

# Avaliação laboratorial dos efeitos colaterais pelo uso da acitretina em crianças portadoras de ictiose lamelar - seguimento por um ano\*

## *Evaluation of the side effects of acitretin on children with ichthyosis - a one-year study\**

Maria de Fátima de Medeiros Brito<sup>1</sup>Iara Pessoa Sant'Anna<sup>2</sup>Fábia Figueiroa<sup>3</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - Os retinóides orais representam uma das principais terapêuticas dermatológicas nas últimas décadas e têm sido indispensáveis para o tratamento das desordens de queratinização, particularmente a psoríase, ictioses e acne.<sup>1</sup>

OBJETIVOS - Avaliar a tolerabilidade da acitretina com atenção para os efeitos no metabolismo lipídico, função hepática e no sistema osteoarticular em crianças portadoras de ictiose lamelar.

MÉTODOS - Estudo prospectivo de 10 crianças portadoras de ictiose lamelar avaliadas clínica e laboratorialmente pelo período de um ano. Cada paciente foi inicialmente tratado com 10mg.dia ou aproximadamente 0,5mg.kg-1.dia. As doses foram ajustadas de acordo com a eficácia clínica e mantidas por um ano.

RESULTADOS - Das 10 crianças estudadas, todas evoluíram com alguma resposta clínica satisfatória ao final de um ano de acompanhamento. Não foram observadas alterações nas transaminases e nos lipídeos séricos, e, das seis crianças em que foi estudada a idade óssea, apenas uma apresentou alteração.

CONCLUSÃO - O uso da acitretina, quando administrada em doses adequadas e pelo período de um ano, é seguro e eficaz, sendo justificada sua utilização pelos benefícios dessa medicação e tendo em vista a insignificância das alterações laboratoriais apresentadas no estudo em questão. Palavras-chave: acitretina; criança; Ictiose Lamelar.

**Summary:** BACKGROUND - Systemic retinoids are one of the most important dermatological therapeutics recently discovered for treating disorders of keratinization, such as psoriasis, ichthyosis and acne.

OBJECTIVES - The objective of this study was to evaluate the impact of the use of these drugs on lipid metabolism, hepatic system and on bone.

METHODS - Prospective study. Ten children with ichthyosis were evaluated during one year. Each was treated with a dose of 10 mg.day or approximately 0.5 mg.kg-1.day. This dosage was adjusted on the basis of clinical efficacy or tolerance and maintained for one year.

RESULTS - All ten children presented improvement by the end of one year. There were no alterations in transaminases, serum lipids and only one child out of six evaluated for bone age presented alterations.

CONCLUSION - The use of acitretin when administered at a correct dosage for a one-year period is secure and effective. The beneficial effect of the drug and its minimal toxicity shown in this study justify its use in children.

Keywords: acitretin; child; Ichthyosis, Lamellar.

Recebido em 18.07.2003. / Received in July, 18<sup>th</sup> of 2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 12.03.2004. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in March, 12<sup>th</sup> of 2004.

\* Trabalho realizado Ambulatório de Dermatologia/Medicamentos excepcionais - Cisam/Universidade de Pernambuco - Recife/PE / Work done at Dermatology Ambulatory / Exceptional Medications - Cisam/University of Pernambuco - Recife/PE

<sup>1</sup> Professora substituta da UFPE e médica dermatologista da UPE/Cisam / Substitute Professor, UFPE and M.D. Dermatologist, UPE/Cisam.

<sup>2</sup> Médica dermatologista da UPE/ Cisam / M. D. Dermatologist, UPE/ Cisam

<sup>3</sup> Mestranda em dermatologia da UFPE / Masters course student, Dermatology, UFPE

## INTRODUÇÃO

Os retinóides, derivados naturais ou sintéticos da vitamina A, determinaram um importante avanço na terapêutica de diversas doenças dermatológicas. São classificados em três gerações, sendo a acitretina um metabólito ativo do etretinato, de segunda geração,<sup>2</sup> que representa a terapêutica de primeira linha para o tratamento dos distúrbios genéticos de queratinização nas crianças.<sup>1</sup> Contudo, devido à necessidade de uso prolongado, essa droga fica reservada aos casos mais graves.

