

CARTAS - TERAPIA

Doença de Darier: terapêutica tópica com diclofenaco de sódio ☆,☆☆



Prezado Editor,

Examinamos um paciente do sexo masculino, 32 anos, com história prévia de epilepsia e déficit cognitivo, em uso de carbamazepina e diagnóstico clínico e histopatológico de doença de Darier há oito anos. Ao exame físico, apresentava múltiplas pápulas eritemato-acastanhadas, ceratóticas, algumas crostosas, localizadas no dorso, ombros e tórax anterior (fig. 1). Fez uso prévio de ceratolíticos, corticosteroides e retinoides tópicos, além de antibióticos sistêmicos, sem controle das lesões. Retinoides sistêmicos foram evitados em virtude de possíveis interações medicamentosas (carbamazepina).

Após revisão da literatura, encontramos alguns relatos do uso de diclofenaco de sódio tópico na doença de Darier. Optou-se por iniciar diclofenaco de sódio 3% com ácido hialurônico 2,5% em gel de natrosol, para aplicação duas vezes ao dia apenas nas áreas afetadas do lado esquerdo do corpo, por oito semanas. Após melhora significativa das lesões, o paciente foi orientado a aplicar sobre todas as áreas acometidas, duas vezes ao dia. Negou reações adversas locais ou sistêmicas durante o uso e não foram observadas alterações laboratoriais nesse período. Após quatro meses de tratamento, o paciente apresentava regressão importante das lesões, com máculas hipo e hiperocrômicas pós-inflamatórias e presença de poucas pápulas ceratóticas residuais (fig. 2). A medicação foi reduzida para uma vez ao dia por mais quatro semanas, e o tratamento então foi suspenso, mantendo bom controle clínico desde então.

A doença de Darier ocorre pela mutação do gene *ATP2A2*, que codifica uma proteína envolvida na diferenciação epidérmica e comunicação intercelular, denominada SERCA2B, levando a função insuficiente da SERCA21.^{1,2} Manifesta-se como pápulas eritemato-acastanhadas, ceratóticas, crostosas, em áreas seboreicas do tronco, couro cabeludo, face

e pescoço associado a odor fétido e prurido.¹ Alterações ungueais também podem ser observadas, como faixas longitudinais eritematosas e brancas, fissuras longitudinais, ceratose subungueal e fragilidade, formando entalhes em forma de "V".¹

O tratamento da doença de Darier inclui medidas gerais, como uso de roupas leves e proteção solar; uso de medicamentos tópicos, como ceratolíticos, corticoides, retinoides, tacrolimus e 5-fluorouracil; e medicamentos sistêmicos, como acitretina, isotretinoína ou ciclosporina. Tratamentos cirúrgicos e fotodinâmico também podem ser realizados.¹

O diclofenaco de sódio 3% foi descrito recentemente como opção terapêutica na doença de Darier.²⁻⁴ Seu mecanismo de ação se dá pela inibição da ciclooxigenase-2, resultando em supressão da atividade da prostaglandina E2, que por sua vez sub-regula o gene *ATP2A2*. Isso gera normalização dos níveis de SERCA2 nos queratinócitos.¹ Seu uso é combinado ao ácido hialurônico 2,5%, que tem a função de manter o fármaco na epiderme e derme superficial, com melhor ação local e menor absorção sistêmica.⁵

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuição dos autores

Marcella Oliveira Menezes Quitete de Campos: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Giovanna Abrantes Pimenta de Figueiredo: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Allyson Capobianco Evangelista: Elaboração e redação do manuscrito; revisão crítica da literatura.

Alexander Richard Bauk: Aprovação da versão final do manuscrito; concepção e planejamento do caso; participação efetiva na orientação da pesquisa; participação intelectual em conduta propedêutica e/ou terapêutica de casos estudados; revisão crítica da literatura; revisão crítica do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.01.019>

☆ Como citar este artigo: Campos MOMQ, Figueiredo GAP, Evangelista AC, Bauk AR. Darier's disease: treatment with topical sodium diclofenac 3% gel. An Bras Dermatol. 2023;98:882-4.

