

Seguimiento del tratamiento con retinoides en niños con trastornos importantes de la queratinización

Lourdes Pardo, Antonio Torrelo y Antonio Zambrano

Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

Resumen.—*Fundamento:* los retinoides sistémicos son los fármacos de elección en el tratamiento de los trastornos graves de la queratinización.

Objetivo: revisar la eficacia y los efectos secundarios del tratamiento con retinoides a largo plazo en niños con trastornos de la queratinización.

Métodos: revisión retrospectiva del seguimiento de doce niños (cinco hombres y siete mujeres) con trastornos de la queratinización y tratados con retinoides orales (etretinato y/o acitretín) durante períodos de tiempo variables entre 7 y 68 meses.

Resultados: todos los pacientes excepto uno mostraron mejoría de su enfermedad. Los efectos secundarios comunes (queilitis y sequedad cutánea) fueron casi constantes. Se produjeron elevaciones de las transaminasas en cinco pacientes, que se controlaron al pasar el tiempo o reducir la dosis. No se produjeron efectos secundarios óseos directamente atribuibles a la medicación.

Conclusiones: los retinoides orales son eficaces y seguros en el manejo a largo plazo de los trastornos de la queratinización en los niños.

Palabras clave: acitretino, eritrodermia ictiosiforme, etretinato, ictiosis, niños.

Pardo L, Torrelo A, Zambrano A. Seguimiento del tratamiento con retinoides en niños con trastornos importantes de la queratinización. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(3):190-4.

FOLLOW-UP OF CHILDREN WITH SEVERE DISORDERS OF KERATINIZATION UNDER RETINOID THERAPY

Abstract.—*Background:* systemic retinoids are the first choice drugs for the treatment of severe disorders of keratinization.

Aims: to review the clinical efficacy and adverse effects of the long-term oral retinoid treatment in children with disorders of keratinization.

Methods: a retrospective review of the follow-up of 12 children (5 male, 7 female) with disorders of keratinization under oral retinoid therapy with etretinate and/or acitretin for 7-68 months.

Results: all but one patients improved from baseline. Common adverse effects (cheilitis, dry skin) were almost constant. Five patients experienced an increase in liver enzymes, which subsided with time or after dose reduction. No osseous adverse effects due to treatment were noted.

Conclusions: oral retinoids are safe and effective in the long-term management of disorders of keratinization in children.

Key words: acitretin, ichthyosiform erythroderma, etretinate, ichthyosis, children.

INTRODUCCIÓN

Los retinoides sistémicos son los fármacos de elección en el tratamiento de los trastornos importantes de la queratinización. Se ha publicado mucho acerca de ellos, tanto de la isotretinoína^{1,2} y del etretinato³ como del último retinoide sintetizado, el acitretín⁴. Gran parte de estos estudios se centran en los efectos secundarios de los retinoides^{1,2,5}, fundamentalmente a nivel óseo. Los trabajos referentes a niños⁶⁻⁸ son menos numerosos y a veces algo contradictorios. Aportamos nuevos datos sobre el uso de retinoides en edades pediátricas.

Correspondencia:
Antonio Torrelo. Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.
Aceptado el 20 de octubre de 2001.

PACIENTES Y MÉTODOS

Hemos revisado un total de doce niños (siete mujeres y cinco hombres) con diferentes trastornos importantes de la queratinización que recibieron o están actualmente en tratamiento con retinoides sistémicos: un primer grupo tratado sólo con etretinato, un segundo grupo sólo con acitretino y un último grupo en que se cambió el etretinato inicial por acitretino. Los diagnósticos de los pacientes son: eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa (EICNA) (cinco casos), ictiosis laminar (IL) (cuatro casos, uno de los cuales se asociaba a tricotodistrofia y otros 2 eran hermanos [casos 7 y 8]), hiperqueratosis epidermolítica generalizada (dos casos) y paquioniquia congénita (PC) (un caso).