A ictiose lamelar (IL) é uma genodermatose autossômica recessiva com manifestações cutâneas, apresentando-se já ao nascimento, caracterizada por descamação generalizada, com escamas espessas e escuras, e eritrodermia que não poupa flexuras. Encontram-se também ectrópio bastante pronunciado, ecláblio, orelhas rudimentares e coladas, cabelos escassos, secos, anelados e quebradiços, e ceratodermia palmoplantar.<sup>3</sup> Essas crianças apresentam uma aparência desfigurada, modificada pobremente pela terapêutica tópica existente até o momento, conduzindo a profundas alterações psicológicas não só os portadores, como também seus familiares, dificultando a vida socioafetiva e causando perda da auto-estima.

O manejo da IL tem sido drasticamente mudado desde a introdução dos retinóides orais sintéticos, por sua ação nos mecanismos de proliferação e diferenciação celular. O primeiro sinal de melhora são desaparecimento do ectrópio,<sup>4</sup> melhora do ecláblio e descolamento das orelhas, além da abertura das mãos e melhora geral no aspecto da pele.

Em crianças, a dose de acitretina varia de 0,5 a 1mg.kg<sup>-1</sup>.dia. Na prática a dose de manutenção é em torno de 10mg.dia, e a dose máxima não deve ultrapassar 35mg.dia.

Quanto aos efeitos colaterais, os retinóides apresentam toxicidade aguda e crônica. As reações agudas mais frequentes são queilite, conjuntivite e perda dos cabelos, todos dose-dependentes em incidência e gravidade, reversíveis após descontinuação da terapia.<sup>5</sup> Avaliação laboratorial pode mostrar toxicidade hepática com elevação das transaminases e hiperlipidemias.<sup>6</sup> Em crianças, a tolerabilidade à acitretina em geral é boa, e os riscos são minimizados se cuidados adequados forem tomados.<sup>7,8</sup> Efeitos indesejáveis nos ossos poderão ocorrer nas terapias a curto prazo e principalmente nas terapias de longa duração, sendo geralmente permanentes.<sup>5</sup>

Neste estudo verificou-se a segurança do uso prolongado (1 ano) de acitretina em crianças com ictiose lamelar.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizado estudo aberto prospectivo de série de casos, composta por 10 crianças com idade de zero a 12 anos e diagnóstico clínico e histológico de ictiose lamelar, com uso da acitretina pelo período de um ano, no ambulatório de Dermatologia - Medicamentos Excepcionais - CISAM/UPE. Foram incluídas todas as crianças que fizeram uso da medi-

## INTRODUCTION

Retinoids are natural or synthetic derivatives of vitamin A and have led to important advances in the therapeutics for various dermatological diseases. They have been classified into three generations, with acitretin an active metabolite of etretinate, considered to be second generation,<sup>2</sup> and represents the first-line therapeutics for the treatment of genetic disturbances of keratinization in children.<sup>1</sup> However, due to the need for prolonged use, this drug is reserved for only the most serious cases.

Lamellar ichthyosis (LI) is an autosomal recessive genodermatosis with cutaneous manifestations that presents at birth and is characterized by generalized desquamation, with thick and dark scales, and erythroderma that does not spare the flexural surfaces. Also found are markedly pronounced ectropion, eclabium, flattened ears, and sparse, dry, curly and brittle hair as well as palmoplantar keratoderma.<sup>3</sup> Thus, these children present a deformed appearance that is barely improved by current topical therapeutics, leading to profound psychological alterations not only in the patients, but also their relatives, hindering social and affective relationships and causing loss of self-esteem.

The management of IL has changed drastically since the introduction of synthetic oral retinoids, due to their action in the mechanisms of cellular proliferation and differentiation. The first sign of relief is the disappearance of ectropion,<sup>4</sup> improvement of the eclabium and detachment of the ears, together with unclaspings of the hands and a general improvement in the skin's aspect.

In children, the dose of acitretin varies from 0.5 to 1 mg/kg<sup>-1</sup>.day. In practice, the maintenance dose is around 10 mg/day, and the maximum dose should not exceed 35 mg/day.

