alfa (TGF- $\alpha$ ). Por otro lado la acción de regulación inhibitoria del crecimiento celular está dada por la inhibición de la unión del factor de crecimiento epidérmico a sus receptores, mediado por el factor de crecimiento  $\beta_2$  (TGF- $\beta_2$ ). Además



producen reducción de los tonofilamentos, disminución de la cohesividad de los corneocitos, alteración de la permeabilidad en la función de membrana y un aumento en la pérdida de agua transepidérmica, lo que se manifiesta en el efecto queratolítico de los retinoides en los trastornos hiperqueratósicos.<sup>17,18</sup>

Por todos estos efectos mejoran la piel en el 90% de los pacientes, reducen la hiperqueratosis y aplanan las pápulas, pero desafortunadamente tiene una alta incidencia de efectos adversos que en algunas ocasiones obliga a suspenderlos. Los efectos relacionados a la dosis incluyen, resequedad e irritación de las mucosas y rara vez en la piel, (xerosis, xerosis labial, xeroftalmia, epistaxis, fragilidad de la piel y prurito), estos efectos pueden ser tan severos que comprometen su continuidad. Los retinoides pueden elevar los triglicéridos y el colesterol causando anomalías de la función renal. Se debe monitorizar la función hepática y los valores de los lípidos plasmáticos durante el tratamiento.<sup>7</sup>

Un estudio multicéntrico de 104 pacientes estudió el uso de isotretinoína en períodos cortos y largos. Se comenzó con una dosis de 0.5 mg/kg/día, ajustándola según los síntomas. Después de 1-4 semanas de tratamiento el 70% de los pacientes mostró mejoría. Se consideró inefectiva solo en 5 de los 104 pacientes.<sup>19</sup>

Eimer y colaboradores reportaron el caso de un masculino de 16 años con enfermedad de 10 años de evolución que fue tratado inicialmente con una dosis de isotretinoína de 0.4 mg/kg/día que rápidamente fue subida a 0.7 mg/kg/día por un período de 6 meses con buena respuesta clínica y sin efectos adversos. Este es el único caso encontrado en la literatura actual con dosis iniciales de isotretinoína menores de 0.5 mg/kg/día. En el artículo no se menciona por cuánto tiempo se mantuvo esta dosis reducida, ni porqué decidieron aumentarla posteriormente.<sup>20</sup> A pesar de conocer casos anecdóticos con manejo de isotretinoína a dosis bajas en pacientes con EDW con buena evolución, no encontramos literatura médica en la búsqueda intencionada en archivos y acervos bibliográficos.

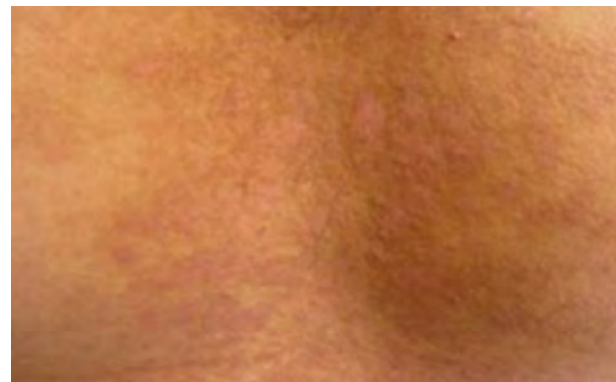
La única evidencia disponible para apoyar la efectividad de la isotretinoína usada a baja dosis es en casos de acné; en los años recientes varios estudios han demostrado que regímenes a bajas dosis pueden ser más preferibles en cuanto a reducción de efectos adversos relacionados a la dosis y a mayor apego al tratamiento por parte del paciente.<sup>21,22,23</sup>

La isotretinoína se reporta efectiva, pero su uso es limitado por sus posibles efectos adversos y en ocasiones por su costo. Debido a la situación económica de nuestro paciente, se trató con dosis bajas de 0.2mg/kg/día, demostrando ser efectiva y con menos efectos secundarios en 4 meses de tratamiento (Fig.4).