En el estudio hemos obtenido los siguientes datos de cada paciente: diagnóstico, tipo de retinoide utilizado y edad al comienzo del tratamiento, duración del mismo (meses), dosis inicial según peso, grado de mejoría clínica, y efectos secundarios clínicos, de labo-

TABLA 1. DATOS EN LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON RETINOIDES

Caso n.º	Diagnóstico	Edad al inicio del tratamiento (años)	Retinoide	Duración del tratamiento (meses)	Dosis inicial (mg/kg/d)
1	EICNA	3	Acitretino	54	0,41
2	EICNA	6	Acitretino	60	0,83
3	EICNA	2	Acicetrino	16	0,5
4	EICNA,	5	Etretinato, acitretino	58	1
5	EICNA	13	Etretinato	68	0,62
6	IL	13	Acitretino	54	0,65
7	IL	7	Acitretino	64	0,5
8	IL	4	Acitretino	46	0,66
9	IL (tricodistrofia)	15	Acitretino	19	0,52
10	HEG	7	Acitretino	7	0,45
11	HEG	6	Etretinato	11	0,5
12	PC	2	Etretinato, acitretino	56	0,9

EICNA: eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa; IL: ictiosis laminar; HEG: hiperqueratosis epidermolítica generalizada; PC: paquioniquia congénita.

ratorio (incluyendo pruebas de función hepática, colesterol y triglicéridos) y radiológicos (seguimiento mediante serie ósea).

RESULTADOS

La edad de nuestros pacientes al inicio del tratamiento con retinoides osciló entre los 2 y los 15 años,

siendo la edad media de 7 años (tabla 1). Unos fueron tratados con etretinato solamente (casos 5 y 11), otros sólo con acitretino (casos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10) y sólo dos recibieron primero etretinato y después acitretino (casos 4 y 12). En el momento actual la duración del tratamiento se sitúa entre los 7 y los 64 meses, con una media de 42,7 meses. La dosis inicial de retinoide fue de 0,41 a 1 mg/kg/día, según la importancia del trastorno (tabla 1).

En todos los casos tratados, excepto en dos (casos 1 y 11), se observó una mejoría evidente, siendo realmente llamativa en la mayoría de los niños con IL y EICNA (tabla 2). Todos los enfermos aquejaron sequedad mucocutánea, en forma de queilitis (todos los casos) o de xeroftalmia (caso 12). Otras manifestaciones fueron fragilidad cutánea y fisuras en los casos 4 y 5, y sensación de prurito en los casos 7 y 10, aunque el caso 7 tenía antecedentes de dermatitis atópica por lo que este hallazgo es más difícil de valorar.

En cuanto a los datos de laboratorio, en 3 casos se apreció un discreto aumento de las transaminasas (GPT en los pacientes 7 y 8, GPT y GOT en el 6). Los triglicéridos también se elevaron ligeramente en el caso 6. En otros dos casos (4 y 11) el aumento de las transaminasas fue más importante. En el primero se controló disminuyendo la dosis a la mitad (0,5 mg/kg/d) y en el segundo se decidió suspender el retinoide por falta de respuesta.

Se realizaron estudios radiológicos (serie ósea) en nueve de los doce niños incluidos en este trabajo, dado que los casos 3 y 10 no llevan tiempo suficiente de tratamiento, y el caso 11 abandonó el tratamiento antes de llegar a efectuarse las pruebas radiológicas de control.

TABLA 2. RESULTADOS Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO CON RETINOIDES

Caso n.º	Diagnóstico	Resultado	ES clínicos	ES laboratorio	ES radiológicos
1	EICNA	+	Queilitis	N	N
2	EICNA	++/+++	Queilitis	N	N
3	EICNA	+++	Queilitis	N	NR
4	EICNA	+++	Sequedad y fragilidad cutánea, fisuras	Moderado ↑ GPT y GOT	Fibroma óseo no osificante (tibia derecha)
5	EICNA	++	Sequedad y fragilidad cutánea, fisuras	N	Escoliosis con nódulos de Schmorl
6	IL	++	Queilitis	Ligero ↑ GPT, GOT y triglicéridos	N
7	IL	+++	Sequedad, prurito (?)	Ligero ↑ GTP	N
8	IL	+++	Queilitis	Ligero ↑ GPT	N
9	IL (tricodistrofia)	+++	Queilitis	N	N
10	HEG	++	Sequedad, prurito	N	NR
11	HEG	0	Queilitis	Moderado ↑ GPT y GOT	NR
12	PC	++	Queilitis, xeroftalmia	N	N

ES: efectos secundarios; 0: ninguna mejoría; +: mejoría leve; ++: moderada; +++: intensa; N: normal; NR: no realizado. EICNA: eritrodermia ictiosiforme no ampollosa; IL: ictiosis laminar; HEG: hiperqueratosis epidermolítica generalizada; PC: paquioniquia congénita.