Regarding side effects, the retinoids present acute and chronic toxicity. The most frequent acute reactions are cheilitis, conjunctivitis and hair loss, all of which are dose-dependent in incidence and gravity, and reversible after discontinuing the therapy.<sup>5</sup> Laboratorial evaluation may show hepatic toxicity with elevation of the transaminases and hyperlipidemia.<sup>6</sup> In children, the tolerability to acitretin is in general good and the risks are minimized if appropriate care is taken.<sup>7,8</sup> Undesirable effects in the bones can occur during short-term therapies and especially protracted therapies that are usually permanent.<sup>5</sup>

This study demonstrated the safety of prolonged use (one year) of acitretin in children with lamellar ichthyosis.

## MATERIAL AND METHODS

A prospective open study was performed on a series of cases, comprising 10 children with ages from zero to 12 years and clinical and histological diagnosis of lamellar ichthyosis, that used acitretin for a period of one year, at the Dermatology Ambulatory - Exceptional Medicines - CISAM/UPE. All children were included that used the med-

cação durante um ano e selecionadas apenas aquelas com acompanhamento clínico e laboratorial antes do tratamento e a cada três meses para exames hematológicos, durante 12 meses, e idade óssea compatível com a idade cronológica antes do tratamento e após um ano de seguimento. Os critérios de exclusão foram obesidade (acima de 20% do peso ideal), distúrbios renais, hepáticos e do metabolismo lipídico e uso prévio ou concomitante de qualquer outra medicação sistêmica, bem como o fato de as crianças não terem completado um ano de seguimento clínico e laboratorial. Todas as crianças apresentavam comprometimento universal da pele com graus variáveis de descamação, eclábio e ectrópio. A dose média de acitretina foi 10mg/dia com ajuste de acordo com o peso e evolução clínica, variando de 0,5 a 1mg/kg/dia. Os pacientes foram examinados periodicamente, e o acompanhamento clínico e laboratorial deu-se antes, após um mês e a cada três meses até completar 12 meses do tratamento. Foi orientada a manutenção do tratamento tópico com hidratantes e emolientes. O manejo laboratorial consistia de dosagens séricas de taxas de função hepática, TGO (normal 8 - 40I.U./L); TGP (normal 5 - 35I.U./L); Colesterol (normal 150 - 250mg/dl), triglicerídeos (normal 50-150mg.dl<sup>-1</sup>) e exames radiológicos de mãos e punhos para avaliação da idade óssea [método de Greulich - pyle (normal ± 06 meses da idade cronológica )] antes e após 12 meses do tratamento.

A comparação das médias foi feita pelo teste de Mann-Whitney, no nível de 5% de probabilidade devido ao fato de os grupos serem independentes e o tamanho da amostra pequeno.

**RESULTADOS**

A idade dos doentes variou de 18 meses a 12 anos, com idade média de 6,33 anos e desvio padrão de 4,03 (Tabela 1); sete (70%) eram do sexo masculino, e três (30%) do sexo feminino. Colesterol, triglicerídeos e as transaminases foram avaliados em oito crianças (80%), não tendo apresentado alterações significativas (*U* calculado ≥ *U* crítico) ao final do primeiro ano do estudo (Tabela 2). A idade óssea foi avaliada em seis crianças (60%), tendo apresentado alteração em relação à idade cronológica em apenas uma criança (16,6%), orientada a descontinuar o tratamen-

tion for one year, selecting only those that had been submitted to clinical and laboratorial attendance before the treatment and every three months for hematological exams, for 12 months, and with compatible bone age before treatment and after one-year of follow-up. The exclusion criteria were obesity (20% above ideal weight), renal, hepatic and lipid metabolism disturbances and previous or concomitant use of another systemic medication, besides those children that did not complete the one year of clinical and laboratorial follow-up. All of the children presented universal involvement of the skin with varying degrees of desquamation, eclabium and ectropion. The mean dose of acitretin was 10 mg/dia which was adjusted according to the weight and clinical course, with a range of 0.5 to 1.0 mg/kg/day. The patients were examined periodically, and the clinical and laboratorial attendance was done before treatment, then after one month and every three months until completing the 12 months of treatment. The patients were counseled to maintain the topical treatment with moisturizers and emollients. The laboratorial management consisted of dosing serum rates of hepatic function, GOT (normal 8 - 40 I.U./L); GPT (normal 5 - 35 I.U./L); Cholesterol (normal 150 - 250 mg/dl), triglycerides (normal 50 - 150 mg.dl<sup>-1</sup>) and radiologic exams of hands and wrists for evaluating bone age [method of Greulich - pyle (normal ± 06 months of chronological age)] before and after 12 months of treatment.