☆☆ Trabalho realizado no Ambulatório Geral, Serviço de Dermatologia, Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

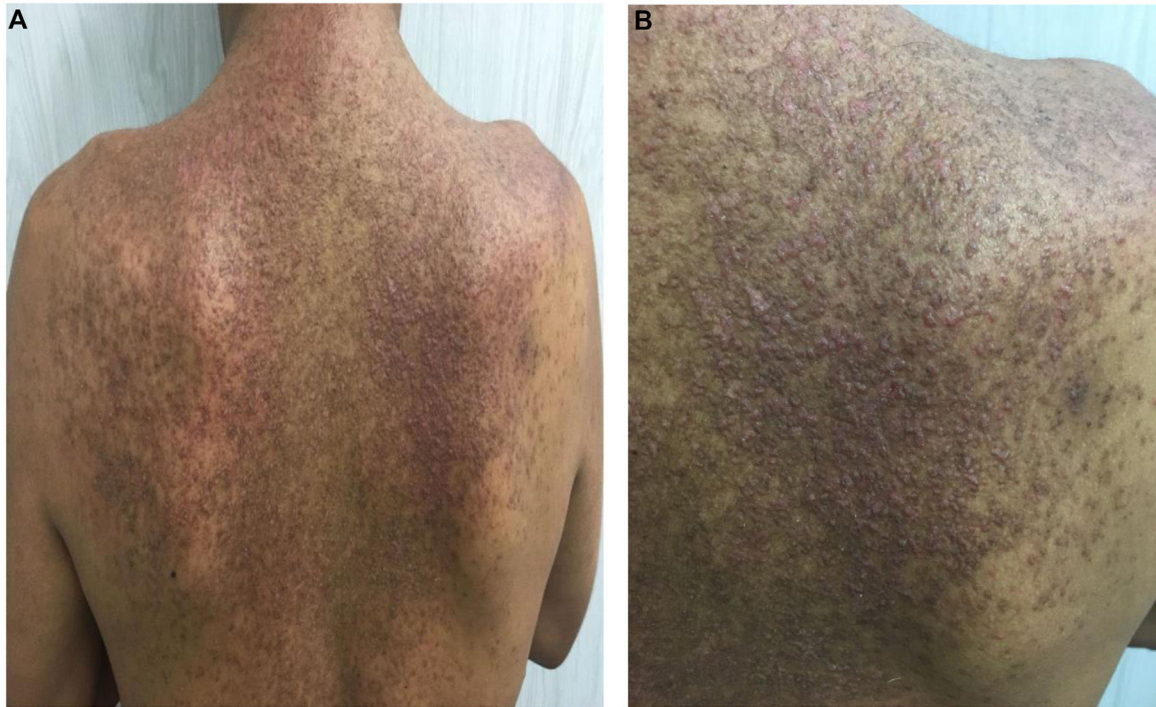


Figura 1 (A) Região dorsal antes do tratamento. (B) Região escapular direita antes do tratamento

