

DOENÇA DE DARIER TRATADA COM ISOTRETINOÍNA ORAL

DARIER'S DISEASE TREATED WITH ORAL ISOTRETINOIN

Resumo

Introdução

A Doença Darier é uma Genodermatose Autossômica Dominante, com mutação no gene ATP2A2 do cromossomo 12q23-24.1. Apresenta queratinização da epiderme, unhas e mucosas. Clinicamente apresenta pápulas hiperkeratóticas, em áreas seboreicas, dorso das mãos e plantar, mucosas e unhas.

Objetivos

Relatar o caso de uma paciente atendida no ambulatório de dermatologia da Primum Faculdade, com manifestações clínicas e histopatológicas características da doença de Darier e tratada com isotretinoína oral.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Paciente, sexo feminino, 33 anos, apresentando lesões de papulares, escamosas e ásperas no dorso das mãos. Com histopatologia confirmando Doença de Darier submetida a diversos tratamentos sem controle clínico.

Resultados

Introduzida isotretinoína, 0,8 mg/ kg/dia, emolientes tópicos e clobetasol esmalte apresentando a melhora clínica, possibilitando reduzir a dose do retinóide para 0,4mg/kg/dia.

Conclusões

A doença de Darier apresenta melhoras clínicas significativas com uso de isotretinoína oral em baixas doses, sendo uma opção terapêutica, em casos de difícil controle.

Abstract

Darier disease is an autosomal dominant genodermmatosis caused by the mutation on the ATP2A2 gene of the 12q23-241 chromosome. The disease presents itself as keratinization of the epidermis, nails and mucous membranes. Clinically it presents hyperkeratotic papules in seborrheic areas, such as the back of the hands sole of the feet, mucous membranes and nails. This article will report the case of a patient who was assisted in the Primum Faculdade's dermatology outpatient clinic with clinical and histological signs of Darier disease. The patient was treated with oral isotretinoin. The result shows significant clinical improvement, with a daily dose of 0.8mg/kg of isotretinoin with emollients and nail polish with clobetasol. The clinical improvement allowed for the daily dose of retinoid to be lowered to 0.4mg/kg. This results allow us to conclude that Darier disease has a significant clinical importance with low oral doses of isotretinoin, thus making it a therapeutic option in hard to control cases.

Autora / Orientador



Nara Sousa Farinha
Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdade Primum
Brasil



Byron José Figueredo Brandão
Professor - Dermatologia
Faculdade Primum
Brasil

Palavras-chave

Darier-White. Histopatologia. Acantólise.
Hiperkeratose. Disceratose.

Keywords

*Darier-White. Histopathology.
Acanthoysis. Hyperkeratosis.
Dyskeratosis.*

Trabalho submetido: 31/10/23. Publicação aprovada: 08/12/23. Financiamento: nenhum. Conflito de interesses: nenhum.

INTRODUÇÃO

A Doença Darier é uma Genodermatose Autossômica Dominante, causada por mutação no gene ATP2A2 localizado no cromossomo 12q23-24.1. Caracteriza-se por alterações na queratinização devido à perda de adesão entre as células da epiderme, unhas e mucosas. As manifestações cutâneas são pápulas hiperkeratóticas, que apresentam predileção por áreas seboreicas, dorso das mãos, unhas e mucosas. Os principais achados histopatológicos são acantólise e hiperqueratose, disqueratose^(1,2).

Doença de Darier é considerada uma genodermatose rara, trabalhos indicam prevalência entre 1:36000 até 1:100000. O acometimento é igual entre os sexos⁽³⁾.