Comparison of means was done using the Mann-Whitney test, at the 5% level of probability, due to the fact that the groups were independent with a small sample size.

**RESULTS**

The age of the patients varied from 18 months to 12 years, with a mean of 6.33 years and standard deviation of 4.03 (Table 1); seven (70%) were male and three (30%) female. Cholesterol, triglycerides and the transaminases were evaluated in eight children (80%) and there were no significant alterations (calculated *U* ≥ critical *U*) at the end of the first year of the study (Table 2). The bone age was evaluated in six children (60%) and only one (16.6%) presented alteration in relation to the chronological age and was counseled to discontinue the treatment after evaluation by endocrinolo-

Tabela 1: Distribuição de freqüência da idade das crianças com ictiose lamelar / *Table 1: Age of the children with lamellar ichthyosis*

Idade em anos <i>Age (years)</i>	N.	%
0 - 3	4	40
4 - 8	3	30
9 - 12	3	30
Total	10	100

Tabela 2: Distribuição de média e desvio padrão dos exames laboratoriais / *Table 2: Results of the laboratory exams, data given as mean and standard deviation*

Exames laboratoriais <i>Laboratory exam</i>	(Média ± DP) <i>(Mean ± SD)</i>
Colesterol / <i>Cholesterol</i>	151.06 ± 13.18
Triglicerídeos / <i>Triglyceride</i>	93.72 ± 28.18
TGO / <i>GOT</i>	26.06 ± 8.79
TGP / <i>GPT</i>	20.0 ± 9.84

Tabela 3: Distribuição da idade cronológica X idade óssea  
 Table 3: Distribution of chronological age against bone age

Idade cronológica (meses) Chronological age (months)	N.	Idade óssea Bone age	N.
34 meses / months	1	46 meses / months	1
96 meses / months	1	99 meses / months	1
144 meses / months	1	41 meses / months	1
24 meses / months	1	18 meses / months	1
60 meses / months	1	72 meses / months	1
60 meses / months	1	54 meses / months	1

to após avaliação pela endocrinologia. (Tabela 3). A resposta clínica favorável, com aspectos variados, em média ocorreu após o terceiro mês do início do tratamento. Foi observada uma melhora do aspecto geral na pele, diminuição da descamação, redução do ectrópio e melhora do eclábio.

Nas figuras 1 e 2 são apresentadas as fotografias das crianças estudadas para avaliação dos resultados clínicos, antes e após o tratamento. Observar melhora da descamação, bem como do eclábio e ectrópio.

#### DISCUSSÃO

A idade dos doentes na amostra estudada variou de 18 meses a 12 anos, com maior concentração na faixa etária de zero a três anos. O início do tratamento varia de acordo com a gravidade do quadro, havendo relato de início desde os primeiros dias de vida.<sup>9</sup>

Houve predomínio no sexo masculino (70%) nesta casuística. Os dados da literatura não evidenciam predileção por sexo na IL; no entanto, devido aos conhecidos efeitos teratogênicos dos retinóides, em particular do etretinato e seus metabólitos, sua indicação pode ser limitada, mesmo em crianças do sexo feminino, uma vez que a

gy (Table 3). The favorable clinical response, with varied aspects, occurred on average after the third month of treatment. An improvement was observed in the general aspect of the skin, with a decrease in the desquamation, reduction of the ectropion and improvement of the eclabium.

Figures 1 and 2 present photographs of the children before and after the treatment for evaluation of the clinical results. Note the improvement in the desquamation, eclabium and ectropion.