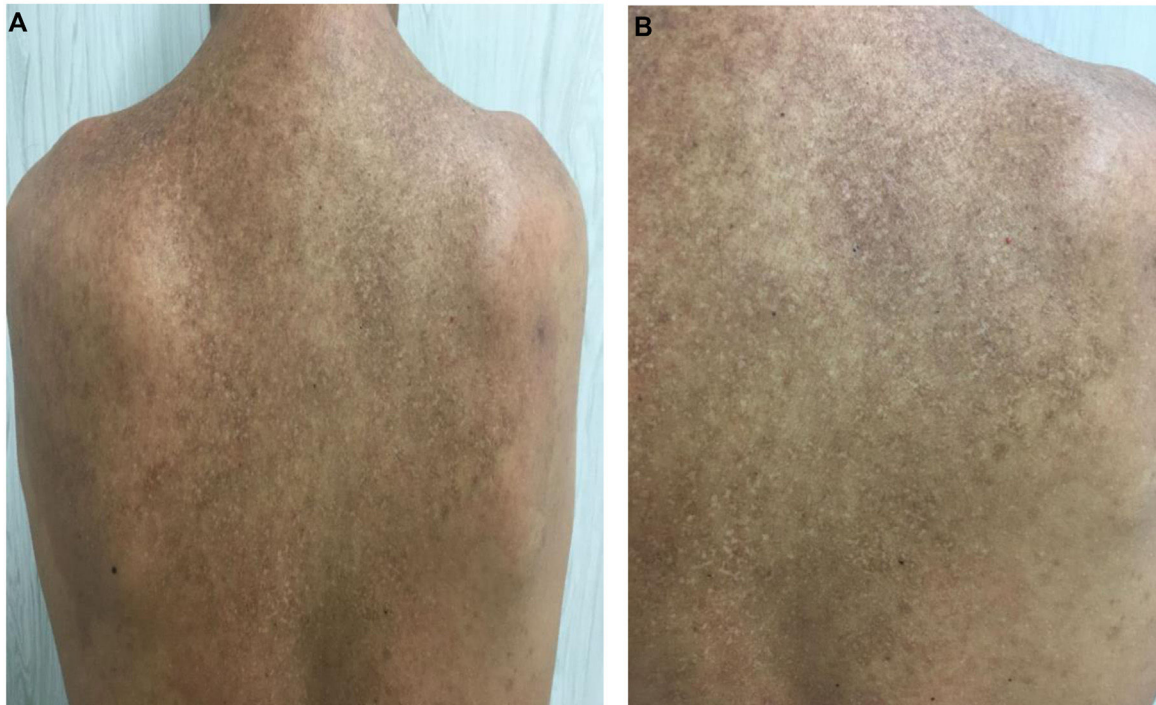






Figura 2 (A) Região dorsal, quatro meses após início do tratamento. (B) Detalhe do dorso, região escapular direita após tratamento

Referências

1. Kamijo M, Nishiyama C, Takagi A, Nakano N, Hara M, Ikeda S, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition restores ultraviolet B-induced downregulation of ATP2A2/SERC2 in keratinocytes: possible therapeutic approach of cyclooxygenase-2 inhibition for treatment of Darier disease. *Br J Dermatol.* 2011;166:1017-22.
2. Millan-Parrilla F, Rodrigo-Nicolas B, Moles-Poveda P, Armengot-Carbo M, Quecedo-Estebanez E, Gimeno-Carpio E. Improvement of Darier disease with diclofenac sodium 3% gel. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:89-90.

- Santos-Alarcon S, Sanchis-Sanchez C, Mateu-Puchades A. Diclofenac sodium 3% gel for Darier's disease treatment. *Dermatol Online J.* 2016;22:17–20.
- Palacios-Alvarez I, Andres-Ramos I, Silva MY, Simal G. Treatment of Darier's disease with diclofenac sodium 3% gel. *Dermatol Ther.* 2017;30:1–3.
- Nelson CG. Diclofenac gel in the treatment of actinic keratosis. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:207–11.

Marcella Oliveira Menezes Quitete de Campos *,
Giovanna Abrantes Pimenta de Figueiredo ,
Allyson Capobianco Evangelista 
e Alexander Richard Bauk 

Departamento de Dermatologia, Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

* Autor para correspondência.

E-mail: marcellamqcampos@gmail.com (M.O. Campos).

Recebido em 29 de dezembro de 2021; aceito em 31 de janeiro de 2022

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.06.014>

2666-2752/ © 2023 Sociedade Brasileira de Dermatologia.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open

Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Pitiríase rubra pilar induzida pelo uso tópico de imiquimode 5%^{☆☆}



Prezado Editor,

A pitiríase rubra pilar (PRP) é dermatose inflamatória papuloescamosa rara cuja patogênese permanece incerta, mas acredita-se que alguns medicamentos possam estar envolvidos.¹ Quatro casos de PRP desencadeados por imiquimode foram relatados anteriormente.^{2–5}