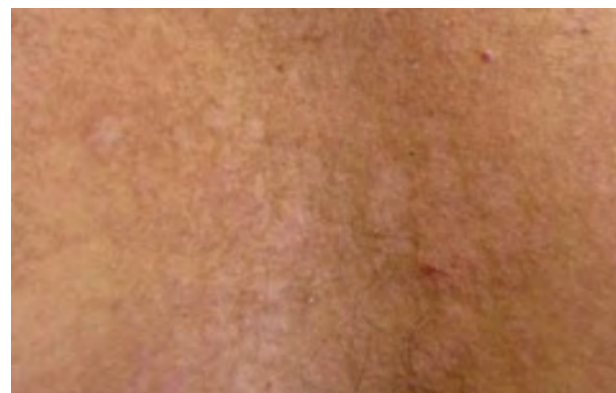
**Figura 4**



**a) antes de tratamiento**



**b) 4 meses**



**c) 7 meses**

### Otras modalidades terapéuticas

Abe y colaboradores, reportaron un caso tratado con loción de tacalcitol y fotoprotector exitosamente, en el cual las lesiones resolvieron al cabo de 5 meses y se mantuvieron así al cabo de 1 año de seguimiento. Los análogos de la vitamina D3 inhiben la hiperproliferación de los queratinocitos, regulan su diferenciación en epidermis y en algunos casos inhiben la inflamación. Estas acciones pueden contribuir a la supresión de las lesiones en la EDW.<sup>24</sup>

Kittridge y colaboradores reportaron el caso de una paciente femenina con enfermedad de Darier refractaria a tratamiento convencional con lesiones en 75% de su superficie corporal con terapia de haz de electrones que inicio con terapia en los pliegues inframamarios con dosis total de 2000 cGy en 10 fracciones usando electrones de 6-MeV con bolos de 1-cm. La paciente presentó dermatitis severa en los sitios tratados que posteriormente resolvió con resolución completa de las lesiones que se mantuvieron por 18 meses. Por lo que la terapia con haz de electrones debe utilizarse sólo en casos complicados refractarios a otros tratamientos y no debe usarse en áreas extensas, valorando siempre riesgo/beneficio.<sup>25</sup>

Se han reportado casos en los que la terapia fotodinámica ha sido efectiva. El mecanismo por el cual actúa en la EDW se desconoce, se cree que la permeabilidad aumentada de las células acantolíticas resulta en aumento de la penetración del agente fotosensibilizador en las células afectadas, lo que resulta en su muerte celular.

Avery y col., reportó un caso de una paciente femenina de 30 años con enfermedad refractaria a tratamiento tópico

y en la que no se uso retinoides orales porque deseaba un embarazo en los próximos años, que se manejó con terapia fotodinámica en la que se presentó sólo leve inflamación que resolvió al cabo de 2 semanas. Se logró mejoría significativa de las lesiones después de dos tratamientos y se mantuvo libre de lesiones al cabo de 27 meses de seguimiento. Existen sólo otros dos reportes en la literatura con este tipo de terapia, se reportó una serie de casos de 7 pacientes con EDW tratados con terapia fotodinámica, en los que se reportó eritema, exudación y malestar leve que duró de 2-3 semanas y en los que se mostró mejoría significativa con seguimiento de 6 meses hasta 3 años en algunos casos.<sup>26</sup>

Por la baja prevalencia de la enfermedad, no existe un esquema de tratamiento estandarizado, y sólo se registran casos aislados con diversos tratamientos que van desde emolientes, esteroides, retinoides tópicos y orales e incluso cirugía.

### Conclusiones

La enfermedad de Darier-White es infrecuente. En aquellos que la padecen afecta la calidad de vida del paciente por lo cual es importante controlarla con medicamentos eficaces, que no causen más daño que beneficio. La humectación, el aseo y la lubricación son de vital importancia debido a la cronicidad del padecimiento y por el mantenimiento que debe de llevarse en los pacientes. La isotretinoína oral a bajas dosis pueden ser una buena opción terapéutica incluso en fases agudas minimizando de esta manera los efectos secundarios. Si la economía del paciente lo permite, el tratamiento puede darse a largo plazo como mantenimiento, siempre y cuando sea supervisada por dermatólogo altamente capacitado.