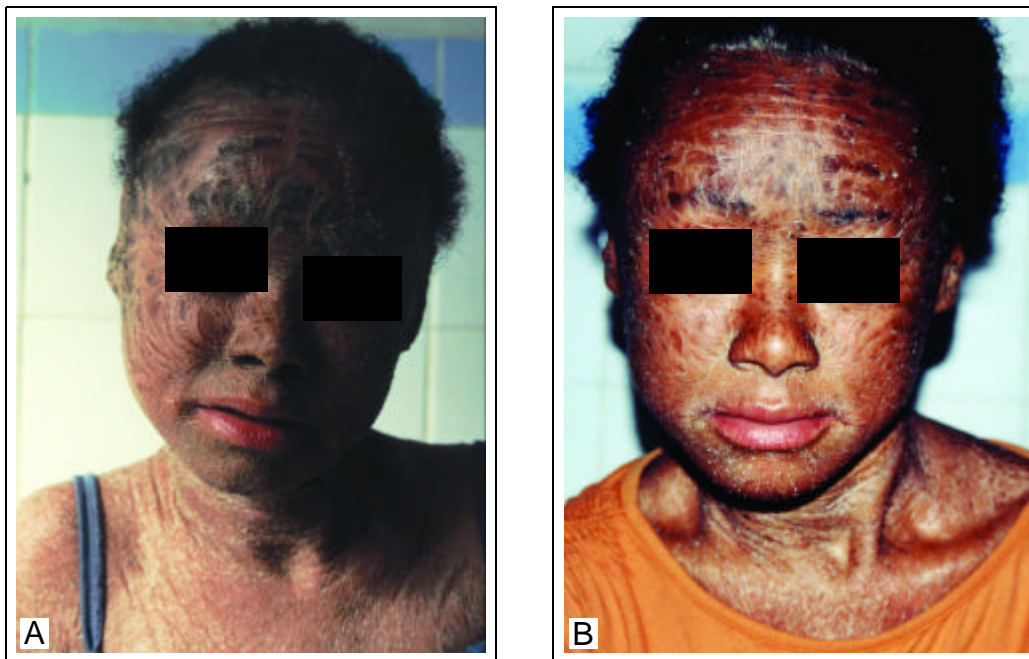
#### DISCUSSION

The age of the patients in the studied sample varied from 18 months to 12 years, with a greater concentration in the age group of zero to three years. The beginning of the treatment varies according to the severity of the picture, with reports of having been initiated within the first days of life.<sup>9</sup>

There was a prevalence among the male sex (70%) in this sample. Data in the literature does not point to a sex bias in LI; however, due to the known teratogenic effects of retinoids, and in particular etretinate and its metabolites, its indication is limited even for young females since the restriction against pregnancy after suspension of the drug is



Figuras 1A e B: Irmãos com IL, tratados com acitretina. Antes e após três meses de tratamento  
 Figures 1A and B: Brother and sister with LI. Before and after three months of treatment with acitretin.



Figuras 2A e B: Criança tratada com acitretina. Antes e após sete meses de tratamento  
 Figures 2A and B: Child treated with acitretin. Before and after seven months of treatment

restrição à gravidez, após a suspensão da droga, é muito longa, de aproximadamente dois a três anos.

Não houve alterações estatísticas significantes nas provas de função hepática e no metabolismo lipídico. Os dados da literatura evidenciam uma elevação das transaminases em torno de cinco a 8% e raras reações hepatotóxicas agudas. Hiperlipidemia pode ocorrer com frequência variável,<sup>6</sup> embora pareça existir tolerabilidade maior em crianças, talvez devido à menor exposição aos fatores predisponentes a essa condição, tais como hábitos alimentares, ingestão de bebidas alcoólicas, fumo, sedentarismo, diminuindo a potencialização desses efeitos em comparação aos adultos.

Com relação à idade óssea, foi observada alteração em 16,6% dos casos estudados. Nas crianças um dos aspectos fundamentais da terapia de longa duração com acitretina é o impacto que essa droga pode exercer sobre o crescimento físico e desenvolvimento. Alterações radiológicas sugestivas de fechamento precoce das epífises de crescimento têm sido relatadas e não são incomuns. Aparecem em tratamentos prolongados, levando pelo menos um ano para início da manifestação dos sintomas,<sup>13</sup> que são inconstantes, variáveis e múltiplos, particularmente em crianças após vários anos de tratamento e com doses elevadas, que iniciaram o tratamento nos primeiros dois a três anos de vida.<sup>7,8</sup>

As anormalidades ósseas mais frequentes são hiperostose, encurtamento dos espaços intervertebrais, osteoporose, calcificação dos ligamentos e tendões, adelgaçamento dos ossos longos, reabsorção óssea, fechamento prematuro das epífises e retardo no crescimento.<sup>7,8,10,11,12</sup>

A criança do presente estudo que apresentou alteração na idade óssea ao final do primeiro ano de tratamen-

very long, lasting approximately two to three years.