Este trabalho tem o objetivo de relatar um caso de doença de Darier controlada pelo uso de retinóide oral.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 33 anos, relata que aos 8 anos de idade começou a apresentar lesões papulares, escamosas e ásperas no dorso das mãos. Realizou vários tratamentos com emolientes tópicos, corticoide tópico sem melhora. Aos 13 anos as lesões papulares persistiam e se espalharam para face, pescoço, tórax, abdome, e unhas. Nega história familiar dermatológica. Há 19 anos, realizou uma biópsia da região cervical com diagnóstico compatível com a doença de Darier. Iniciou tratamento com isotretinoína na dose 20 mg/dia, juntamente com emolientes tópicos por 3 anos e obteve melhora do quadro. Há 14 anos, apresentou piora das lesões e fez outra biópsia região torácica. Nas biópsias realizadas (2003 e 2008), observaram-se alterações histopatológicas semelhantes, caracterizadas por: hiperkeratose com focos de parakeratose de padrão disqueratótico, acantólise disqueratótica com formação de corpos redondos e fendas acantolíticas supra basais, consistentes com o diagnóstico de Doença de Darier. Está aguardando avaliação com geneticista, desde então.

O exame físico revelou múltiplas pápulas eritematosas, hiperkeratóticas, de 0,3 a 0,5 mm, que confluem em placas distribuídos nas regiões: face, em ambos os

condutos auditivos externos, pescoço, axilas, tórax, interescapular, abdome e face interna das coxas (Figuras 1 e 2).

Figura 1 - Pápulas eritemato acastanhadas, hiperkeratóticas, que se confluem em placas em tórax e abdome.



Fonte: original da autora.

Figura 2 - Pápulas eritemato acastanhadas, hiperkeratóticas, que se confluem em placas em pescoço e axilar esquerda.



Fonte: original da autora.

A região dorsal das mãos apresentam múltiplas pequenas pápulas eritematosas hiperkeratóticas e maceração interdigitais. E placas esbranquiçadas hiperkeratóticas em região plantar. As unhas com estrias longitudinais brancas e avermelhadas e hiperkeratóticas subungueais. Na borda distal da unha apresenta entale em forma de “V” em 1 e 4º quirodáctilo esquerdo e 1º quirodactilo direito (Figura 3).

Figura 3 - Unhas com estrias longitudinais avermelhadas e hiperkeratóticas subungueais, com entale em forma de “V” em 1ºquirodactilo bilateral.



Fonte: original da autora.

Procurou, em junho de 2022, o ambulatório de dermatologia da Primum Faculdade, devido à piora do quadro. Após exames laboratoriais, dentro dos parâmetros normais, iniciou o tratamento com isotretinoína na dose de 40mg/dia (0,8mg/kg/dia), emolientes facial e corporal tópicos, protetor solar, corticóide tópico, esmalte de clobetasol 2% nas unhas em dias alternados.

Paciente, por motivos pessoais, deixou de fazer o seguimento no ambulatório de dermatologia das Faculdades Primum.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Lesões apresentadas pela paciente são condizentes com as referidas na doença de Darier, que foi descrita pela primeira vez em 1889 por Jean Darier e James Clarke White. É também denominada Doença de Darier-White ou Ceratose Folicular ou Disceratose Folicular. Na qual são observadas pápulas queratóticas amarelo amarronzadas peri foliculares, isoladas ou coalescentes formando placas crostosas, geralmente em áreas seboreicas, couro cabeludo, face, pescoço, tronco, dorso das mãos, mucosas e alterações ungueais. As unhas podem apresentar distalmente chanfradura em forma de “V” típica desta Genodermatose ⁽⁴⁻⁶⁾.

Na microscopia óptica existem dois achados histológicos característicos que são a disceratose e a acantólise e também hiperkeratose, acantose. A disceratose

(queratinização anormal) resulta na formação de corpos redondos e grãos (queratinócitos acantolíticos com núcleo fragmentado) e acantólise suprabasal levando a formação de fendas suprabasais ou lacunas. Geralmente segue um curso crônico com exacerbações e remissões ⁽²⁾.