En seis de los niños no se halló ninguna anomalía ósea. El caso 8, previamente al tratamiento, mostró una edad ósea retrasada. En el caso 4 se informó de la presencia de un fibroma óseo no osificante en la tibia derecha, mientras que en el caso 5 la paciente tenía una ligera escoliosis con nódulos de Schmorl en el segmento de D5 a D10. Dichas alteraciones se observaron a los 3 y 4 años del comienzo del tratamiento, respectivamente. Los pacientes estaban asintomáticos y ambos habían estado con etretinato y el caso 4 también con acitretino.

DISCUSIÓN

Dentro de los retinoides que se han llamado de segunda generación o aromáticos, los más significativos y eficaces en el tratamiento de la psoriasis y los trastornos graves de la queratinización son el etretinato y su principal metabolito, el acitretino⁹. Se han realizado múltiples investigaciones acerca de estos compuestos, incluyendo el posible mecanismo de actuación que tendría el etretinato a nivel cutáneo, concretamente en la diferenciación epidérmica y los cambios histológicos que provocaría¹⁰. El acitretino presenta una ventaja con relación al etretinato, y es que al ser menos lipofílico se acumula menos en el tejido adiposo, aunque parte del acitretino se transforma en etretinato^{11, 12}. Por esta razón el riesgo de teratogenicidad de ambos compuestos es similar. En nuestra serie se llegaron a tratar 4 pacientes con etretinato, en uno se retiró por no responder y en otro fue sustituido a los pocos meses por acitretino.

En este trabajo la respuesta terapéutica fue variable según los casos y la intensidad del cuadro, pero en la mayoría de los pacientes se obtuvo una evolución favorable (tabla 2). Solamente el caso 11 no mejoró lo más mínimo, por lo que después de 11 meses de tratamiento con etretinato éste se suspendió. Los resultados más evidentes y espectaculares se lograron en los niños con IL y EICNA. Existe bastante conformidad entre los diferentes autores^{4, 9, 13, 14} en que son los pacientes con IL y EICNA los que más se benefician de la terapia con retinoides. En otras formas de ictiosis, en cambio, como en las neonatales tipo bebé colodión o feto arlequín estos tratamientos resultan poco satisfactorios en general¹⁵, aunque hay algún caso publicado con franca mejoría tras la toma de etretinato¹⁶.

El intervalo de dosis inicial empleado en nuestros pacientes está entre 0,4 y 1 mg/ kg/ día. Ciertos autores recomiendan en niños con trastornos graves de la queratinización una dosis inicial aproximada de retinoide de 0,5 mg/ kg/ día⁴, mientras que otros actúan con un intervalo que va de 0,5 a 1 mg/ kg/ día³. De cualquier modo hay que recordar que a la hora de instaurar una pauta de tratamiento tendremos que tener

en cuenta tanto la gravedad del trastorno como la respuesta esperada.

Se ha puesto de manifiesto en muchos estudios que el acitretino es igual de eficaz que el etretinato^{11, 14}. Nuestra experiencia apoya dicha afirmación, y tampoco hemos encontrado diferencias significativas en cuanto a la evolución entre los pacientes tratados con uno u otro fármaco, lográndose en ambos grupos resultados totalmente superponibles.

Aunque sabemos que el efecto beneficioso de los retinoides sólo se mantiene mientras se mantenga el tratamiento¹⁴, existen circunstancias que pueden mejorar las manifestaciones clínicas de algunos trastornos de la queratinización. En los casos 7 y 8, por ejemplo, se retiró el acitretino durante los meses de verano, aunque pasado este tiempo se tuvo que reinstaurar el retinoide. A pesar de las esperadas recaídas algunos autores recomiendan la terapia intermitente con retinoides en un intento de reducir los efectos secundarios a largo plazo e incluso la regresión de las alteraciones óseas en estadio muy precoz⁹.