There were no significant statistical alterations in the tests of hepatic function and in the lipid metabolism. Data in the literature describes rises in the transaminases of around 5 to 8% and rare acute hepatotoxic reactions. Hyperlipidemia can occur with variable frequency,<sup>6</sup> although there appears to be a greater tolerability in children, perhaps due to lower exposure to the predisposing factors for this condition, such as alimentary habits, ingestion of alcoholic beverages, smoking and sedentary life style, thereby reducing the potentiation of these effects, in comparison with adults.

Regarding bone age, alteration was observed in one (16.6%) of the cases studied. In children, one of the fundamental aspects of long-term therapy with acitretin is the impact that this drug can have on physical growth and development. Radiologic alterations suggestive of precocious closing of the growth epiphyses have been reported and these are not uncommon. They occur in prolonged treatments and take at least one year for manifestation of the symptoms,<sup>13</sup> which are inconstant, variable and multiple, particularly in children after several years of treatment and with high doses, that began the treatment within two to three years of life.<sup>7,8</sup>

The most frequent bone abnormalities are hyperostosis, shortening of the intervertebral spaces, osteoporosis, calcification of the ligaments and tendons, thinning of the long bones, bone reabsorption, premature closing of the epiphyses and retarded growth.<sup>7,8,10,11,12</sup>

The child in the present study that presented alteration in the bone age at the end of the first year of treatment



to iniciou tratamento aos dois anos e três meses, com dosagem de 10 mg.dia de acitretina, e não apresentava outras alterações laboratoriais nem antes, nem após um ano de acompanhamento. No entanto, tendo em vista os achados, os autores sugerem que essa alteração seja atribuída ao uso da acitretina. Recomenda-se a utilização da terapêutica intermitente ou a menor dose eficaz, para minimizar os efeitos negativos, principalmente sobre o sistema osteoarticular, e o monitoramento radiológico anual com exames radiológicos da coluna cervicolumbar, dos ossos longos e das mãos e punhos para idade óssea.

## CONCLUSÃO

O uso da acitretina, quando administrada em doses adequadas e pelo período de um ano, é seguro e eficaz, sendo justificado com monitorização principalmente do sistema osteoarticular pelos benefícios dessa medicação e tendo em vista a insignificância das alterações laboratoriais apresentadas no estudo em questão. □

## REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Ruiz-Maldonado R, Tamayo L, Orozco C. The use of retinoids in pediatric patients. *Dermatol Clin* 1998;553:569.
2. Ceovic R, Pasic A, Lipozencic J. The use of retinoids in pediatric patients. *Acta Dermatovenereol* 2001;115:119.
3. Gony LP, Digiovanna JJ. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 5ª ed vol II. New York: McGraw Hill, 1999: 2810 - 2820.
4. Lopes CF. O uso dos retinóides em algumas dermatoses com exceção de psoríase e acne. *An bras Dermatol* 1988;63(3):309-312.
5. Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JI. Na appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol* 1996;134(6):1023-1029.
6. Berbis Ph. Acitretine. *Ann Dermatovenereol* 2001;737:745.
7. Prendiville J, Binngam EA, Burrows D. Premature epiphyseal closure: A complication of etretinate therapy in children. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1259.
8. 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.
9. Burge S, Ryan T. Diffuse hyperostosis associated with etreti-

*nate. Lancet* 1985;2:397.

10. David M, Hodak E, Lowe NJ. Adverse effects of retinoids. *Med Toxicol Adverse Drugs Exp* 1988;3:273.

11. Di Giovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH *et al*. Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long term therapy with etretinate. *N Engl J Med* 1986;315:1177.

12. Halkier-Sorensen L, Andresen J, Etretinate and slender long bones in children. *Acta Dermatovenereol* 1988;68:275.

13. Anders V, Linköping MB. Long-term Safety of retinoid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:529-533.

## CONCLUSION

*The use of acitretin, when administered at appropriate doses and for a period of one year together with monitoring mainly of the osteoarticular system, is safe, effective and warranted by the benefits of this medication, and bearing in mind the insignificance of the laboratorial alterations presented in the current study.* □

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

*Maria de Fátima de Medeiros Brito  
Rua João Ramos, 211/2601 - Graças  
52011-080 Recife PE  
Tel./Fax: (81) 3423 - 2185  
E-mail: fatimabrito@elogica.com.br*