Pacientes com a forma moderada a grave podem se beneficiar da terapia com retinóides orais como: Acitretin, Isotretinoína ou Alitretinoína. Verificou-se que os retinóides têm um papel benéfico na doença de Darier. A justificativa para seu uso inclui a promoção da esfoliação. Retinóides tópicos podem ter efeito sinérgico com retinóides orais. A terapia convencional para doenças graves ainda depende de retinóides orais, com boa resposta relatada em 90% dos pacientes ⁽⁷⁻⁹⁾.

Um estudo conduzido por Kwok et al. na Universidade da Califórnia mostrou resposta em todos os cinco pacientes com doença de Darier-White, à isotretinoína oral administrado inicialmente na dose de 0,5 mg/kg/dia, aumentando até o máximo de 4 mg/kg/dia por 16 semanas. Houve mais de 50% de melhora em todos os pacientes. No entanto, a interrupção foi marcada por recaída. O uso de retinóides no tratamento da doença de Darier pode ser explicado até certo ponto pela base molecular da doença. Com tratamento e acompanhamento clínico e laboratorial com isotretinoína, após 8 meses, a paciente referiu melhora importante de 70% das lesões no corpo (escala de 0-100). Então foi ajustado a dose de isotretinoína para 20mg/dia (0,4 mg/kg/d), mantendo emolientes, protetor solar e esmalte de clobetasol, resultados esses que condizem com a literatura ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Realizou-se o Índice de qualidade de vida em dermatologia – DLQ1-BRA = 27 pontos antes do tratamento e após 8 meses apresentou DLQ1-BRA = 13 pontos.

CONCLUSÕES

A isotretinoína de forma oral associada a emolientes tópicos e clobetasol esmalte é uma opção terapêutica para o tratamento e controle da Doença de Darier.

REFERÊNCIA

1. Burge SM, Wilkinson JD. Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients. *J Am Acad Dermatol*. [Internet]. Jul 1992. [citado 31 out.2023];27(1):40-50. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(92\)70154-8](https://doi.org/10.1016/0190-9622(92)70154-8)
2. Elder DE. *Lever's Histopathology of the Skin*. [Impresso]. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 1257 p.
3. Rogner DF, Lammer J, Zink A, Hamm H. Darier and Hailey-Hailey disease: update 2021. *J Dtsch Dermatol Ges*. [Internet]. 2021 Out. [citado 31 out.2023];19(10):1478-1501. Disponível em: doi: 10.1111/ddg.14619. PMID: 34661345
4. Engin B, Kutlubay Z, Erkan E, Tüzün Y. Darier disease: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol*. [Internet]. Jul 2015. [citado 31 out 2023];33(4):448-51. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.04.009>
5. Sakuntabhai A, Burge S, Monk S, Hovnanian A. Spectrum of novel ATP2A2 mutations in patients with Darier's disease. *Hum Mol Genet*. [Internet]. Set 1999. [citado 5 dez 2023];8(9):1611-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.9.1611>
6. Self-assembly of biological macromolecules. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. [Internet]. Nov 1975. [citado 5 dez 2023];272(915):123-36. Disponível em: <https://doi.org/10.1098/rstb.1975.0075>
7. Letulé V, Herzinger T, Ruzicka T, Molin S. Treatment of Darier disease with oral alitretinoin. *Clin Exp Dermatol*. [Internet]. Jun 2013. [citado 5 dez 2023];38(5):523-5. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ced.12078>
8. Oostenhrink JH, Coijen EB, Steijlen PM, Van De Kerkhof PC. Oral contraceptives in the treatment of Darier-White disease- a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. [Internet]. Nov 1996. [citado 5 dez 2023];21(6):442-4. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1996.tb00152.x>
9. Godic'A. Darier disease: A review of pathophysiological mechanisms. *Acta Dermatoven APA*. [Internet]. 2003. [citado 5 dez 2023];12:119-26. Disponível em:

<https://www.acta-apa.org/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/archive/acta-apa-03-4/1.pdf>

10. Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Isotretinoin - unapproved indications/uses and dosage: a physician's reference. *Int J Dermatol*. [Internet]. Jun 2006. [citado 5 dez 2023];45(6):772-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02830.x>