Los efectos secundarios observados en nuestros pacientes se encuentran reflejados en la tabla 2. En general la tolerancia de los retinoides fue muy buena. En cuanto a los efectos secundarios clínicos, fue la sequedad cutánea leve o moderada, y concretamente la queilitis, el más frecuente (100%), al igual que en todas las series publicadas. Otras manifestaciones que pudimos apreciar fueron fragilidad cutánea, fisuras y prurito. Además de éstas se han descrito otras reacciones adversas, como alopecia tanto parcheada¹⁷ como difusa³, conjuntivitis o artromialgias¹¹. En ningún paciente fue necesaria ni la suspensión ni la disminución de la dosis a causa de estos efectos que en todo momento fueron de leves a moderados y que a medida que pasaba el tiempo eran mejor tolerados. En alguna ocasión, sin embargo, la afectación puede ser muy marcada, como en el caso publicado de un niño con un prurito intratable que obligó al abandono del tratamiento¹⁸.

Las alteraciones analíticas que observamos en cinco de los doce casos correspondían a los niveles de transaminasas (GPT, GOT) y/ o triglicéridos. En los tres casos en los que la elevación fue ligera, los valores llegaron a normalizarse a los pocos meses de tratamiento, hecho ya reflejado previamente por algunos autores¹⁹. De los dos casos en que la elevación fue más marcada, en uno se retiró el retinoide por falta de respuesta y en el otro la alteración se controló disminuyendo la dosis (de 1 a 0,5 mg/ kg/ día de etretinato).

Sin duda, la mayor preocupación al instaurar un tratamiento con retinoides orales, especialmente en niños, es la repercusión ósea a largo plazo. Se han descrito alteraciones óseas tras dosis altas de ácido 13-cis-retinoico (> 2 mg/ kg/ día)^{6, 20, 21}, presentes incluso

antes de finalizar el primer año de tratamiento¹. También se ha encontrado toxicidad ósea en pacientes tratados durante años con etretinato^{7,8} (tanto a dosis de 2 mg/ kg/ día como inferiores a 1 mg/ kg/ día). Algunas de las anomalías óseas más frecuentes han sido hiperostosis, calcificaciones de tendones y ligamentos¹, osteoporosis, engrosamientos periósteos^{8,17,22}, cierre epifisario precoz y retraso del crecimiento^{6,7}. En uno de nuestros pacientes se observó un fibroma óseo no osificante y en otro una escoliosis, esta última descrita también previamente²², con pequeñas zonas de osteoporosis (nódulos de Schmorl). El primero tuvo una dosis inicial de etretinato de 1 mg/ kg/ día que al poco tiempo se redujo a la mitad por aumento de las transaminasas. Después de llevar 3 meses con esta dosis se pasó a 0,7 mg/ kg/ día de acitretino. El otro caso estuvo con aproximadamente 0,6 mg/ kg/ día de etretinato durante todo ese tiempo. Dichas alteraciones aparecieron a los 3 y 4 años de tratamiento, respectivamente, y probablemente no estén en relación con el tratamiento con retinoides.