Paciente do sexo masculino, de 67 anos, sem antecedentes médicos relevantes, apresentou ceratoses actínicas múltiplas no tórax. Imiquimode 5% creme foi prescrito três vezes por semana. Na quarta semana de tratamento, o paciente desenvolveu lesões dolorosas e eritematosas no local da aplicação. Foi iniciado tratamento com corticosteroide tópico, e o tratamento com imiquimode foi suspenso. Entretanto, houve piora da erupção, com desenvolvimento de pápulas foliculares coalescentes de cor salmão, com descamação superficial, que se expandiram no sentido craniocaudal afetando o restante do corpo, com ilhas de regiões não afetadas (fig. 1). Também houve ocorrência de ceratoderma palmoplantar (fig. 2). O paciente apresentava sintomas semelhantes aos da gripe, como mialgia e febre. Os exames de sangue estavam dentro da normalidade. Foi realizada biópsia e a histopatologia revelou acantose psoriasiforme, tamponamento folicular com paraceratose nas bordas do orifício folicular e acantólise acentuada em múltiplas áreas. Os estudos de imunofluorescência foram negativos. Foi feito o diagnóstico clínico-histopatológico de PRP. O paciente negava qualquer sintoma sugestivo do quadro atual, pelo que a etiologia do processo em curso foi atribuída ao tratamento com imiquimode. Acitretina oral foi

introduzida na dose de 50 mg/dia, obtendo resposta mantida após cinco meses de seguimento.

A PRP é um distúrbio da queratinização cuja patogênese permanece incerta. Foi postulado que poderia ser uma resposta imune exacerbada a gatilhos antigênicos. A via T-helper 1 (Th1) é ativada, causando alteração na sinalização dos receptores de retinoides nos queratinócitos, bloqueando a ação da vitamina A e desenvolvendo um distúrbio da queratinização.²

Imiquimode é tratamento tópico aprovado para muitas doenças tumorais e virais. É agente estimulador da resposta imune, ligando-se ao receptor Toll-like (TLR)-7, que ativa a via Th1, resultando em cascata pró-inflamatória, como ocorre na PRP.³

Foram relatados mais quatro casos de PRP induzida por imiquimode com algumas características em comum (tabela 1). É notável que todos os casos tenham mostrado acantólise na microscopia óptica,^{2–5} embora tenha sido descrita em aproximadamente apenas 30% das biópsias de PRP em estudos anteriores.¹ Foi relatado anteriormente que o imiquimode está envolvido no desenvolvimento de alterações acantolíticas com estudos de imunofluorescência direta negativos. Foi proposto que a acantólise poderia ser o resultado do aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo imiquimode.⁴ Além disso, deve-se ressaltar que a maioria dos pacientes apresentava sintomas sistêmicos.⁵ A maioria deles mostrou excelente resposta aos tratamentos convencionais, sugerindo que a PRP induzida por imiquimode provavelmente tenha prognóstico favorável.^{2–5}

Outras dermatoses inflamatórias que podem se desenvolver ou ser exacerbadas com o uso tópico de imiquimode foram relatadas, como erupções psoriasiformes, lesões semelhantes ao pênfigo, eritema multiforme, lúpus subagudo, líquen plano e despigmentação semelhante ao vitiligo.² Assim, o papel pró-inflamatório sistêmico do imiquimode parece ser reforçado.

O imiquimode, como tratamento estimulador da resposta imune, pode ter efeito sistêmico, aumentando os níveis de citocinas pró-inflamatórias e a resposta Th1, resultando no desenvolvimento de PRP. Deve-se considerar o imiquimode tratamento útil para muitas doenças dermatológicas, mas devemos estar cientes do risco de aparecimento e exacerbação de dermatoses inflamatórias.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abdp.2023.06.014>

☆ Como citar este artigo: Armillas-Llitas L, Iglesias-Sancho M, Altemir A, Moreno Romero JA. Pityriasis rubra pilaris induced by topical use of imiquimod 5%. *An Bras Dermatol.* 2023;98:884–86.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Dermatologia, Hospital Universitario Sagrat Cor, Grupo Quirónsalud, Barcelona, Espanha.