### Referencias bibliográficas

1. Bologna J, Jirizzo J, Rapini R., *Darier disease and Hailey-Hailey disease*. Dermatology, second edition, Spain, Elsevier Limited; 2008.
2. Lequio M, Garrido M, Giavino G, Vigovich F, Choueala E, *Enfermedad de Darier diseminada*. Dermatol. Argen 2011; 17(6):470-473.
3. Arenas R, *Enfermedad de Darier*, *Dermatología Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. Cuarta edición, México, McGrawHill, 2006, P. 324.
4. Koch C, *Enfermedad de Darier-White clásica y lineal*. Rev. Argent. Dermatol 2009;90: 142-151.
5. Burge S, *Management of Darier's disease*. Clinical and Experimental Dermatology 1999; 24: 53-56
6. Eimer L, Lagodin C, Bonavia P, Stringa M, Rébora I, Anaya J, *Enfermedad de Darier-White tratada con isotretinoína oral*. Arch. Argent pediatr 2011; 109(4):e63-e66.

7. Cooper S, Burge S, *Darier's Disease*. Epidemiology, Pathophysiology and Management, Am J Clin Dermatol 2003; 4(2):97-105.
8. Dhitavar J, Fairclough R, Hovnanian A, Burge S, *Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease*. British Journal of Dermatology 2004; 150: 821-828.
9. Klaus W, Goldsmith L, Katz S, *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. Seventh edition, New York, McGrawHill;2008.
10. Sakuntabhai A, Ruiz V, Carter S, Jacobsen N, Burge S, Monk S y colaboradores, Mun. *Mutations in ATP2A2, encoding a Ca<sup>2+</sup> pump, cause Darier disease*. Nat Genet 1999; 21 (3): 271-277.
11. Cox N. *Unilateral Darier disease with contralateral renal agenesis*. Arch Dermatol 1998; 134: 634-635.
12. O'Malley MP, Haake A, Goldsmith L, Berg D. *Localized Darier disease. Implications for genetic studies*. Arch Dermatol 1997; 133: 1134-1138.
13. Sakuntabhai A, Dhitavat J, Burge S, Hovnanian A. *Mosaicism for ATP2A2 mutations causes segmental Darier's disease*. J Invest Dermatol 2000; 115: 1144-1147.
14. Masatoshi A, Yasuda M, Yokoyama Y, Ishikawa O. *Successful treatment of combination therapy with tacalcitol lotion associated with sunscreen for localized Darier's disease*. Journal of Dermatology 2010; 37: 718-721
15. Fulton J, Gross P, Cornelius C, et al. *Darier's disease: treatment with topical vitamin A acid*. Arch. Dermatol 1968; 98 (4): 396-9
16. Burge S, Buxton P. *Topical isotretinoin in Darier's disease*. Br J Dermatol 1995; 133:924-928.
17. Griffiths C, Dabalsteen e, Voorhees J. *Topical retinoic acid changes the epidermal cell surface glycosylation pattern towards that of a mucosal epithelium*. Br J Dermatol 1996; 134:431-6.
18. Desai A, Kartono F, Del Rosso J. *Systemic Retinoid Therapy: A status report on optimal use and safety of long-term therapy*. Dermatol Clin 2007 25 185-193
19. Dicken CH, Bauer EA, Hazen PG, et al. *Isotretinoin treatment of Darier's disease*. J Am Acad Dermatol 1982; 6 (4): 721-6
20. Eime L, Lagodin C, Bonavia P, Stringa M, Rébora I anaya J. *Enfermedad de Darier-White tratada con isotretinoína oral*. Arch Argent Pediatr 2011;109(4):e63-e66 / e63
21. Boyraz N, Kocyigit M. *Comparision of the efficacies of intermittent and continuous low-dose isotretinoin regimens in the treatment of moderate acne vulgaris*. Int. J. Dermatol 2013, 52:1265-1267.
22. Amichi B, Shemer A. *Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris*. J am Acad Dermatol 2006; 54: 644-646
23. Mandeku-Lefaki I, Delli F, Teknetzis A. *Low Dose schema of isotretinoin in acne vulgaris*. Int. J. Clin Pharmacol Res 2003; 23: 41-46.
24. Abe M, Yasuda M, Yokoyama Y, Ishikawa O, *Successful treatment of combination therapy with tacalcitol lotion associated with sunscreen for localized Darier's disease*. Journal of Dermatology 2010; 37: 718-721.
25. Kittridge A, Wahlgren C, Fuhrer R, Zirwas M, *Treatment of recalcitrant Darier's disease with electron beam therapy*. Dermatologic Therapy, Vol. 23, 2010, 302-304
26. Avery H, Hughes B, Coley C, Cooper H, *Clinical improvement in Darier's disease with photodynamic therapy*. Australasian Journal of Dermatology (2010) 51, 32-35.89 32