Para otros autores el uso de retinoides a dosis inferiores a 1 mg/ kg/ día no produce ninguna reacción adversa a nivel óseo, o por lo menos ninguna de importancia clínica o que repercuta en el crecimiento del niño^{3,17,23-25}. Incluso el retraso de crecimiento que presentan a veces podría deberse a su enfermedad crónica, y podría mejorarse gracias a la terapia con retinoides²⁶. El caso 8 que tenía retraso de crecimiento (edad ósea retrasada) previo al tratamiento no pareció mejorar en este sentido. En conformidad con estas publicaciones nosotros no hemos encontrado ninguna alteración ósea secundaria de relevancia, como retraso de crecimiento o cierre epifisario precoz. Quizá sea porque las dosis empleadas siempre han sido inferiores a 1 mg/ kg/ día, tanto de etretinato como de acitretino, que por otra parte es la dosis recomendada en múltiples trabajos para evitar precisamente estos efectos^{4,14}. En cuanto al seguimiento radiológico, hay quien aconseja controles cada 12 a 18 meses¹⁴, mientras que otros piensan que éstos se deberían restringir a aquellos pacientes con anomalías radiológicas previas al tratamiento o que presenten algún síntoma musculoesquelético^{4,17}. Por último, aunque ciertos autores⁵ opinan que la toxicidad ósea del acitretino podría ser menor que la de su precursor, por acumularse menos en el organismo, no hay hasta la fecha ningún estudio comparativo al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pennes DR, Martel W, Ellis CN, Voorhees JJ. Evolution of skeletal hyperostoses caused by 13-cis-retinoic acid therapy. *Am J Roentgenol* 1998;151:967-73.
2. Ellis CN, Pennes DR, Hermann RC, Blauvelt A, Martel W, Voorhees JJ. Long-term radiographic follow-up after isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:1252-61.
3. Traupe H, Happle R. Etretinate therapy in children with severe keratinization defects. *Eur J Pediatr* 1985;143:166-9.
4. Lacour M, Mehta-Nikhav B, Atherton DJ, Harper JJ. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996;134:1023-9.
5. Happle R, van de Kerkhof PCM, Traupe H. Retinoids in disorders of keratinization: their use in adults. *Dermatologica* 1987;175 Suppl 1:107-24.
6. Milstone LM, Mc Guire J, Ablow RC. Premature epiphyseal closure in a child receiving oral 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:663-6.
7. Prendiville J, Bingham A, Burrows D. Premature epiphyseal closure - a complication of etretinate therapy in children. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1259-62.
8. Halkier-Sorensen L, Laurberg G, Andresen J. Bone changes in children on long-term treatment with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:999-1006.
9. Ruiz Maldonado R, Tamayo Sánchez L, Orozco Covarrubias ML. The use of retinoids in the pediatric patient. *Dermatol Clin* 1998;16:553-69.
10. Marks R, Finlay AY, Holt PJA. Severe disorders of keratinization: effects of treatment with Tigason (etretinate). *Br J Dermatol* 1981;104:667-73.
11. Geiger JM, Czarnetzki BM. Acitretin (Ro 10-1670, etretin): overall evaluation of clinical studies. *Dermatologica* 1988;176:182-90.
12. Brindley CJ. Overview of recent clinical pharmacokinetic studies with acitretin (Ro 10-1670, etretin). *Dermatologica* 1989;178:79-87.
13. Steijlen PM, van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PCM. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol* 1994;130:211-4.
14. Blanchet-Bardon C, Nazzaro V, Rognin C, Geiger JM, Puissant A. Acitretin in the treatment of severe disorders of keratinization. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:982-6.
15. Waisman Y, Rachmel A, Metzker A, Wielunsky E, Nitzan M, Rotem A, Steiner R. Failure of etretinate therapy in twins with severe congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol* 1989;6:226-8.
16. Lawlor F, Peiris S. Harlequin fetus successfully treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1985;112:585-90.
17. Paige DG, Judge MR, Shaw DG, Atherton DJ, Harper JJ. Bone changes and their significance in children with ichthyosis on long-term etretinate therapy. *Br J Dermatol* 1992;127:387-91.
18. Langer K, Konrad K, Wolff K. Keratitis, ichthyosis and deafness (KID)- syndrome: report of three cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1990;122:689-97.
19. Tamayo L, Ruiz Maldonado R. Oral retinoid (Ro 10-9359) in children with lamellar ichthyosis, epidermolytic hyperkeratosis and symmetrical progressive erythrokeratoderma. *Dermatologica* 1980;161:305-14.
20. Pittsley RA, Yoder FW. Retinoid hyperostosis: skeletal toxicity associated with long term administration of 13-cis-retinoic acid for refractory ichthyosis. *N Engl J Med* 1983;308:1012-4.

21. Ellis CN, Madison KC, Pennes DR, Martel W, Voorhees JJ. Isotretinoin therapy is associated with early skeletal radiographic changes. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1024-9.
22. Palmer AK, Louis DS. Musculoskeletal abnormalities and ichthyosis. *Clin Orthop* 1977;125:131-5.
23. Brun P, Baran R. Neonatal ichthyosis treated for seven years with etretinate without effects on growth or ossification. *Current Therapeutic Research* 1986;40:657-63.
24. Glover MT, Peters AM, Atherton DJ. Surveillance for skeletal toxicity of children treated with etretinate. *Br J Dermatol* 1987;116:609-14.
25. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L. Retinoids in keratinizing diseases and acne. *Pediatr Clin North Am* 1983;30:721-34.
26. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L. Retinoids in disorders of keratinization: their use in children. *Dermatologica* 1987; 175 Suppl 1:125-32.